



**HAL**  
open science

**Immuno-radiothérapie: une revue du rationnel,  
développements cliniques récents et perspectives futures**  
**Immuno-radiotherapy: a review of the rationale, recent  
clinical developments and future prospects**

R. Serre, E. Deutsch, F. Huguet, Y. Pointreau

► **To cite this version:**

R. Serre, E. Deutsch, F. Huguet, Y. Pointreau. Immuno-radiothérapie: une revue du rationnel, développements cliniques récents et perspectives futures Immuno-radiotherapy: a review of the rationale, recent clinical developments and future prospects. *Cancer/Radiothérapie*, 2022, 26 (6-7), pp.955-961. 10.1016/j.canrad.2022.06.027 . hal-04514153

**HAL Id: hal-04514153**

**<https://hal.science/hal-04514153>**

Submitted on 21 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Immuno-radiothérapie: une revue du rationnel, développements cliniques récents et perspectives futures

## Immuno-radiotherapy: a review of the rationale, recent clinical developments and future prospects

Raphaël Serre<sup>1</sup>, Eric Deutsch<sup>2</sup>, Florence Huguet<sup>3</sup>, Yoann Pointreau<sup>4</sup>

**titre court:** une revue d'immuno-radiothérapie

**short title:** review of immuno-radiotherapy

**keywords:** radiation therapy, radiotherapy, immunotherapy, immune checkpoint blockade, immuno-radiotherapy, toxicity, efficacy

**mots-clés:** radiothérapie, immunothérapie, inhibiteur de checkpoint immunitaire, immuno-radiothérapie, toxicité, efficacité

**Corresponding author:** Raphaël Serre

### Conflits d'intérêt :

Raphaël Serre reports no conflict of interests.

Eric Deutsch reports grants and personal fees from Roche Genentech, grants from Boehringer, grants from Astrazeneca, grants and personal fees from Merck Serono, grants from BMS, and grants from MSD.

Florence Huguet : Merck, BMS, MSD, AMGEN.

Yoann Pointreau : MSD, BMS, Merck Serono, Lilly, Pierre Fabre médicament, Seagen, Novartis, Ipsen, Kyowa Kirin, MundiPharma, Amgen, Takeda.

### Credit Author Statement

---

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren, Limoges, France, Inria – Inserm team COMPO, Marseille, France

<sup>2</sup> Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France, Université Paris-Saclay, Ile-de-France, France, Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy, Villejuif, France, INSERM U1030, Radiothérapie Moléculaire et Innovation Thérapeutique, Villejuif, France.

<sup>3</sup> Department of Radiation Oncology, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France, Sorbonne Université, Paris, France, INSERM U938 Cancer Biology and Therapeutics, Centre de Recherche Saint-Antoine, Paris, France

<sup>4</sup> Department of Radiation Oncology, ILC-Centre Jean Bernard, Le Mans, France

Raphaël Serre: Writing - Original Draft  
Eric Deutsch: Supervision  
Florence Huguet: Writing - Review & Editing  
Yoann Pointreau: Writing - Review & Editing, Project Administration

## Abstract (français)

Grâce aux succès des inhibiteurs de checkpoint, l'immunothérapie occupe désormais une place majeure dans la prise en charge d'un grand nombre de tumeurs solides, tandis que le nombre des indications continue de croître et que de nouvelles combinaisons pourraient, dans un avenir proche, modifier encore les standards de traitement. Cependant, les taux de réponse des immunothérapies en monothérapie sont modestes et leur utilisation s'envisage de plus en plus au sein de combinaisons avec d'autres traitements anticancéreux (chimiothérapies, chirurgie, radiothérapie ou certaines thérapies ciblées). Les combinaisons avec la radiothérapie semblent particulièrement attractives car il existe un fort rationnel expérimental qui lie une partie de l'efficacité des rayonnements ionisants à une stimulation induite sur le système immunitaire (réponse innée et adaptative). De nombreuses essais de phase précoce et un certain nombre de grands essais randomisés de combinaison ont donné des résultats d'efficacité et de tolérance, tandis que des essais importants sont encore en cours et apporteront des réponses dans un avenir proche. Cette revue rapide rappelle le rationnel biologique expérimental de l'immuno-radiothérapie et présente certains axes fondamentaux en cours d'exploration, puis présente les résultats cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour, ceux qui sont attendus prochainement, et enfin esquisse un tableau des perspectives dans un domaine en évolution rapide.

## Abstract (english)

Thanks to the success of checkpoint inhibitors, immunotherapy now plays a major role in the management of a large number of solid tumors, while the number of indications continues to grow and new combinations could, in the near future, further modify treatment standards.

However, the response rates of immunotherapies as monotherapy are modest and their use is increasingly considered in combination with other cancer treatments (chemotherapy, surgery, radiotherapy or certain targeted therapies). Combinations with radiotherapy seem particularly attractive because there is a strong experimental rationale linking part of the efficacy of ionizing radiation to an induced stimulation of both of the innate and adaptive response. Many early phases and a number of large randomized combination trials have published efficacy and safety results, while important trials are still ongoing and will provide answers in the near future.

