



HAL
open science

Tolérance et efficacité de la combinaison anti-PD-1 et radiothérapie chez les patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques : étude rétrospective multicentrique

Paul Lesueur

► To cite this version:

Paul Lesueur. Tolérance et efficacité de la combinaison anti-PD-1 et radiothérapie chez les patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques : étude rétrospective multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02044743

HAL Id: dumas-02044743

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02044743>

Submitted on 21 Feb 2019

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.

Tolérance et efficacité de la combinaison anti-PD-1 et radiothérapie chez les patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques : étude rétrospective multicentrique

Paul Lesueur

► **To cite this version:**

Paul Lesueur. Tolérance et efficacité de la combinaison anti-PD-1 et radiothérapie chez les patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques : étude rétrospective multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02044743>

HAL Id: dumas-02044743

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02044743>

Submitted on 21 Feb 2019

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE
Faculté de Médecine

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le: 12 Septembre 2018

par

Monsieur Paul LESUEUR

Né (e) le 15 février 1989 à Soissons (*Aisne*)

TITRE DE LA THÈSE :

**TOLERANCE ET EFFICACITE DE LA COMBINAISON ANTI-PD-1 ET
RADIOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE CANCERS
BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES METASTATIQUES :
ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND

Membres : Madame le Professeur Florence JOLY

Madame le Professeur Juliette THARIAT

Madame le Docteur Delphine LEROUGE

Directeur de thèse : Dr Radj GERVAIS

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
M.	BIENVENU Boris	Médecine interne
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes

M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAU de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie

M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. LUET Jacques <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Médecine générale
--	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François	Addictologie
---------------------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. REPESSEY Yohann	Hématologie
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale

Médecine générale

M. COUETTE Pierre-André

Médecine générale

M. GRUJARD Philippe

Médecine générale

M. LE BAS François

Médecine générale

M. SAINMONT Nicolas

Médecine générale

REMERCIEMENTS

A toi, Charlotte, qui sait me supporter depuis maintenant 13 ans. Merci de me soutenir dans tous mes projets personnels et professionnels. Merci de m'avoir suivi jusqu'en Normandie. Merci de nous donner bientôt une superbe petite fille. Je t'aime.

A vous, Papa, Maman, Merci pour tout. De même, rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. D'Haramont à Soissons, de Soissons à Reims, puis de Reims à Caen, vous aurez toujours été là pour moi. Vous pouvez être fiers de vos deux enfants, comme nous sommes fiers de nos deux parents. Votre nouveau rôle de grands parents vous sied à merveille, et il va bientôt s'intensifier.

A ma grande sœur Elénore, car une grande sœur c'est toujours un moteur et un modèle pour son petit frère (pas pour tout non plus... Faut pas exagérer !).

A ma grand-mère, Mamée. Si je sais compter les pages de cette thèse, c'est grâce à toi !

A vous, Papi, Mamie, et Papé qui auraient été tellement heureux et fiers d'être là ce soir. Je pense bien à vous.

A Antoine, nous nous « suivons » depuis maintenant 16 ans. Si nous avons su à l'époque quel parcours nous suivrions, et que finalement nous ferions le même métier ! Il y aurait tant à raconter. Tu m'es un ami inestimable. T'avoir, avec Marion et Adam, régulièrement à nos côtés, est un plaisir rare et simple, dont on ne se lasse pas.

A Julien, depuis près de 11 ans, maintenant, comme avec Antoine nous suivons le même parcours. Et tout cela grâce (en partie) à Michel Herbelin. Je n'oublierai jamais ces dernières années, nos soirées de DU passées ensemble sur Paris. Elles ont clairement marqué mon internat.

A Adrien, toi qui complète parfaitement la bande. Tu as malheureusement totalement dévié ! De la chirurgie !! Orthopédique !! Mais bon on te tolère toujours ! J'ai hâte de venir voir tes trois enfants dans ton mas à Valence !

A Hosni et Delpin, mes amis de promo 2012 ! La promo s'est brillamment dispersée ! A nous de continuer à la faire vivre en nous voyant régulièrement autour d'une bonne table, dans un bon restaurant.

A Alexandre, cette thèse, c'est aussi ton boulot. Nous avons su mener à bien ce projet après une première discussion lors des cours de Nancy en Mars 2016, sous la pluie et sous un pont. Un grand merci pour ton aide. Ce ne fut que du plaisir de travailler avec toi. En sus du collègue modèle, tu es un véritable ami. Merci.

A Amélie et Victor, nous nous voyons certes moins, mais si je suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous.

A mon ami Vivien, qui m'a toujours permis de m'échapper un peu du monde médical.

Aux « vieux manips », (on devient vite vieux dans ce métier !) et notamment à Jean Christophe, Elodie, Aurore, les deux Magali, Jeff, Céline, et Valérie. Vous n'en avez pas conscience, mais votre rôle auprès des internes, dans le service de radiothérapie est majeur et indispensable. Une grande partie de mon métier, je vous le dois. L'explication d'un coin par JC, avec mimes à l'appui, ça vaut de l'or. Nous avons de la chance de vous avoir. Merci pour tout.

Au service de radiothérapie de la polyclinique de la baie, et plus particulièrement au Dr Nathalie Dadoun. Merci de m'avoir rapidement fait confiance. Mon passage en stage au centre de la baie a été fondamental dans ma progression, et dans l'acquisition de mon expérience. Vous pouvez être fière de votre service. De même, merci à toi Cyrille, pour les longues discussions que nous avons à chaque fois que je viens vous rendre visite. Merci à toi également Eddy. Les discussions autour, entre autres, de la dosimétrie, ont été d'une grande richesse pour moi. Merci à toutes les manips du centre de la baie. J'ai vécu avec vous de sacrés trucs !

Au docteur Anne Laroche, tu as été mon premier « senior » encadrant. Malgré un stage et un service réputée « difficile », de par la lourdeur des patients, et la charge psychologique qui en découle, je ne garde que des bons souvenirs de mon premier stage. J'en suis ressorti avec une expérience qui me sert encore tous les jours. Tu as su nous inculquer une vision de la maladie, et de la fin de vie qui me semble toujours juste. Merci.

Au Docteur Radj Gervais, cette étude a pu être réalisée grâce à toi. Tu l'as initiée d'une part et tu nous as permis de la réaliser au sein du GFPC d'autre part. Tu m'as permis, en 2014 de participer à mon premier travail de recherche clinique sur la double maintenance Alimta-Avastin. Il y a peu, j'ai reçu un beau compliment de la part d'un de nos patients communs. Il m'a simplement dit « vous êtes de la même fibre que le Dr Gervais ». What else. Merci pour tout Radj.

Au Professeur Christos Chouaïd, en tant responsable du centre de recherche clinique du CHIC, et président du GFPC, pour m'avoir autorisé et permis de réaliser cette étude. Nos échanges téléphoniques et vos conseils ont été extrêmement précieux. Merci.

Au Professeur Florence Joly, Au Professeur Jean Louis Habrand, Au Professeur Juliette Thariat, pour m'avoir toujours soutenu et encouragé à poursuivre ma carrière dans la voie universitaire. Merci d'avoir su m'inclure dans le projet ARCHADE. Merci de me faire confiance. Votre soutien m'est indispensable.

Au Dr Dinu Stefan, pour avoir partagé autour de cafés de nombreuses discussions médico-scientifiques, et refaire, parfois le monde. Merci de m'avoir fait une petite place en neuro oncologie

Au Dr Che Mabubu M vondo, pour votre vision des choses, et votre formation autour de la thématique digestive. Je retiendrais je crois toujours la récente discussion que nous avons pu avoir et dont la phrase suivante, entre autres, m'a marquée : « [...] Il n'y a que le temps qu'on ne contrôle pas [...] ». Merci.

Au Dr Delphine Lerouge, merci de m'avoir fait une petite place dans ton bureau !

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales du centre François Baclesse, et du service de radiothérapie notamment.

ABREVIATIONS

ALK : Anaplastic Lymphoma kinase
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
AMM : Autorisation de mise sur le marché
CBPC : Cancer bronchique à petites cellules
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules
CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité
CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
EGFR: Epidermal growth factor receptor
HFSR : Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée.
IASCLC : International association for the study o lung cancer.
IF-PFS : Survie sans progression de la cible irradiée
IMRT: Radiothérapie avec modulation d'intensité
KRAS : Kristen rat sarcoma
MDSC: cellules myéloïdes suppressives
NK: Natural killer
OMS : Organisation mondiale pour la santé
OS : Survie Globale
PD-1: Program cell death protein 1
PD-L1: Program cell death ligand 1
PFS : Survie sans progression
RC3D : Radiothérapie conformationnelle trois dimensions.
RMSt : Survie moyenne restreinte
ROS : Radical oxygen species
SRS : Radiothérapie stéréotaxique
TILS : Lymphocytes infiltrant la tumeur
TGF- β : Tumor growth factor β
TNF: Tumor necrosis factor

TABLEAUX ET FIGURES

Figure n°1 : Estimation de la mortalité par cancer aux Etats-Unis

Figure n°2 : Répartition des grands types histologiques de cancers bronchiques

Figure n°3 : Classification IASCLC des CBNPC

Figure n°4 : Impact du stade IASCL sur la survie globale

Figure n°5 : Algorithme de prise en charge des CBNPC métastatiques sans mutations driver

Figure n°6 : Etapes de l'activation immune anti-tumorale adaptative

Figure n°7 : Mécanismes d'immunosistance des cellules cancéreuses

Figure n°8 : Modalités d'activation de la voie PD-1 et de son inhibition pharmacologique par des anti-PD-1

Figure n°9 : Génération et activation des lymphocytes T anti-tumoraux par l'irradiation

Figure n°10 : Effets de l'irradiation sur le micro environnement tumoral

Figure n°11 : Données de survie globale et sans progression

Tableau n°1 : Caractéristiques des patients inclus.