This short review recalls the experimental biological rationale for immuno-radiotherapy and highlights some of the fundamental directions being explored, then presents the clinical efficacy and safety results available to date, those expected in the near future, and finally outlines the outlook in a rapidly evolving field.

## Introduction

Cette revue présente les développements récents concernant l'association de la radiothérapie et de l'immunothérapie, elle rappelle les mécanismes biologiques supposés d'immuno-stimulation et d'immunosuppression induits par la radiothérapie. Certains axes de recherche prometteurs sont présentés. Les avancées et les échecs cliniques récents sont rappelés, avec les grands essais randomisés en cours. Les domaines émergents: toxicité, biomarqueurs, nouvelles combinaisons, nouvelles immunothérapies sont évoqués. Cette revue vise à offrir un tour d'horizon actualisé d'un domaine en évolution rapide, dans un format volontairement court ne pouvant prétendre à l'exhaustivité.

## Rationnel biologique

Les mécanismes décrits sont généralement obtenus en conditions expérimentales: ils constituent peut-être une aide à la compréhension, mais leur généralisation à la clinique ne peut être envisagée qu'avec prudence.

## Stimulation immunitaire radio-induite

### Mort cellulaire immunogène

Les traitements cytotoxiques induisent plusieurs types de mort cellulaire dans des proportions variables (apoptose, nécrose, autophagie, pyroptose, nécroptose). La conception classique selon laquelle l'apoptose n'induit ni inflammation, ni réponse immunitaire, semble dépassée: selon les agents utilisés, la mort cellulaire peut induire une réponse inflammatoire et immunitaire, par l'émission et la détection de signaux de danger, les DAMPs (Damage-Associated-Molecular-Patterns), comme l'expression de calréticuline sur la membrane cellulaire, selon un processus complexe nécessitant des espèces réactives de l'oxygène (ROS, Reactive Oxygen Species) et favorisant *in fine* la phagocytose, l'expression membranaire de plusieurs protéines HSP (Heat-Shock-Proteins), ou le relargage d'agonistes des cellules dendritiques (comme les molécules d'ATP (Adénosine Triphosphate) et la protéine HMGB1 [High Mobility Group Box 1]) (1). La radiothérapie, et certaines chimiothérapies (comme les anthracyclines), peuvent ainsi provoquer une mort cellulaire immunogène.

### Surexpression du MHC de classe I, élargissement du répertoire TCR

Les cellules tumorales irradiées surexpriment le MHC (Major Histocompatibility Complex) de classe I, de manière dose-dépendante, en réponse à une augmentation et une diversification de la production de peptides intracellulaires, qui stimulent la présentation

antigénique puis une réponse immunitaire lymphocytaire T (2) plus intense et plus diversifiée.

## Production d'interféron

Les dommages de l'ADN produits par la radiothérapie entraînent une production d'interféron par la voie cGAS/STING (STimulator of INterferon Genes), qui induit une réponse immunitaire innée (activation lymphocytaire NK [Natural Killer]) ainsi que le recrutement de cellules dendritiques puis une réponse immunitaire adaptative (activation lymphocytaire T), qui contribuerait, expérimentalement, à l'efficacité de la radiothérapie.

## Normalisation de la vascularisation tumorale

La radiothérapie induirait expérimentalement une normalisation de la vascularisation tumorale qui augmente le recrutement des effecteurs immunitaires, en particulier à basse dose (3). L'induction de l'expression d'une molécule d'adhésion (VCAM-1, Vascular Cell Adhesion Molecule- ) pourrait y contribuer, pour une plage de doses assez large.

## Stimulation immunitaire aux basses doses

Les basses doses par fraction (moins de 2 Gy) sont un sujet d'investigation. Au phénomène d'hypersensibilité à basse dose, documenté *in-vitro* et impliquant les mécanismes de réparation de l'ADN, viendrait s'ajouter *in-vivo* une participation du micro-environnement : la radiothérapie pourrait entraîner une réponse immunitaire même à des doses faiblement tumoricides, par la modulation d'un microenvironnement tumoral relativement plus radiosensible, rappelant des hypothèses sur les mécanismes de la chimiothérapie *métronomique*. La stimulation de l'immunité innée pourrait y jouer un rôle essentiel (4). L'éventualité d'une synergie entre immunothérapie et radiothérapie basse dose ouvrirait des perspectives de traitement (par exemple, en cas d'atteinte hépatique diffuse).