Tableau n°2 : Caractéristiques de l'administration du nivolumab.

Tableau n°3 : Caractéristiques des traitements administrés

Tableau n°4 : Recueil des effets indésirables induits par la radiothérapie ou le nivolumab.

Tableau n°5 : Analyse univariée à la recherche de facteur prédictif de toxicité

Tableau n°6 : Données de survies à 1 ans et 2 ans

Tableau n°7 : Analyse univariée et multivariée à la recherche de facteurs prédictif de la survie

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Epidémiologie des cancers bronchiques.....	1
Classification anatomopathologique des cancers bronchiques.....	2
Stadification des cancers bronchiques non à petites cellules.	3
L'avènement de l'immunothérapie dans le cancer du poumon	4
Stratégies thérapeutiques dans le traitement du CBNPC métastatique	5
Place de la radiothérapie chez les patients porteurs de CBNPC métastatiques.....	6
Rôle du système immunitaire dans le cancer	6
Régulation de la réponse immunitaire : les checkpoints immunitaires.....	7
Mécanisme immunitaire de résistance des cellules cancéreuses.....	8
Modalités d'action des anti-PD-1	9
Effets de l'irradiation sur l'immunité anti-tumorale.....	10
Synergie radiothérapie et anti-PD-1	12
Objectifs de l'étude	13
MATERIELS ET METHODES	14
Critères de jugements et objectifs.....	14
Population et critères d'inclusion.....	14
Suivi du patient	15
Statistiques	16
Considérations éthiques	17
RESULTATS	17
Caractéristiques des patients.....	17
Caractéristiques des traitements administrés	17
Toxicité de l'association thérapeutique	21
Survie globale et sans progression.....	22
DISCUSSION	26
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAPHIE	29
VALORISATION DES TRAVAUX	35
ANNEXES	36

INTRODUCTION

Epidémiologie des cancers bronchiques

L'incidence des cancers ne cesse de croître en Europe. On estime à 3,5 millions, le nombre de nouveaux cas de cancers chaque année en Europe. Les cancers dont les incidences sont les plus élevées sont le cancer du sein (464 000, 13.5%), le cancer colorectal (447000, 13%), le cancer de la prostate (417 000, 12.1%), et enfin le cancer bronchique (410 000, 11.9%). Le cancer bronchique est le cancer le plus meurtrier avec près de 353 000 décès par an, soit un cinquième des décès par cancer en Europe (première cause de décès par cancer chez les hommes, et troisième chez les femmes)(1). La mortalité du cancer bronchique est telle, qu'elle équivaut à la mortalité cumulée des cancers du côlon, du sein, de la prostate, et du pancréas aux Etats-Unis (figure n°1).

Le principal facteur de risque de cancer bronchique est bien évidemment le tabagisme (RR à 10) quelle que soit sa modalité de consommation. Le risque de développer un cancer bronchique est directement corrélé à la quantité de tabac consommée par jour, et à la durée d'exposition au tabagisme. Il existe d'autres facteurs de risque moins prépondérants comme par exemple : l'exposition à l'amiante (RR à 5 et à plus de 50 en cas d'exposition conjointe au tabac), l'exposition au radon, aux agents radioactifs, les antécédents d'irradiation thoracique, ou encore la pollution atmosphérique.

Il n'existe pas actuellement de recommandations pour un dépistage systématisé du cancer bronchique chez les patients fumeurs.

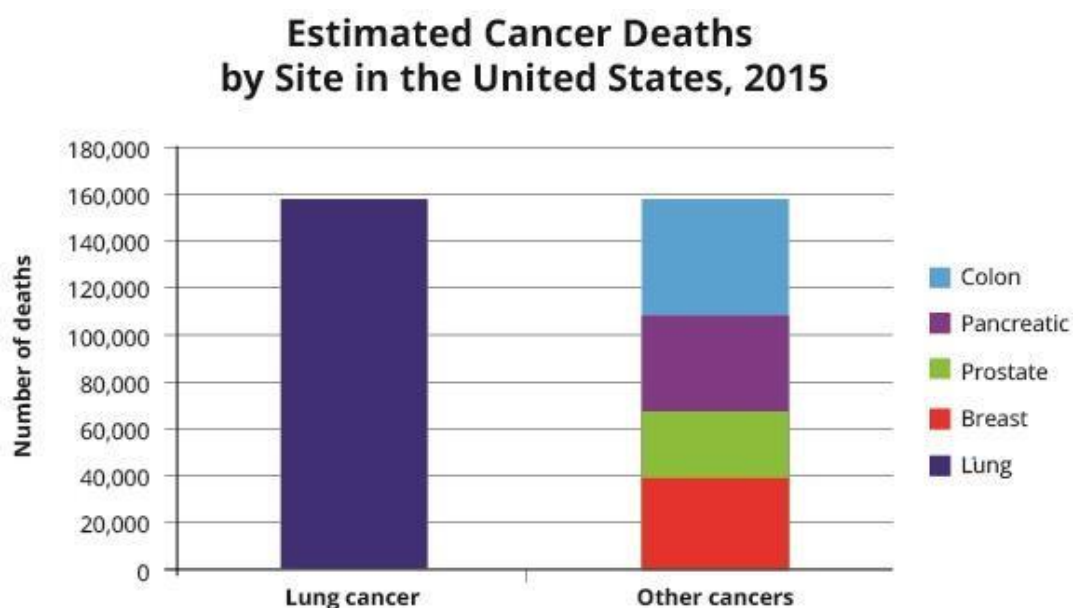


Figure n°1 : Estimation de la mortalité par cancer aux Etats-Unis

Classification anatomopathologique des cancers bronchiques

D'après la classification OMS 2015, il existe près d'une centaine de types ou sous-types tumoraux bronchiques(2). En pratique clinique, on distingue deux grandes entités : d'une part les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) contenant de nombreux types histologiques et d'autre part les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) (figure n°2). Parmi les CBNPC, quatre types tumoraux se dégagent de par leur fréquence :

- Les carcinomes épidermoïdes
- Les adénocarcinomes
- Les carcinomes à grandes cellules
- Les tumeurs neuro-endocrines ou tumeurs carcinoïdes

Le traitement du cancer bronchique diffère en fonction du type histologique. Dans notre étude, seuls les CBNPC ont été considérés.

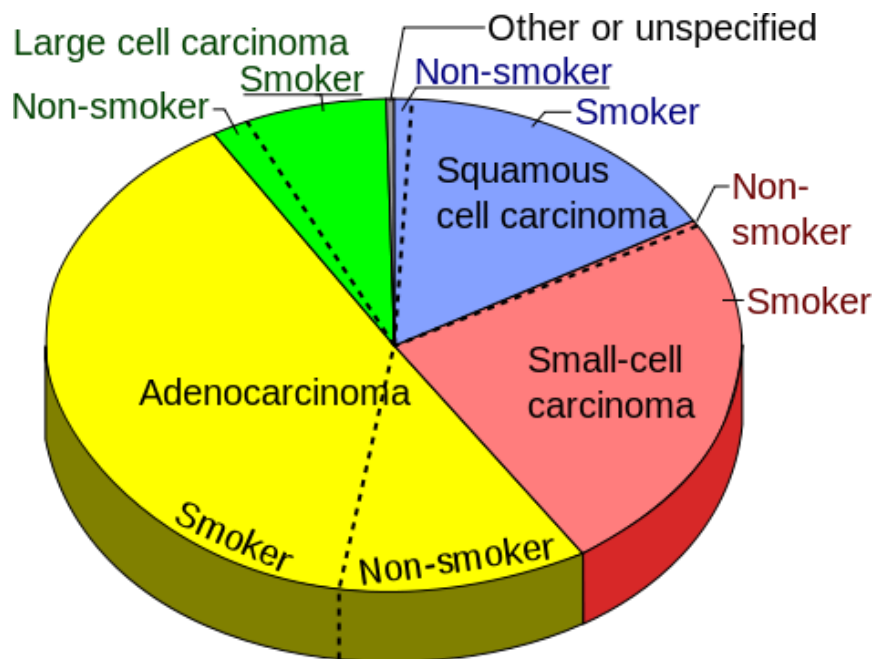


Figure n°2 : Répartition des grands types histologiques de cancers bronchiques

Stadification des cancers bronchiques non à petites cellules.

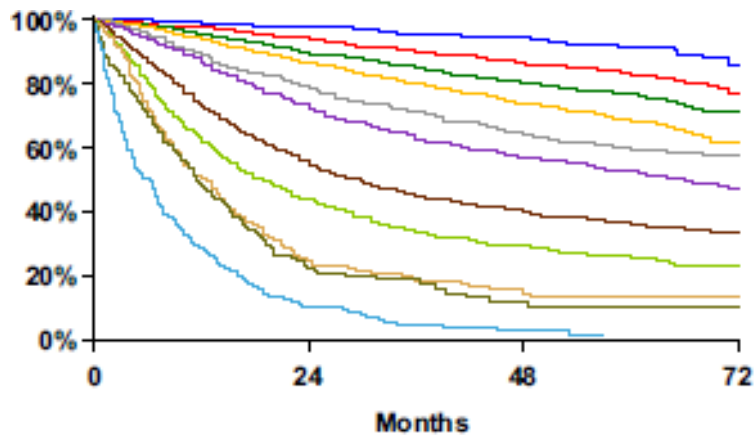
La stadification des CBNPC est actuellement définie par la 8^e édition de la classification IASCLC(3). Cette stadification repose sur la taille et la localisation de la tumeur primitive (T), sur les aires ganglionnaires médiastinales envahies (N) et enfin sur la présence ou non de métastases pulmonaires ou à distance (Annexe n°1).

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤ 1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1-2	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2-3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a <i>Cent, Yisc Pl</i>	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Inv</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Satell</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Inv</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Ipsi Nod</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a <i>Contr Nod</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a <i>Pl Dissem</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b <i>Single</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c <i>Multi</i>	IVB	IVB	IVB	IVB

Figure n°3 : Classification IASCLC des CBNPC(3)

Plus le stade de la maladie est élevé plus la survie globale du patient est courte. Le stade de la maladie est donc un facteur pronostic très important. Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes restreints aux cancers bronchiques métastatiques, c'est-à-dire de stade IVa et IVb.

Jusqu'au stade IIIc, il est encore proposé un traitement loco-régional avec un objectif curatif. Il repose alors sur la chirurgie thoracique ou sur une stratégie comportant une radiochimiothérapie concomitante suivie d'une immunothérapie par Durvalumab(4). *A contrario*, à compter des stades IVa, le traitement de première intention repose sur un traitement systémique dont l'objectif n'est plus que palliatif. Pour les tumeurs sans addiction oncogénique (mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK), il s'agit d'une chimiothérapie de type doublet de platine (associé au bevacizumab pour les tumeurs non épidermoïdes en l'absence de contre-indication), ou d'une immunothérapie de type anti-PD-1 en fonction du seuil d'expression de PD-1 par les cellules cancéreuses(5).



(6)

Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Figure n°4 : Impact du stade IASCL sur la survie globale(6)

L'avènement de l'immunothérapie dans le cancer du poumon

En 2015, et 2016, le nivolumab, un anti-PD-1, a successivement obtenu une AMM en seconde ligne de traitement pour les carcinomes épidermoïdes(7) puis pour les adénocarcinomes bronchiques(8). En comparaison au docetaxel, la chimiothérapie de référence de seconde ligne, après échec d'un doublet de platine, le nivolumab apportait un gain de survie globale de 3.2 mois (9.2 vs 6 mois, $p < 0.001$) pour les carcinomes épidermoïdes et 2.8 mois (12.2 vs 9.4 mois, $p = 0.002$) pour les histologies non épidermoïdes.

Depuis 2016, d'autres anti-PD-1 ont été évalués, y compris en première ligne de traitement. Le pembrolizumab est par exemple indiqué actuellement en première ligne de traitement si

le taux d'expression tumorale de PD-1 excède les 50%(5). Le nivolumab reste lui indiqué en seconde ligne de traitement.

Stratégies thérapeutiques dans le traitement du CBNPC métastatique

En 2018, la stratégie de prise en charge des patients porteurs de CBNPC métastatiques ou en échec après un traitement loco-régional, est définie par l'algorithme suivant(9).

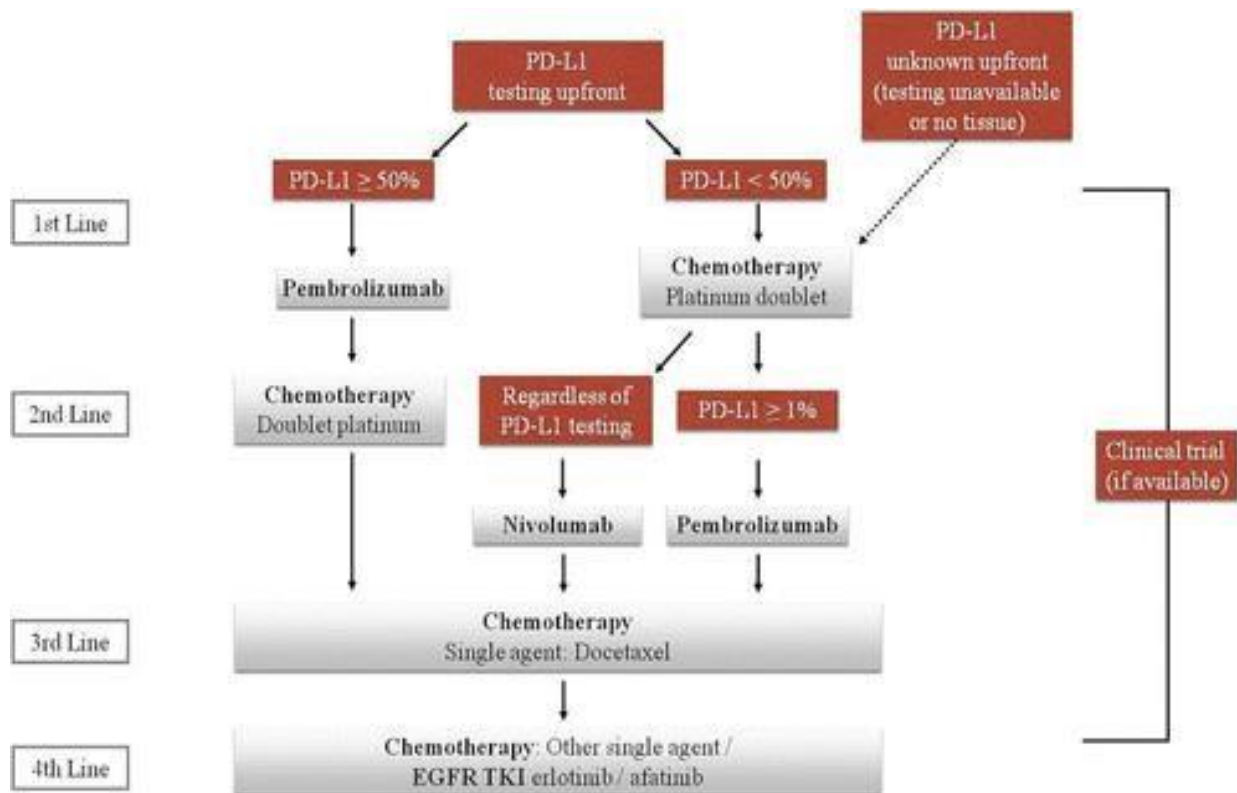


Figure n°5 : Algorithme de prise en charge des CBNPC métastatiques sans mutations driver(9)

En cas d'addiction oncogénique (ALK, EGFR), alors la première ligne de traitement repose sur une thérapie ciblée spécifique de la mutation/translocation. Les patients porteurs d'une mutation du gène EGFR recevront du gefitinib, de l'erlotinib ou de l'afatinib et les patients porteurs d'une translocation ALK du crizotinib ou de l'alectinib.

Place de la radiothérapie chez les patients porteurs de CBNPC métastatiques

La radiothérapie peut être utilisée dans plusieurs situations en complément du traitement systémique.

Elle peut être employée :

- A visée antalgique dans le cadre de métastases osseuses douloureuses, par exemple
- En cas d'évolution oligo-métastatique cérébrale ou extra-cérébrale
- En cas d'oligo-progression cérébrale ou extra-cérébrale avec alors maintien de la thérapie systémique en cours

Toutes les modalités d'irradiation photoniques peuvent être utilisées :

- La radiothérapie stéréotaxique (SRS) qui consiste à délivrer de hautes doses par fractions dans un petit volume tumoral avec un degré de précision infra-millimétrique. Cette technique est surtout utilisée au niveau encéphalique pour traiter une atteinte oligo-métastatique cérébrale.
- La radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D)
- La radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) qui consiste en une modulation du faisceau d'irradiation tout au long de la surface à irradier. L'IMRT permet une meilleure épargne des organes à risque, une escalade de dose sur le volume tumoral, et améliore globalement la qualité du traitement délivré.