## Effet *bystander* radio-induit

L'effet *bystander* radio-induit désigne une réponse tumorale dans des cellules non (ou peu) irradiées *juxtant* des cellules (fortement) irradiées; ces conditions idéales peuvent être *approchées* en irradiation spatialement fractionnée, ou *GRID technique*, ou par de forts gradients et une irradiation tumorale partielle en conditions stéréotaxiques. La technique GRID associerait une bonne tolérance et des taux de contrôle élevés. Les mécanismes de l'effet *bystander* pourraient impliquer le système immunitaire, via une production locale de cytokines inflammatoires, l'angiogenèse, le microenvironnement tumoral, des messages de mort cellulaire, les ROS (5). L'ajout d'inhibiteurs de checkpoint à des irradiations spatialement inhomogènes pourrait être synergique et représente une voie d'investigation émergente, qui rejoindrait en partie l'effet abscopal et l'immuno stimulation aux basses doses.

## Effet abscopal

La régression d'un îlot tumoral situé à grande distance d'une tumeur irradiée constitue l'effet abscopal, un phénomène documenté mais exceptionnel, un peu moins rare depuis l'apparition des inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Le *primum movens* serait une réponse immunitaire adaptative, reproductible expérimentalement en combinant l'irradiation avec diverses immunothérapies. Mais à ce jour, plusieurs essais, certains randomisés, visant à provoquer l'effet abscopal sont restés infructueux (NCT02684253, NCT03122509, NCT02888743). Le volume tumoral irradié pourrait jouer un rôle, ces essais n'ayant irradié qu'une seule lésion. D'autres essais, ciblant un plus grand nombre de lésions, sont en cours (KEYNOTE 717- IMPORTANCE).

## Immunosuppression radio-induite

### Destruction locale des effecteurs immunitaires

La disponibilité intra-tumorale des lymphocytes (T et NK) et des autres effecteurs immunitaires pourrait jouer un rôle dans l'efficacité de la réponse immunitaire. Leur grande radiosensibilité et la dynamique de leur recrutement post-irradiation, dans une fenêtre temporelle étroite, interrogent sur le timing et la dose par fraction, qui pourraient influencer la *dose immunologique efficace* (6). Certains lymphocytes *résidents non naïfs* seraient radio-résistants, mais perdraient leur capacité de division après irradiation.

L'irradiation prophylactique ganglionnaire serait expérimentalement délétère, par un mécanisme distinct des lymphopénies radio-induites (7). De plus, la dose reçue par les ganglions de drainage proximaux est non négligeable, même sans irradiation prophylactique. L'impact réel sur le contrôle tumoral reste à évaluer, des essais cliniques d'omission d'irradiation prophylactique ganglionnaire sont en cours (infra).

### Diminution de la réponse interféron

Expérimentalement, la radiothérapie induit une réponse interféron jusqu'à des doses par fraction élevées (20-25 Gy). Cependant, dans certains modèles, une exonucléase (TREX1, Three Prime Exonuclease 1) est induite à de fortes doses, dégradant l'ADN cytosolique et réduisant la production d'interféron. Des expériences indépendantes semblent confirmer la moindre efficacité de 16.5 Gy contre 3 x 8 Gy, malgré une dose biologique efficace identique (cf tableau 1).

### Lymphopénie radio-induite

Les lymphocytes T, surtout naïfs, sont parmi les cellules les plus radiosensibles. L'irradiation répétée de larges volumes comprenant des gros vaisseaux et des organes richement vascularisés peut provoquer des lymphopénies sévères et fréquentes, décrites par des

modèles de circulation lymphocytaire, elles ont un pronostic clinique péjoratif dans plusieurs méta-analyses(8), résultant possiblement de la moindre réponse immunitaire anti-tumorale, ou d'infections opportunistes. Le contrôle des lymphopénies est donc un enjeu majeur du développement de l'immuno-radiothérapie.

## Inhibition de la réponse immunitaire

La radiothérapie induit une production membranaire et possiblement intra-cellulaire de PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) ainsi que l'expression de TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor beta) qui promeut les lymphocytes T régulateurs et le recrutement de cellules myéloïdes suppressives par la chimiokine CCL2 (C-C Motif Chemokine Ligand 2). L'induction du PD-L1 membranaire renforce le rationnel des combinaisons entre radiothérapie et inhibiteurs de checkpoint PD(L)1, dont l'intérêt a été bien montré expérimentalement, tandis que l'induction de PD-L1 intra-cellulaire aurait un effet radio-protecteur, possiblement par une stabilisation de l'ARN messager : ceci pourrait motiver l'inhibition du PD-L1 intra-cellulaire.

## Questions ouvertes

### Volumes d'irradiation

Pour le traitement des cancers ORL, le caractère théoriquement immunosuppresseur de l'irradiation prophylactique ganglionnaire interroge sur sa pertinence en cas de combinaison avec l'immunothérapie. Cette question a motivé des essais ne ciblant que la tumeur visible, certains avec des résultats prometteurs (NCT03247712, NCT02904954); on attend les résultats de l'essai REWRITE (Radiotherapy Without pRophylactic neck IrradiaTion in Head and Neck Cancer) : durvalumab et radiothérapie du site tumoral et du premier relais ganglionnaire.