Rôle du système immunitaire dans le cancer

Le système immunitaire détecte et détruit tout ce qui ne devrait pas se trouver dans notre organisme, y compris les cellules normales devenues cancéreuses, en reconnaissant de subtils changements qui peuvent faire d'une cellule normale une cellule « étrangère ». Effectivement, le cancer est caractérisé par une accumulation d'altérations génétiques, entraînant notamment la libération de néo-antigènes dans la tumeur et son microenvironnement. Ces néo-antigènes tumoraux sont présentés par des cellules présentatrices d'antigènes, comme les cellules dendritiques ou les cellules tumorales elles-mêmes, aux lymphocytes T (CD 8+ et CD4+), via le complexe majeur d'histocompatibilité de type I pour les lymphocytes T CD8+ ou de type II pour les lymphocytes T CD4+. En temps normal, le système immunitaire œuvre donc pour éliminer ces cellules cancéreuses grâce à l'activation des lymphocytes T ou des lymphocytes NK. Il existe donc bien physiologiquement une immunité anti-tumorale.

Cette réponse immune anti-tumorale fait intervenir :

- L'immunité innée, avec notamment des cellules cytotoxiques (ex : lymphocytes NK), et des facteurs solubles, qui peuvent avoir des effets anti-tumoraux directs ou indirects (pro-inflammatoire ou anti-angiogénique). Les lymphocytes NK sont pourvus d'un système d'équilibre dynamique activation / inhibition qui permet en pratique aux cellules NK de lyser toutes cellules dépourvues des molécules du CMH de classe I.
- L'immunité adaptative, c'est-à-dire dépendante de la reconnaissance d'antigènes spécifiques tumoraux, par un anticorps ou une cellule du système immunitaire. Ce second système a pour principaux acteurs les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T.

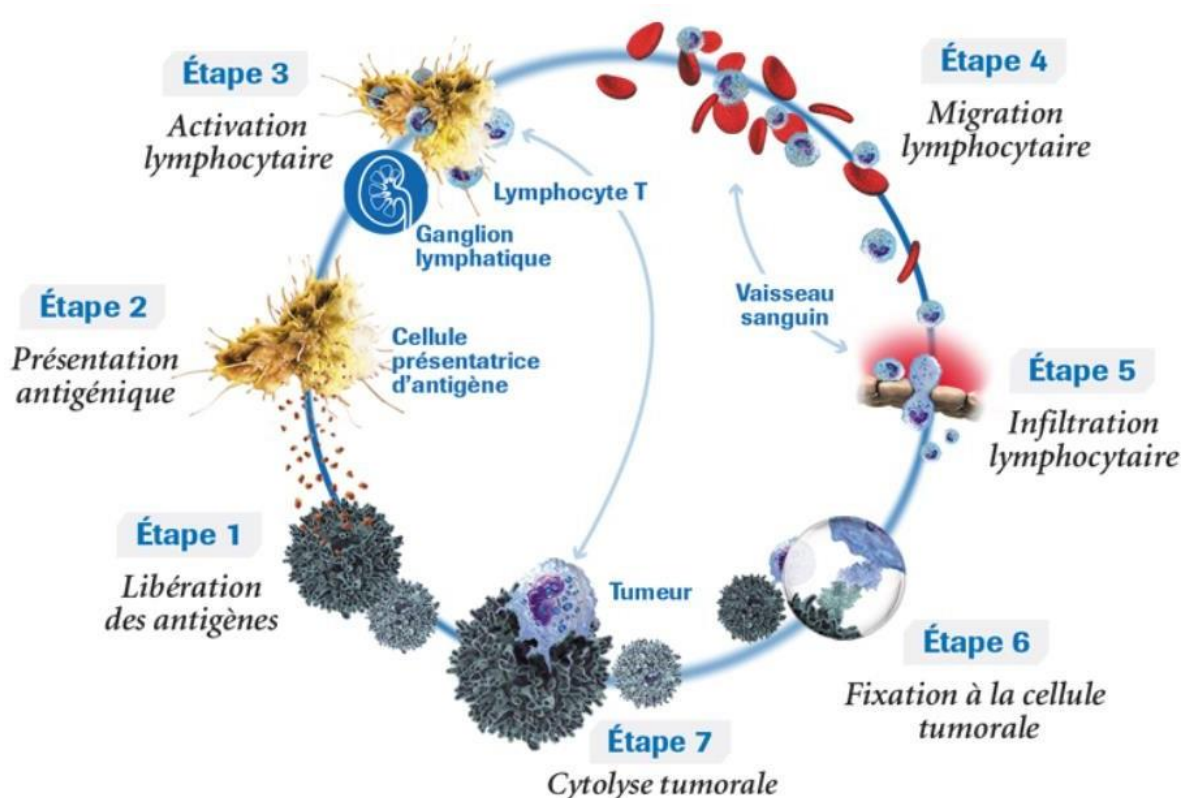


Figure n°6 : Etapes de l'activation immunitaire anti-tumorale adaptative

Régulation de la réponse immunitaire : les checkpoints immunitaires

Les checkpoints immunitaires correspondent à un ensemble de voies inhibitrices du système immunitaire. Ces checkpoints sont cruciaux pour maintenir la tolérance du soi (éviter les réactions auto-immunes) et moduler la durée et l'amplitude des réponses immunitaires

physiologiques, afin d'éviter des dommages collatéraux tissulaires lors d'une réaction immune. La voie PD-1/PD-L1 est un des principaux checkpoints immunitaires.

La protéine PD-1 (Programmed cell death protein 1) est un récepteur, dit « inhibiteur », exprimé de manière physiologique à la surface de tout lymphocyte T lors de son activation. Cette expression participe à la régulation de la réponse physiologique immune, et permet d'assurer une homéostasie tissulaire. Lorsque PD-1, situé à la surface du lymphocyte T interagit avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, il inhibe des kinases impliquées dans l'activation du lymphocyte T.

Mécanisme immunitaire de résistance des cellules cancéreuses.

Le système immunitaire ne parvient pas toujours à détecter et éliminer les cellules tumorales. En effet, les cellules cancéreuses développent des mécanismes pour échapper au système immunitaire.

L'une des plus récentes stratégies mise en évidence est le contournement de l'étape de fixation du lymphocyte T à la cellule tumorale. Pour cela, les cellules cancéreuses vont être capables d'utiliser certains des checkpoints immunitaires, et notamment la voie PD-1/PD-L1 pour résister et échapper aux lymphocytes T et acquérir une sorte d'immunorésistance(10). Effectivement la cellule cancéreuse va exprimer à sa surface le PD-L1, le ligand du récepteur PD-1. Dès lors, lorsque PD-1, fortement exprimé à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILS), interagit avec ses ligands PD-L1 ou PD-L2 situés à la surface de la cellule cancéreuse, on observe alors une inhibition des kinases impliquées dans l'activation du lymphocyte T. Le lymphocyte T effecteur est alors inhibé et la cellule cancéreuse devient immuno-tolérée. Ce mécanisme de résistance de la cellule cancéreuse peut être inné ou adaptatif(10). La tumeur échappe ainsi au système immunitaire.

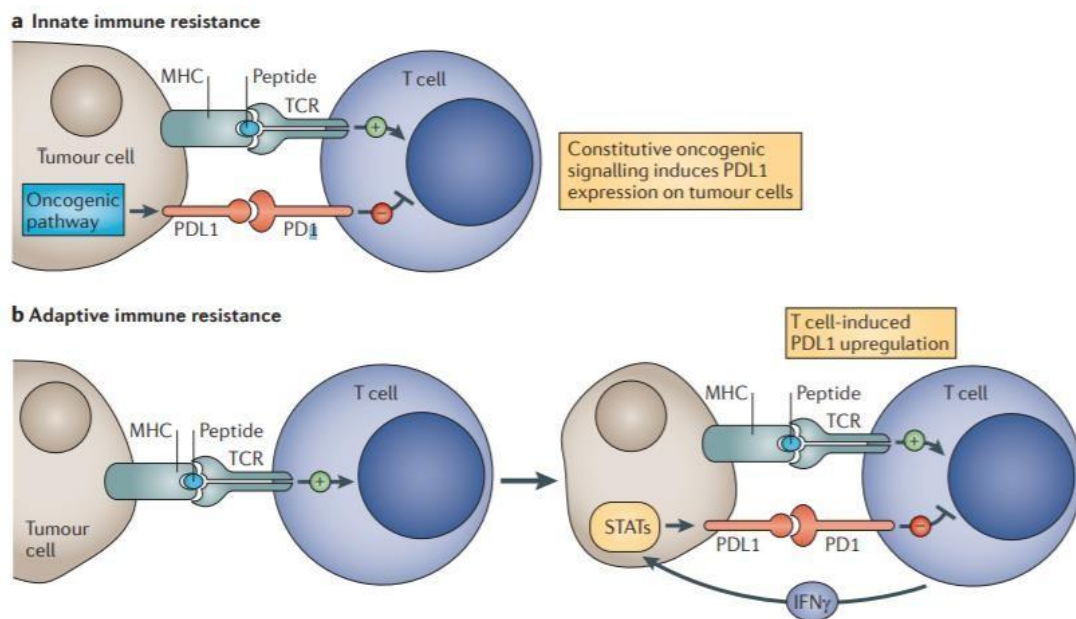


Figure n°7 : Mécanisme d'immunorésistance des cellules cancéreuses(10)

Modalités d'action des anti-PD-1

Les anti-PD-1 font partie de la famille des inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires sont des anticorps monoclonaux, qui ont pour objectif d'empêcher l'interaction du récepteur avec son ligand. Les anticorps les plus développés actuellement ciblent les voies PD-1/PD-L1 et CTLA4/B7. Pour la voie PD-1, il existe donc des anti-PD-1 comme le nivolumab ainsi que des anti-PD-L1 comme l'atélolizumab. Ils sont actuellement utilisés dans le traitement du mélanome, des cancers ORL, des cancers du rein, des cancers de la vessie, et bien sûr dans les cancers bronchiques.

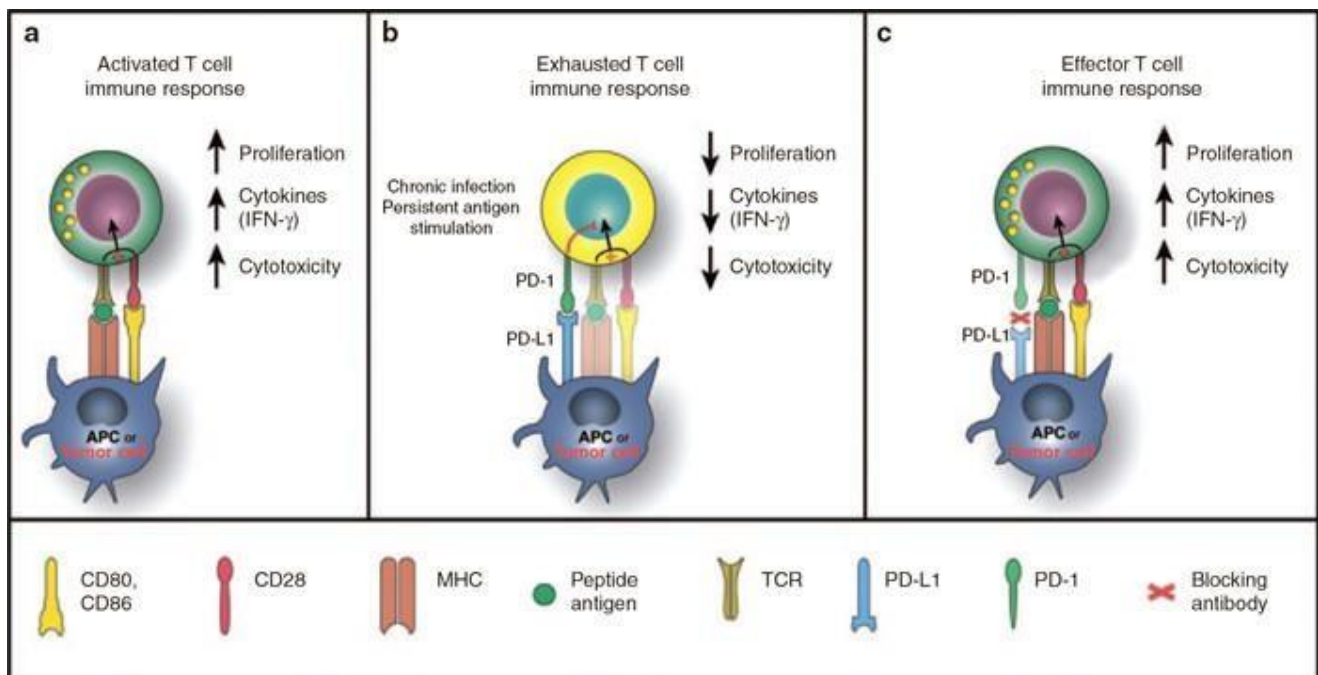


Figure n°8 : Modalité d'activation de la voie PD-1 et de son inhibition pharmacologique par des anti-PD-1(11)

Effets de l'irradiation sur l'immunité anti-tumorale

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études précliniques ont suggéré que l'efficacité de la radiothérapie ne reposerait pas uniquement sur son effet cytotoxique local et antiprolifératif, mais également sur son action vis-à-vis du système immunitaire. Ainsi, les radiations ionisantes, depuis longtemps connues pour entraîner une mort cellulaire localisée au sein du volume irradié, semblent capables d'induire une régression tumorale dans des territoires non irradiés. Ce phénomène, appelé « effet abscopal », est un terme introduit pour la première fois par Mole en 1953 et par la suite par Andrews. L'implication du système immunitaire a été proposée comme explication à ce phénomène clinique rare dès les années 2000, notamment par Formenti et Demaria(12).

Les radiations ionisantes peuvent stimuler la réponse immunitaire. Du fait de son effet cytotoxique sur les cellules tumorales, la radiothérapie peut fournir une grande source de néo-antigènes tumoraux, qui seront présentés aux lymphocytes T via les cellules présentatrices d'antigènes ou les cellules tumorales elles-mêmes. Les radiations ionisantes agissent également sur le microenvironnement tumoral en favorisant le trafic cellulaire vers les sites tumoraux de nombreuses cellules et éléments du système immunitaire. Aussi, les cellules tumorales, au moment de leur mort, relarguent un large panel de médiateurs pro-inflammatoires, comme les « reactive oxygen species » (ROS) ou les cytokines cytotoxiques

TGFβ-1 ou tumor necrosis factor (TNF). La radiothérapie induit donc une mort immunogène(12).

D'un point de vue immunitaire, la radiothérapie va favoriser :

- Le recrutement et l'activation de lymphocyte T et de cellules dendritiques grâce à des signaux « find-me » et « eat-me » (activation de la voie Sting, sécrétion d'ATP, HMGB1, expression de cal réticuline à la surface cellulaire tumorale, expression des récepteurs de morts FAS/CD95)
- La maturation des cellules dendritiques.
- L'expression du MHC I à la surface des cellules cancéreuses, ne limitant plus ainsi leur reconnaissance uniquement par les lymphocytes NK
- La migration des cellules présentatrices d'antigènes dans les relais ganglionnaires.
- L'augmentation de la production de molécules d'adhésion cellulaires au niveau endothéliale, permettant ainsi de faciliter le recrutement des lymphocytes T anti-tumoraux vers les sites d'intérêt

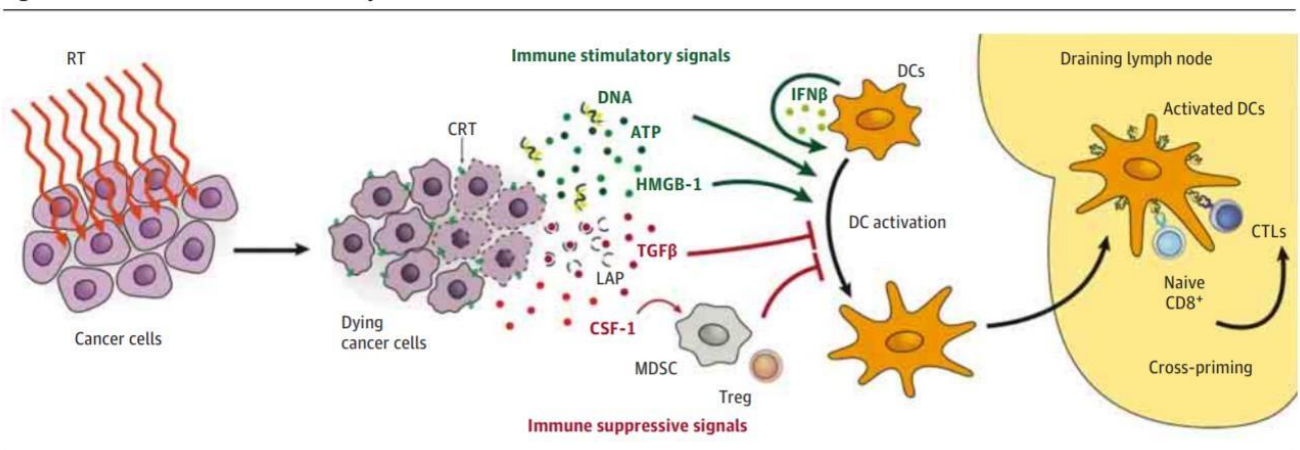


Figure n°9 : Génération et activation des lymphocytes T antitumoraux par l'irradiation(13).

Comme tout mécanisme physiologique humain, cette stimulation radio-induite de l'immunité anti-tumorale est modulée par des système inhibiteurs, compromettant ainsi l'efficacité immune anti-tumorale de la radiothérapie. L'action immunosuppressive de la radiothérapie passe par l'inactivation des lymphocytes NK, mais aussi par le recrutement de MDSCs et de lymphocytes T régulateurs, la sécrétion de TGF-β et via la modification phénotypique des macrophages, acquérant alors un caractère immunosuppresseur. Après irradiation, on note également une activation du checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1, limitant ainsi l'activation des lymphocytes cytotoxiques T CD8.