## Dose de radiothérapie et fractionnement

Certains schémas d'irradiation avec hypo fractionnement modéré (3 x 8 Gy) sont populaires dans les essais récents de combinaison, ils éviteraient (expérimentalement) la surexpression de TREX1, et auraient un profil de tolérance acceptable (NCT03247712, NCT02904954).

Cependant, des fractionnements très divers ont mis en évidence une stimulation immunitaire, avec ou sans immunothérapie associée, en conditions expérimentales. Globalement, il ne semble pas exister de lien simple entre la dose, son fractionnement et l'immunogénicité d'un traitement. Si certains ont proposé un modèle de *dose immunologique efficace* basé sur la dynamique de recrutement intra-tumorale des effecteurs (6), certaines expériences montrent que les différents effecteurs répondent en fait de manière individualisée aux fractionnements et aux immunothérapies, complexifiant l'analyse.

En clinique, l'hypofractionnement fort, mais non extrême (6-8 Gy) est parfois exploré, en particulier en situation néoadjuvant, mais la majorité des essais utilise encore un fractionnement classique (1.8-2.0 Gy par fraction).

## Séquencement ou coopération temporelle

Cette question n'est pas encore résolue. Une administration d'inhibiteurs de *checkpoint* (ICI) relativement rapprochée de la radiothérapie serait *théoriquement* et *expérimentalement* plus efficace qu'une administration tardive. Cependant, certains essais randomisés *positifs* ont utilisé une administration séquentielle tandis qu'inversement, certains essais *négatifs* étaient concomitants. Dans l'essai randomisé PACIFIC-I, le bénéfice de l'immunothérapie est diminué si le délai excède 14 jours, mais des facteurs confondants sont possibles et certaines données rétrospectives semblent contradictoires (9).

Dans un essai de radiothérapie stéréotaxique pour les mélanomes métastatiques, il existe un bénéfice à une préexposition suffisamment longue aux inhibiteurs de *checkpoint* (majoritairement anti-PD1, mais aussi anti-CTLA4 [Cytotoxic-T-Lymphocyte Associated

Protein 4] avant de commencer la radiothérapie concomitante (ACTRN12616001064493). Actuellement, la majorité des essais d'immuno-radiothérapie utilise une administration concomitante, mais en attendant les résultats, la prudence est de mise sur la question du meilleur séquençement.

## Résultats cliniques

### Efficacité

#### Essais randomisés positifs

**Cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique** : il existe un bénéfice à l'ajout du nivolumab adjuvant, au stade précoce, en cas de réponse pathologique incomplète après chimioradiothérapie néoadjuvante et chirurgie avec marges saines (CHECKMATE-577)(10).

**Cancer du poumon** : au stade précoce, il existe un bénéfice à l'ajout du durvalumab adjuvant après chimioradiothérapie exclusive (PACIFIC-1)(11).

**Cancer du sein** : bénéfice en survie sans progression du pembrolizumab au stade précoce pour les tumeurs triple négatives à haut risque, administration concomitante ou débutée moins de 2 semaines après la fin de la radiothérapie (KEYNOTE-522)(12).

#### Essais randomisés négatifs

**Cancer de la prostate** : il n'y a pas de bénéfice à l'ajout de la radiothérapie stéréotaxique à l'ipilimumab en adjuvant (NCT00861614), mais il y aurait des signaux d'activité selon les investigateurs, contrastant avec l'absence d'efficacité de l'ipilimumab monothérapie dans NCT01057810 / CA184-095.

**Cancers ORL** : il n'y a pas de bénéfice à l'ajout de l'avelumab en concomitance puis en maintenance pour les patients pris en charge par chimioradiothérapie exclusive (JAVELIN (13) et REACH), mais d'autres essais sont en cours.

**Cancers du col utérin** : il n'y a pas de bénéfice de l'ajout du durvalumab en concomitance puis en maintenance à la chimioradiothérapie (CALLA).

**Glioblastome** : il n'y a pas de bénéfice à l'ajout du nivolumab au protocole de Stupp et al., en concomitant puis en maintenance (CHECKMATE-548).

## Remarques

Dans les essais ayant montré un bénéfice clinique (poumon, sein triple négatif, oesophage), les conditions d'administration (normo-fractionnement ou traitement adjuvant) sont éloignées de celles des modèles précliniques, aussi les mécanismes biologiques de la clinique pourraient être assez distincts des mécanismes expérimentaux.

## Essais précoces et études rétrospectives positifs

**Cancer du poumon** : au stade métastatique, un antécédent de radiothérapie semble augmenter rétrospectivement l'efficacité du pembrolizumab (14) et du nivolumab (15); l'analyse groupée de deux essais randomisés de pembrolizumab (PEMBRO-RT et MDACC [MD Anderson Cancer Center]) a montré un bénéfice de l'ajout de la radiothérapie en concomitant, avec divers fractionnements (bénéfice en survie sans progression, survie globale et contrôle abscopal). L'irradiation en conditions stéréotaxiques à dose palliative pourrait augmenter l'activité de l'ipilimumab, dans une étude prospective non contrôlée (NCT02221739).