Bien que de toute évidence, la radiothérapie stimule le système immunitaire anti-tumoral, il existe encore de nombreux obstacles mis en place par la cellule tumorale pour que la radiothérapie, à elle seule, déclenche une réponse immune anti-tumorale.

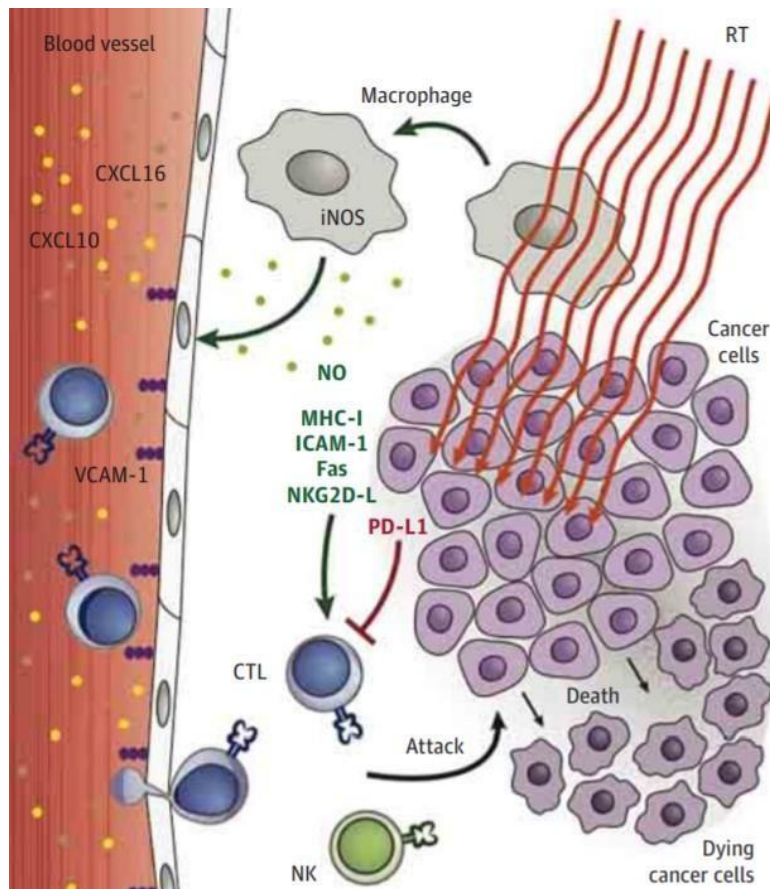


Figure n°10 : Effet de l'irradiation sur le micro environnement tumoral(13)

Synergie radiothérapie et anti-PD-1

Au vu des considérations sus-jacentes, la combinaison radiothérapie plus anti-PD-1, pourrait être synergique. L'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 associée à la radiothérapie libérerait les lymphocytes T de l'immunosuppression. De nombreuses études pré-cliniques ont d'ailleurs étayé cette hypothèse. Pour plusieurs modèles tumoraux murins, la combinaison radiothérapie + immunothérapie était systématiquement associée à un meilleur contrôle local ou une meilleure survie par rapport à chacun des traitements délivrés de manière isolée(13–15). Outre l'amélioration du contrôle local, plutôt attendue, les améliorations de survie sont plus surprenantes. Il a effectivement été observé dans de nombreux cas reports ou études précliniques, un effet abscopal. L'effet abscopal se définit, *stricto sensu* comme la

réponse d'un site tumoral situé à distance d'une cible irradiée, et ce, en l'absence de toute autre traitement. Récemment, par abus de langage, on parle également d'effet abscopal, lorsque l'on observe la réponse d'un site tumoral situé à distance d'une cible irradiée alors que jusqu'à l'irradiation, ce site tumoral n'était pas répondeur sous immunothérapie. La libération de néo-antigènes tumoraux générés par l'irradiation et le passage dans la circulation systémique des lymphocytes T du microenvironnement tumoral, activés par l'irradiation, pourraient être des mécanismes favorisant une réponse systémique anti-tumorale après radiothérapie. En cas d'irradiation seule, ce phénomène reste néanmoins rarissime. Effectivement, cet effet est restreint par PD-1, qui limite l'activation des lymphocytes T du micro-environnement tumoral induit(16). La combinaison radiothérapie plus anti-PD-1 pourrait donc favoriser la survenue de réponse anti-tumorale systémique, et rendre plus fréquente la survenue d'un effet abscopal, expliquant ainsi les gains de survie dans les modèles pré-cliniques(17).

L'association de la radiothérapie aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires doit se faire avec prudence, car la toxicité propre à chacune des deux thérapeutiques pourrait être amplifiée. Dans une étude pré-clinique, des souris irradiées au niveau thoracique et recevant un anti-PD-1, avaient une survie nettement plus diminuée, par rapport aux souris seulement irradiées. L'analyse histologique des souris montrait que ce surcroît de mortalité était lié à un infiltrat lymphocytaire T CD3 dans les tissus bronchiques et cardiaques favorisé par la prise combinée des inhibiteurs de checkpoints immunitaires.(18,19)

Objectifs de l'étude

Depuis 2015 (ATU puis AMM), en France, plusieurs milliers de patients atteints d'un cancer bronchique métastatique ont pu bénéficier d'un traitement par anti-PD-1 et notamment par nivolumab. Nombre de ces patients ont également reçu une irradiation dans leur parcours de soin. Cette irradiation a pu être délivrée de manière séquentielle ou concomitante aux injections de nivolumab. Néanmoins, bien que cette situation soit relativement fréquente, il n'existe pas pour le moment de données prospectives sur la tolérance de la combinaison des deux traitements dans le traitement du cancer bronchique. Les séries rétrospectives sont peu nombreuses et souvent hétérogènes : différentes histologies primitives, différents inhibiteurs de checkpoint immunitaire...

Avec le soutien du groupe français de pneumo-oncologie (GFPC), nous avons donc mené une étude multicentrique rétrospective évaluant la tolérance principalement, et l'efficacité de

la combinaison radiothérapie et nivolumab chez les patients porteurs d'un CBNPC métastatique.

MATERIELS ET METHODES

Critères de jugements et objectifs

L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer la tolérance de l'association du nivolumab à la radiothérapie. Le critère de jugement principal était le taux de survenue d'effets indésirables de grade III-IV définis selon la classification CTCAE v4.0. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité de cette association ainsi que d'établir si une séquence thérapeutique (l'ordre d'administration des thérapeutiques) particulière améliorerait l'efficacité et/ou majorait le risque d'effets indésirables.

Population et critères d'inclusion

Les dossiers médicaux de tous les patients ayant reçu du nivolumab dans le cadre de la prise en charge d'un CBNPC, depuis la fin d'année 2014 ont été analysés afin d'évaluer leur éligibilité à l'inclusion dans l'étude. Les trois centres inclueurs étaient : le centre François Baclesse à Caen (14000, France), le centre hospitalier intercommunal de Creteil (94000, France), et le Centre Hospitalo-Universitaire Claude Huriez de Lille (62000, France). Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Un âge supérieur à 18 ans
- Un diagnostic histologique de CBNPC
- Une atteinte métastatique ou une poursuite évolutive d'une tumeur localement avancée après échec du traitement loco-régional.
- L'administration d'une radiothérapie dans les 6 mois précédents une injection de nivolumab ou dans les 3 mois suivants.

Cette période d'inclusion allant de 6 mois avant la première injection de nivolumab jusqu'à 3 mois après la dernière injection de Nivolumab, permettait d'inclure tous les patients pour lesquels la combinaison thérapeutique aurait pu être synergique, ou toxique. Effectivement d'une part les modifications immunes radio-induites du micro-environnement tumoral et systémiques persistent jusque 6 mois après irradiation(20). D'autre part, la demi-vie sérique du nivolumab varie entre 13 et 21 jours(21). Nous avons donc considéré qu'il persistait un taux sérique non nul de nivolumab jusqu'à 5 demi-vies après une injection, soit une période

de 3 mois en moyenne, et avons donc inclus les patients irradiés dans les 3 mois suivants la dernière injection de nivolumab.

Il n'existait pas de critères de restriction concernant les modalités de l'irradiation. Il pouvait s'agir, à la discrétion du radiothérapeute, d'une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (HFSR), d'une radiochirurgie (SRS), d'une radiothérapie conformationnelle 3D, sans (RC3D), ou avec modulation d'intensité (IMRT). Le nombre de cycles, et de séances par cycles, étaient rapportés pour chaque patient, ainsi que l'indication de l'irradiation. Toutes les indications motivant la mise en place de l'irradiation étaient acceptables, de nouveau, sans restriction : radiothérapie décompressive, radiothérapie antalgique, oligo-progression, atteinte oligo-métastatique...

Afin d'établir si la séquence thérapeutique impactait la tolérance ou l'efficacité de la combinaison, deux groupes de patients ont été comparés. Le premier groupe comportait tous les patients ayant reçu une irradiation avant toute injection de nivolumab. Le second groupe comportait tous les patients ayant reçu une irradiation pendant les cycles de nivolumab, on parlera alors d'administration concomitante, ou dans les 3 mois suivant la dernière injection de nivolumab. Les patients ayant été irradiés à plusieurs reprises sur les deux périodes sus définies étaient automatiquement exclus de cette analyse en sous-groupe.