Au stade localisé, un taux élevé (53%) de réponse histologique est observé après radiothérapie stéréotaxique néoadjuvante associée au durvalumab, par rapport au durvalumab monothérapie (NCT02904954).

**Mélanome métastatique**: L'ajout de la radiothérapie à l'ipilimumab semble bénéfique rétrospectivement (16). Dans un essai prospectif non contrôlé, le bénéfice de l'ajout de radiothérapie à l'ipilimumab semble être plus important si la dose par fraction est supérieure à 4 Gy et diminue avec le volume tumoral, avec des fractionnements divers et une

administration concomitante (17). Dans une étude rétrospective, chez des patients en situation de progression sous ipilimumab, l'irradiation concomitante semble associée à une réponse abscopale chez la moitié des patients avec des réponses abscopales partielles ou stables, mais aucune réponse complète (18).

**Cancers ORL:** fort taux (86%) de réponse histologique majeure après radiothérapie stéréotaxique néo-adjuvante sur les volumes cliniquement envahis (sans prophylaxie), avec nivolumab (19) , très supérieur à l'activité du nivolumab monothérapie de CHECKMATE-358.

## Toxicité

### Radiothérapie en fractionnement classique

Les données des essais randomisés concernant l'administration concomitante d'inhibiteurs de checkpoint de type anti-PD(L)1 avec la radiothérapie normofractionnée sont, à ce stade, rassurantes: absence d'augmentation significative de la toxicité avec l'avelumab concomitant dans l'essai ORL JAVELIN (13). Avec le pembrolizumab dans le cancer du sein triple négatif, si quelque toxicité auto-immune de haut grade a été observée (surtout cutanées et endocrines), la majorité des complications est survenue pendant la phase de chimiothérapie néo-adjuvante, donc avant la radiothérapie adjuvante (KEYNOTE-522)(12).

Avec le durvalumab adjuvant dans le cancer du poumon, une discrète augmentation - mais non significative - des pneumopathies radiques (20% contre 16% ;  $p = 0.16$ ), ainsi qu'une augmentation - significative<sup>5</sup> - de la toux (35% contre 25% ;  $p < 0.01$ ) ont été observées dans l'essai PACIFIC-1(11). Une analyse secondaire de l'étude KEYNOTE-001 (pembrolizumab) a aussi montré une tendance à l'augmentation de la dyspnée (8% contre 0% ;  $p = 0.059$ ) et une augmentation - non significative - des pneumopathies (8% contre 1% ;  $p = 0.15$ ), en cas d'antécédent de radiothérapie thoracique. Globalement, ces données

---

<sup>5</sup> Test statistique: khi-deux

incitent à la prudence sur la toxicité pulmonaires en cas de radiothérapie classique avant, ou pendant, un anti-PD(L)1.

En cas de combinaison de radiothérapie avec *plusieurs* inhibiteurs de *checkpoint* (anti-PD(L)1 + anti-CTLA4), la fréquence et la sévérité de la toxicité semblent élevées dans plusieurs essais précoces: environ 25% de cas de grade 3 ou plus, souvent résistantes aux corticoïdes, en cohérence avec des données rétrospectives (20): ces combinaisons s'envisagent donc uniquement au sein d'essais cliniques.

## Radiothérapie stéréotaxique

En conditions stéréotaxiques, les données de toxicité en combinaison avec l'immunothérapie sont plus parcellaires, et des résultats d'essais cliniques randomisés sont attendus (PACIFIC-4).

Une étude précoce en situation néoadjuvante a retrouvé une toxicité immunologique de grade 3 ou plus chez 17% des patients avec un cancer ORL (CHECKMATE-358). Dans le cancer du poumon, une étude précoce constate une discrète augmentation - non significative - de la toxicité de haut grade pour la radiothérapie néo adjuvante (20% contre 17% ;  $p = 0.74$ ) et une nette augmentation - significative - de la toux de bas grade (23% contre 0% ;  $p < 0.02$ ) (NCT02904954). Ces données seront à confirmer sur de plus grands effectifs.

## Tolérance et dose de radiothérapie

Une association entre les doses de radiothérapie et la toxicité a été documentée par certains investigateurs, comme avec le nivolumab (NCT03247712), mais les données sont encore parcellaires: il n'existe pas de limites de dose consensuelles pour l'immunothérapie.

# Perspectives

## Essais randomisés<sup>6</sup>

Cf. tableau 2

## Biomarqueurs

Les biomarqueurs validés pour les inhibiteurs de *checkpoint* sont peu nombreux: expression de PD-L1 avec le *Tumor Proportion Score* (TPS), le *Combined Positive Score* (CPS), dans de rares indications : *Tumor Mutational Burden* (TMB), phénotype microsatellitaire instable (MSI), défaillance du système de réparation de l'ADN (dMMR, Deficient DNA Mismatch Repair). La valeur prédictive de ces biomarqueurs demeure modeste. Des projets de recherche explorent les Lymphocytes Infiltrant la Tumeur (TILs) et leur expression de PD-1, des signatures génomiques et épigénétiques d'inflammation tumorale ou de radiosensibilité, l'ADN tumoral circulant, des ratios de neutrophiles, de lymphocytes circulants et les LDH (Lung Immune Prognostic Index), l'IFN (Interféron) circulant ou des cytokines inflammatoires, des micro RNAs, des radiomics (scanographie ou TEP). Un important projet collaboratif (CIMAC-CIDC, Cancer Immune Monitoring and Analysis Centers - Cancer Immunologic Data Commons), associant recherche publique et secteur privé aux Etats-Unis, vise à structurer l'analyse des données immunologiques (WES [Whole exome sequencing], RNA-seq [RNA Sequencing], ATAC-seq [Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing], TCR [T-cell Receptor] sequencing) en consolidant les données de plusieurs essais cliniques. Le répertoire des biomarqueurs pourrait à terme s'étoffer, des outils spécifiques pour l'immuno-radiothérapie sont envisageables.

---

<sup>6</sup> La recherche dans [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) concerne les 4 principaux ICI: les anti-PD(L)1, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab.

## Modifications de fractionnement

Les liens suspectés entre fractionnement, immunogénicité et réponse aux immunothérapies, motivent des explorations expérimentales et cliniques. Par exemple, la combinaison de doses de radiothérapie ablative avec des doses plus faibles pourrait concilier efficacité radiobiologique, immunogénicité et tolérance. Ce concept de Modulation Post Ablation (PAM) pour aboutir à des fractionnement innovants conçus pour l'immuno-radiothérapie.

## Gestion de la toxicité

La toxicité aiguë des inhibiteurs de *checkpoint* sont bien documentées, leurs divers mécanismes auto-immuns sont moins connus, leur gestion s'avère délicate en cas de résistance aux corticoïdes, tandis qu'une fraction significative de la toxicité se chronicise, ce qui peut limiter les possibilités thérapeutiques ultérieures (exemple: pneumopathies auto-immunes et irradiation pulmonaire). En combinant avec la radiothérapie, il existe un risque de potentialisation: la prévention et la meilleure gestion de la toxicité auto-immune constitue donc un champ d'investigation important.

## Combinaisons innovantes

### **CAR-T**

Nouvelles immunothérapies utilisant des récepteurs T chimériques, les CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T) se développent rapidement dans les hémopathies malignes réfractaires; leur combinaison avec la radiothérapie pourrait être synergique.

### **PARPi**

Les inhibiteurs de PARP (Poly[ADP]-Ribose Polymerase) polymérase induiraient aussi l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales. Plusieurs phases III évaluent la combinaison pembrolizumab, niraparib et radiothérapie: (KEYLYNK-012 et 013).

### **Multi-inhibiteurs de *checkpoint***

TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) est un récepteur de co-inhibition des lymphocytes T et NK, corrélé au PD-1. La phase III KEYVIBE-006 évalue la combinaison d'un anti-TIGIT (vibostolimab) avec le pembrolizumab et la radiothérapie.

Le double blocage anti-PD(L)1 + anti-CTLA4 avec radiothérapie est évalué dans de nombreuses<sup>7</sup> phases précoces, mais la tolérance de cette combinaison doit être établie (NCT02659540, NCT03065179 - RADVAX -, NCT02701400, NCT03122509).

### **Autres combinaisons**

Des combinaisons de radiothérapie avec inhibiteur de *checkpoint* et des thérapies variées sont à l'étude: anti-HER2 (Human Rpidermal growth factor Receptor 2), anti-angiogéniques, anti-CXCR4 (C-X-C Motif Chemokine Receptor 4), vaccins oncolytiques.

## **Conclusion**

Le rationnel de la combinaison entre immunothérapie et radiothérapie repose sur de nombreux modèles précliniques, dans lesquels l'immunité adaptative ou innée jouent un rôle important, mais l'extrapolation à la clinique doit rester prudente.

L'immuno-radiothérapie à basse dose et l'utilisation de l'effet bystander soulèvent des hypothèses pré-cliniques intéressantes et pourraient déboucher sur des applications. L'effet abscopal demeure, malgré quelques progrès, très difficile à obtenir en clinique.

Les questions de fractionnement et de collaboration temporelle entre radiothérapie et immunothérapie n'ont pas encore reçu de réponse. Fractionnement classique et hypofractionnement modéré devraient continuer à dominer les essais cliniques au moins à court terme, mais des innovations dans le fractionnement sont possibles à moyen terme.

La toxicité de l'immuno-radiothérapie pourrait parfois constituer un facteur limitant (combinaisons multiples), tandis que des limites de dose restent encore à établir: ceci incite à la prudence et à poursuivre la recherche.