Suivi du patient

Le suivi du patient, appelé aussi follow-up, était calculé à partir de la première injection de nivolumab, jusqu'au décès du patient. Les patients étaient suivis dans leur centre respectif par leur oncologue médical, leur pneumologue ou leur oncologue-radiothérapeute, et selon les modalités de surveillance en vigueur dans leur ville de traitement. En général, une surveillance scanographique avec un scanner thoraco-abdomino-pelvien et encéphalique était proposée tous les 2 à 3 mois, en sus d'un examen clinique. Les effets indésirables étaient rapportés et gradés selon la classification CTCAE 4.0. Les effets secondaires étaient considérés comme immuno-induits s'il était objectivement estimé qu'ils étaient imputables au nivolumab (thyroïdite ou hypophysite auto-immune par exemple). Ces effets indésirables immuno-induits étaient traités conformément aux algorithmes de prise en charge en vigueur, et donc généralement par corticothérapie à forte dose avec décroissance progressive. En cas d'effets indésirables de grade III ou IV, l'inhibiteur de checkpoint immunitaire était arrêté de manière définitive.

Statistiques

Les statistiques descriptives sont exprimées en pourcentage (%) ou en médiane (avec interquartiles 25-75%). Les courbes de survie globale et sans progression sont estimées selon la technique de Kaplan Meier. La survie globale a été calculée à partir du diagnostic de l'atteinte métastatique ainsi qu'à partir de la première injection de nivolumab. La survie sans progression était, elle, calculée à partir de la première injection de nivolumab, tandis que la survie sans progression du site irradiée (IF-PFS) était estimée à compter du dernier jour de l'irradiation externe (EBRT). Des tests du Log rank et des régressions de Cox ont été utilisés pour tester l'impact des caractéristiques patients sur la survie globale et sans progression (analyse univariée). Les hypothèses de risque proportionnel étaient validées avant analyse. Les facteurs potentiellement pronostiques, pour lesquels le p était inférieur à 0.1 étaient inclus dans l'analyse multivariée.

Dans l'éventualité d'une hypothèse de risque non proportionnel, une analyse de type « restricted mean survival-time » ou survie moyenne restreinte (RMST) était utilisée, notamment, pour évaluer l'impact de la séquence thérapeutique sur la survie globale et la survie sans progression. Il s'agit effectivement d'une méthode robuste et cliniquement interprétable dans les situations où l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas respectée. La survie moyenne restreinte correspond à l'espérance de vie jusqu'à un horizon temporel et a été développée en recherche clinique afin de se limiter au suivi d'un essai clinique randomisé. Cette survie moyenne restreinte correspond graphiquement à l'aire sous une courbe de survie restreinte au temps. Le bénéfice de survie restreint à un temps donné correspond ainsi à l'aire entre deux courbes de survie jusqu'à l'horizon temporel considéré. Cette mesure est présentée comme plus intuitive que le hazard ratio et plusieurs auteurs ont proposé son utilisation pour le design et l'analyse d'un essai clinique. En effet, le bénéfice de survie restreint présente plusieurs avantages. C'est une mesure absolue qui combine le risque de décès de base et l'effet relatif du traitement, et s'interprète comme un allongement de l'espérance de vie d'un patient, ce qui est plus parlant qu'une réduction du risque de décès quantifiée par le hazard ratio. De plus, le bénéfice de survie restreint est une mesure qui s'applique quelle que soit la distribution des temps de survie et qui peut donc s'appliquer lorsque les risques ne sont pas proportionnels. Bien que le bénéfice de survie restreint ait fait l'objet de travaux méthodologiques ayant montré son intérêt pour mesurer l'effet d'un traitement, cette mesure n'est pas très fréquemment utilisée dans les essais cliniques (22).

Les corrélations entre les caractéristiques de la population et la toxicité étaient calculées avec des tests de nullité de Spearman, de Wilcoxon–Mann–Whitney et du χ^2 , en fonction du type de variable. Un petit p inférieur à 0.05 était défini comme statistiquement significatif.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R studio version 3.3.3 (R studio Team (2016). R Studio : integrated development for R. R Studio, Inc., Boston, MA).

Considérations éthiques

Cette étude a été réalisée dans le respect de méthodologie MR003 de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). La méthodologie de référence MR-003 encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été informée. Nous n'avons collecté que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de notre étude. Une information individuelle dédiée a été envoyée à chaque patient.

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Un total de 104 patients, ont été inclus dans cette étude, sur les trois sites investigateurs. Les patients avaient un âge médian de 60.3 ans [54.5-67.1]. Près de deux tiers d'entre eux étaient des hommes (Tableau n°1). La quasi-intégralité des patients, soit 96 patients sur les 104, étaient des fumeurs actifs ou des fumeurs sevrés au moment du diagnostic. L'état général des patients était bon puisque 66.4% des patients étaient classés OMS 0 ou 1. Un seul patient était classé OMS 3 à l'initiation du nivolumab, le reste de la population étant classé OMS 2. Un tiers des patients étaient porteur d'une mutation driver. Pour la majorité d'entre eux, il s'agissait de la mutation KRAS pour laquelle, dans le cancer du poumon, il n'existe pas actuellement de thérapie ciblée. Au moment de la première injection de nivolumab, 46 (44.2%) patients étaient porteurs de métastases cérébrales, et 24 (23.1%) avaient une atteinte métastatique au minimum trifocal (atteinte osseuse, hépatique et cérébrale par exemple).

Caractéristiques des traitements administrés

La majorité des patients (54.4%) ont reçu du nivolumab en seconde ligne de traitement de leur carcinome bronchique métastatique (Tableau n°2). Les patients recevaient une médiane de 5 [3-11] injections de nivolumab. Le principal motif de l'arrêt du nivolumab était la progression documentée de la maladie (52.9% des patients).

Characteristic	Value
Age at diagnosis, years	60.3 (54.5–67.1)
Sex	
Female	37 (35.6%)
Male	67 (64.4%)
Current or past smoker	96 (92.3%)
Age at distant disease diagnosis, years	60.9 (54.5–68.3)
Performance status at nivolumab onset	
0	16 (15.4%)
1	53 (51%)
2–3	35 (33.5%)
Tumor	
Histological type	
Squamous cell carcinoma	65 (62.5%)
Adenocarcinoma	34 (32.7%)
Others	5 (4.8%)
Mutation	34 (32.7%)
<i>KRAS</i>	22 (21.2%)
<i>EGFR</i>	2 (1.9%)
<i>ALK</i>	2 (1.9%)
<i>MET</i>	5 (4.8%)
Others (<i>BRAF</i> , <i>HER2</i> ...)	3 (2.9%)
Brain metastasis	46 (44.2%)
Number of different disease sites	2 (2–2)
1	21 (20.2%)
2	55 (52.9%)
≥3	24 (23.1%)

Tableau n°1 : Caractéristiques des patients inclus.

Sur les 104 patients inclus, 59 d'entre eux ont bénéficié d'une irradiation dans les 6 mois précédents la première injection de nivolumab. Enfin les 44 patients restants ont reçu une

radiothérapie uniquement pendant la période d'administration du nivolumab ou dans les 3 mois au maximum suivant la dernière injection de l'inhibiteur de checkpoint immunitaire. Cent quarante-quatre irradiations ont pu être analysées (avec une médiane d'une séquence d'irradiation par patient, et d'une cible par patient). Les métastases osseuses (48.6%) et cérébrales (31.3%) étaient les deux cibles les plus irradiées dans notre population. Pour 75% des patients, le radiothérapeute en charge du patient avait opté pour une technique de radiothérapie conformationnelle 3D sans modulation d'intensité. Seules 28 des 144 cibles ont été irradiées par radiothérapie stéréotaxique, toutes, au niveau encéphalique. Huit patients avaient reçu une radiochimiothérapie concomitante ou une radiothérapie thoracique adjuvante dans les 6 mois précédents leurs premières injections de nivolumab, délivrant à chaque fois une dose comprise entre 60 et 66 Gy. Deux patients supplémentaires ont reçu une radiothérapie thoracique de clôture suite à une réponse ou une stabilité prolongée sous nivolumab. Une radiothérapie palliative à visée antalgique ou symptomatique a été utilisée pour 108 des 144 cibles traitées. Enfin, 26 cibles ont été irradiées dans un contexte d'oligo-progression ou de maladie oligo-métastatique.

Treatment characteristic	Value ^a
Systemic	
Number lines before nivolumab	
0–1	57 (54.8%)
2	31 (29.8%)
≥3	16 (15.4%)
Number of nivolumab cycles	5 (3–11)
Nivolumab temporarily stopped during EBRT	10 (9.6%)
Causes of nivolumab stoppage	
Death	9 (8.7%)
Performance status	9 (8.7%)
Progression	55 (52.9%)
Temporarily suspended	4 (3.8%)
Toxicity	11 (10.6%)
Other	2 (1.9%)

Tableau n°2 : Caractéristiques de l'administration du nivolumab.