---

<sup>7</sup> Plusieurs dizaines dans la base clinical trials.gov pour nivolumab+ipilimumab+radiotherapy

En clinique, l'immunothérapie néoadjuvante associée à une radiothérapie innovante, sur des volumes d'irradiation réduits, sans prophylaxie ganglionnaire, en hypofractionnement, est prometteuse. En revanche, les irradiations de larges volumes prophylactiques en fractionnement classique tendent à décevoir, pour le moment (cancers ORL et du col utérin). L'immunothérapie adjuvante post-radiothérapie avait déjà démontré son bénéfice, passant par des mécanismes potentiellement distincts.

Au-delà des inhibiteurs de checkpoint, de nouvelles combinaisons sont en développement, impliquant d'autres immunothérapies (CAR-T), plusieurs inhibiteurs de checkpoint, ou des thérapies à potentiel synergique tels les inhibiteurs de PARP.

Enfin, la recherche de biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie est en plein essor.

L'immuno-radiothérapie constitue donc un domaine en développement avec des perspectives thérapeutiques à fort potentiel, ce qui justifie d'importants efforts de recherche.

## Références

1. Zitvogel L, Kepp O, Senovilla L, Menger L, Chaput N, Kroemer G. Immunogenic Tumor Cell Death for Optimal Anticancer Therapy: The Calreticulin Exposure Pathway: Fig. 1. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2010;16(12):3100-4.
2. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, K.Wansley E, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med.* 15 mai 2006;203(5):1259-71.
3. Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, et al. Low-Dose Irradiation Programs Macrophage Differentiation to an iNOS+/M1 Phenotype that Orchestrates Effective T Cell Immunotherapy. *Cancer Cell.* nov 2013;24(5):589-602.
4. Gómez V, Mustapha R, Ng K, Ng T. Radiation therapy and the innate immune response: Clinical implications for immunotherapy approaches. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2020;86(9):1726-35.
5. Dagueuet E, Louati S, Wozny AS, Vial N, Gras M, Guy JB, et al. Radiation-induced bystander and abscopal effects: important lessons from preclinical models. *Br J Cancer.* 4 août 2020;123(3):339-48.
6. Serre R, Barlesi F, Muracciole X, Barbolosi D. Immunologically effective dose: a practical model for immuno-radiotherapy. *Oncotarget.* 7 août 2018;9(61):31812-9.
7. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, Theodoros D, Kochel CM, Francica BJ, et al. Elective Nodal Irradiation Attenuates the Combinatorial Efficacy of Stereotactic Radiation Therapy and Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2018;24(20):5058-71.
8. Damen PJJ, Kroese TE, van Hillegersberg R, Schuit E, Peters M, Verhoeff JJC, et al. The Influence of Severe Radiation-Induced Lymphopenia on Overall Survival in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol.* nov 2021;111(4):936-48.
9. Bryant AK, Sankar K, Strohbehn GW, Zhao L, Elliott D, Daniel V, et al. Timing of Adjuvant Durvalumab Initiation Is Not Associated With Outcomes in Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol.* févr 2022;S0360301622000025.
10. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 1 avr 2021;384(13):1191-203.
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel 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.
12. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 10 févr 2022;386(6):556-67.
13. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* avr 2021;22(4):450-62.
14. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2018-28.
15. Yamaguchi O, Kaira K, Hashimoto K, Mouri A, Miura Y, Shiono A, et al. Radiotherapy is

- an independent prognostic marker of favorable prognosis in non-small cell lung cancer patients after treatment with the immune checkpoint inhibitor, nivolumab. *Thorac Cancer*. avr 2019;10(4):992-1000.
16. Koller KM, Mackley HB, Liu J, Wagner H, Talamo G, Schell TD, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther*. 2 janv 2017;18(1):36-42.
  17. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, Subrahmanyam PB, Rosenberg-Hasson Y, Swetter SM, et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol*. nov 2016;96(3):578-88.
  18. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, Muto P, Falivene S, Borzillo V, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncol Immunology*. mai 2014;3(5):e28780.
  19. Leidner R, Crittenden M, Young K, Xiao H, Wu Y, Couey MA, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. mai 2021;9(5):e002485.
  20. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN, Aizer AA, Taylor A, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. juin 2017;98(2):344-51.
  21. Dovedi SJ, Adlard AR, Lipowska-Balha G, McKenna C, Jones S, Cheadel EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014;74(19):5458-68.
  22. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014;124(2):687-95.
  23. Grapin M, Richard C, Limagne E, Boidot R, Morgand V, Bertaut A, et al. Optimized fractionated radiotherapy with anti-PD-L1 and anti-TIGIT: a promising new combination. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):160.
  24. Burnette BC, Liang H, Lee Y, Chlewicki L, Khodarev NN, Weichselbaum RR, et al. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res* 2011;71(7):2488-96.
  25. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618.
  26. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, Kenkel J, Ahn GO, Dutt S, et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clin Cancer Res*. 2015;21(16):3727-39.
  27. 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*. 2009;15(17):5379-88.

## Tableaux

**Tableau 1 : Données expérimentales, divers fractionnements de radiothérapie et d'immunothérapie ayant montré une stimulation immunitaire.**

ICI : inhibiteurs de *checkpoint*

PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1

TIGIT : T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains

CTLA4 : Cytotoxic-T-Lymphocyte Associated Protein 4

Dose totale	Nombre de fractions	Dose / Fraction	ICI	Source
10 Gy	5	2 Gy	anti-PD-L1	Dovedi SJ et al. Cancer Res 2014 [21]
12 Gy	1	12 Gy	anti-PD-L1	Deng L et al. J Clin Invest 2014 [22]
16.4 Gy	1	16.4 Gy	anti-PD-L1 anti-TIGIT	Grapin M et al. J Immunotherapy Cancer 2019 [23]
20 Gy	1	20 Gy	Aucun	Burnette BC et al. Cancer Res 2011 [24]
20 Gy	1	20 Gy	anti-PD_L1	Deng L et al. J Clin

				Invest 2014 [22]
24 Gy	3	8 Gy	anti-CTLA4	Vanpouille-Box C et al. Nat Commun 2017 [25]
30 Gy	1	30 Gy	Aucun	Filatenkov A et al. Clin Cancer Res 2015 [26]
30 Gy	5	6 Gy	anti-CTLA4	Dewan MZ et al. Clin Cancer Res 2009 [27]
36 Gy	18	2 Gy	anti-PD-L1 anti-TIGIT	Grabin M et al. J Immunotherapy Cancer 2019 [23]

**Tableau 2 : Essais randomisés de phase III actifs, radiothérapie et inhibiteurs de checkpoint.**

Localisation	Stade	Thérapeutiques	Séquence	Essais
<b>Poumon</b>	I,II	SBRT+/- durvalumab	concomitant	PACIFIC-4
	I,II	SBRT+/- pembrolizumab	concomitant	KEYNOTE-867
	III	CRT+pembrolizumab+/- olaparib	concomitant	KEYLYNK-012 KEYLYNK-013
	III	CRT+(pembrolizumab +vibostolimab) vs durvalumab adjuvant	concomitant	KEYVIBE-006
	IV	SBRT +/- pembrolizumab	concomitant	NCT03867175
	IV	pembrolizumab+chimiothérapie +/- RT	concomitant	NIRVANA-LUNG
	IV	chimio + (pembrolizumab ou nivolumab ou ipilimumab) +/- RT	concomitant	NCT04929041
<b>ORL</b>	HR	CRT +/- nivolumab	concomitant	NIVOPOSTOP
	HR	CRT +/- atezolizumab	post-RT	NCT03452137 IMVOKE-010
	LA	CRT +/- pembrolizumab concomitant	concomitant	KEYNOTE-412

	LA	SOC +/- pembrolizumab néoadjuvant	concomitant	KEYNOTE-689
	LA	SOC +/- atezolizumab	concomitant	NCT01810913
	Meta	pembrolizumab +/- RT hypofractionnée sans ENI	concomitant	PembroMetaRT
<b>Col utérin</b>	LA, HR	CRT +/- pembrolizumab	concomitant	KEYNOTE-A18 GOG-3047
	LA, HR	CRT +/- atezolizumab	concomitant	NCT03612791 ATEZOLACC
<b>Sein</b>	HR	(HR+ HER2-) SOC +/- pembrolizumab	pre-RT concomitant	KEYNOTE-756 <sup>8</sup>
	HR	(HR+ HER2-) SOC +/- nivolumab	pre-RT concomitant	CHECKMATE 7FL <sup>9</sup>
	HR	(TNBC) SOC +/- pembrolizumab	pre-RT concomitant	KEYNOTE-522 <sup>10</sup>
	HR	(TNBC) SOC +/- avelumab adjuvant	post-RT	A-BRAVE
<b>Oesophage, JGO</b>	M0, M1*	(épidermoïde) CRT +/- pembrolizumab	Conco post-RT	KEYNOTE-975
	II-IVA	(épidermoïde) CRT +/-	concomitant	KUNLUN

---

<sup>8</sup> fin prévue pour 2031

<sup>9</sup> fin prévue pour 2032

<sup>10</sup> données de PFS publiées en 2022, données d'OS à suivre

		durvalumab		
<b>Glioblastome</b>		RT + (nivolumab+ipilimumab contre temozolomide)	concomitant	NCT04396860

**Abréviations** : RT : radiothérapie ; CRT : chimioradiothérapie ; SBRT : radiothérapie stérotaxique ; LA : localement évolué ; HR: haut Risque ; SOC: Standard Of Care ; TNBC : Cancer du Sein Triple Négatif ; JGO: Jonction Gastro Oesophagienne (cardia), ;M1\*: avec atteinte ganglionnaire sus-claviculaire ; HR2 : Human Rpidermal growth factor Receptor 2 ; ENI : Elective Nodzl Irradiation