Treatment characteristic	Value ^a
EBRT	
Prior EBRT (>6 months before nivolumab)	79 (76%)
Total number of irradiation cycles per patient	1 (1–1)
1	88 (84.6%)
2	11 (10.6%)
3	4 (3.8%)
4	1 (1.0%)
Total number of irradiation courses per patient	1 (1–1)
1	79 (76%)
2	17 (16.3%)
≥3	8 (7.7%)
Curative intend EBRT/144 cycles	8 (5.6%)
Symptomatic palliative EBRT/144 cycles	108 (75%)
Asymptomatic palliative EBRT /144 cycles	26 (18%)
Closing EBRT /144 cycles	2 (1.4%)
Timing of irradiation	
Before nivolumab	59 (56.7%)
During/after nivolumab	45 (43.3%)
Radiotherapy technique per cycles	
3DCRT	109 (75.7%)/144
SRS	28 (19.4%)
IMRT	6 (4.2%)
Other	1 (0.7%)
Dose (Gy)	30 (29.6–30.0)
Number of fractions	10 (5–10)
Irradiated sites	144
Bone	70 (48.6%)
Brain	45 (31.3%)
Lung	18 (12.5%)
Others	11 (7.6%)

Tableau n°3 : Caractéristiques des traitements administrés

Le schéma d'irradiation le plus utilisé pour l'ensemble de la population était le schéma palliatif 30 Gy en 10 fractions. Parmi les 28 irradiations délivrées pendant la période d'administration du nivolumab, pour 10 d'entre elles, le radiothérapeute en charge du patient

a décidé de suspendre les injections de nivolumab durant la fenêtre d'irradiation. Au moment de l'analyse des données, 14 patients bénéficiaient encore du nivolumab.

Toxicité de l'association thérapeutique

Soixante-deux patients (59.6%) ont rapporté au moins un effet indésirable, quel que soit le traitement impliqué dans cette toxicité (le nivolumab ou la radiothérapie), et dix d'entre eux ont rapporté au moins un effet de grade III-IV. Quarante-sept patients (45.2%) ont présenté au moins un effet secondaire dit immuno-induits, c'est-à-dire imputable au nivolumab. La radiothérapie n'a induit qu'un seul évènement de grade III. Il s'agissait d'une hypertension intra-crânienne après irradiation encéphalique *in toto*. Dix patients ont arrêté le nivolumab pour des raisons de toxicité. Les évènements indésirables induits par le nivolumab et la radiothérapie sont rapportés et décrits dans le tableau n°4.

AEs (n = 90)	Grade 1/2	Grade 3/4
All		
Overall	77 (85.6%)	13 (14.4%)
Pulmonary	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal	20 (22.2%)	1 (1.1%)
Dermatological	11 (12.2%)	2 (2.2%)
Endocrinological	8 (8.9%)	2 (2.2%)
Rheumatological	5 (5.6%)	1 (1.1%)
Asthenia	16 (17.8%)	3 (3.3%)
Hematological	0 (0%)	1 (1.1%)
Others	14 (15.6%)	2 (2.2%)
Nivolumab-induced (n = 65)		
Overall	53 (81.5%)	12 (18.5%)
Pulmonary	3 (4.6%)	1 (1.5%)
Gastrointestinal	8 (12.3%)	1 (1.5%)
Dermatological	4 (6.2%)	2 (3.1%)
Endocrinological	8 (12.3%)	2 (3.1%)
Rheumatological	5 (7.7%)	1 (1.5%)
Asthenia	14 (21.5%)	3 (4.6%)
Hematological	0 (0%)	1 (1.5%)
Others	11 (16.9%)	1 (1.5%)

Tableau n°4 : Recueil des effets indésirables induits par la radiothérapie ou le nivolumab.

Une analyse, dans un premier temps univariée, recherchant, des facteurs de risque prédictifs de toxicité, a montré que l'âge, le sexe, le nombre d'injections de nivolumab, le nombre de lignes de chimiothérapie préalablement administrées ou encore le performance status n'étaient pas associées à un surcroit de toxicité tous grades confondus, ou même de grade III-IV (Tableau n°5). De même le fait de délivrer une radiothérapie dans les 6 mois précédents l'initiation de nivolumab n'impactait pas le risque de survenue de toxicité de grade III-IV par rapport au fait de la délivrer pendant les cycles de nivolumab ou pendant les 3 mois suivants (p=0.51). Seul un cas d'effet immuno-induit a été directement corrélé au champ d'irradiation. Il s'agissait d'une œsophagite immuno-induite après une irradiation antalgique palliative du rachis cervico-thoracique.

	Overall Toxicity	Toxicity G3+
Sex (M/F)	.401	.710
Tobacco (Yes/No)	.436	.065
Age	.105	.320
Performance status	.055	.526
Number of regimen	.707	.122
Number of cycle	.670	.526
Number of metastatic sites	.874	.307
Sequence (RT Before/during or after)	.685	.519

Tableau n°5 : Analyse univariée à la recherche de facteur prédictif de toxicité

Survie globale et sans progression

Après un suivi médian de 15.8 mois (IC95% [12.24-19.4]), la médiane de survie globale était de 11.1 mois (IC95% 15.8-16.5) à compter de la première injection de nivolumab et de 2.1 années (IC95% 1.6-2.7) à compter du diagnostic de la maladie métastatique. La médiane de survie sans progression était de 2.7 mois (IC95% 1.4-4.1). Les taux de survie globale à 1 et 2 ans étaient respectivement à 48.8% et 29.1%, tandis que ceux de survie sans progression étaient à 20.9% et 10.1% (Tableau n°6 et figure n°1A).

Au moment de l'analyse statistique, sur les 144 cibles évaluées, 28 (19.4%) avaient récidivé. Le taux de contrôle local à 1 an était de 64.4%, et restait identique à 2 ans.

Parameter	1-year survival (95% CI)	2-year survival (95% CI)
Estimated 1- and 2-year survival (Kaplan–Meier) (n = 104)		
OS since metastasis diagnosis	79.5% (71.7–87.3)	45.9% (35.1–56.7)
OS since starting nivolumab	48.8% (38.4–59.2)	29.1% (17.3–42)
PFS since starting nivolumab	20.9% (12.9–28.9)	10.1% (3.5–16.7)
Estimated 1- and 2-year survival (Kaplan–Meier) (n = 144)		
Local control rate, %	64.4% (52.2–76.6)	64.4% (52.2–76.6)
In-field PFS, %	34.8% (24.8–44.8)	17.9% (4.2–31.8)
Estimated Survival since starting nivolumab (univariate) n=104		
EBRT before nivolumab		
OS	38% (26.6-54.4) †	27.4% (15–50)
PFS	21.3% (12.9 –35.1) ‡	12.8% (5.8–28)
EBRT during/after nivolumab		
OS	32.1% (17.8–57.8) †	25.7% (12.3-53.5)
PFS	12.5% (5.6–28) ‡	6.6 (2–22.5)

†Cox regression model: p = 0.440.

‡Cox regression model: p = 0.903.

Tableau n°6 : Données de survies à 1 ans et 2 ans

Après analyse univariée, ni la survie globale ni la survie sans progression ne semblaient associées au timing de l'irradiation par rapport au nivolumab (Tableau n°7). En effet le taux de survie globale à 1 an pour les patients ayant reçu la radiothérapie avant le nivolumab était de 38%% contre 32.1% (p=0.44) si l'irradiation était délivrée pendant le nivolumab ou dans les mois suivant l'arrêt du nivolumab (Figure n°1B et n°1C).

Les taux de survie sans progression pour ces deux groupes étaient respectivement de 21.3% et 12.5% (p=0.90). Parmi les autres facteurs pronostics potentiels testés en analyse univariée (sexe, performance status, type histologique, présence ou non de métastases cérébrales, nombre de sites métastatiques), seul un performance status inférieur à 2 était prédictif d'une PFS plus longue (p=0,047). La survie sans progression était également supérieure chez les patients ayant présenté une toxicité imputable au nivolumab par rapport à ceux n'ayant pas présenté de toxicité (p=0.038). Pour la survie globale, il n'existait plus qu'une tendance avec un p à 0.064.

En analyse multivariée, ces deux facteurs ne montraient plus qu'une tendance à la significativité statistique (tableau n°7). La radiothérapie extra crânienne, en comparaison aux irradiations cérébrales, n'impactait pas le devenir du patient (OS à 1An 44.2% vs 33.3% ; p= 0.71 et PFS à 1AN 21.4% vs16.2% ; p =0.54).

Parameter	OS HR (95% CI)	p Value	PFS HR (95% CI)	p Value
Univariate				
Sex	0.85 (0.55–0.62)	0.845	0.91 (0.59–1.41)	0.685
Smoker	1.07 (0.39–2.96)	0.895	0.95 (0.44–2.06)	0.898
Histology	0.78 (0.48–1.24)	0.565	0.80 (0.55–1.14)	0.459
Performance status >1	2.04 (0.87–4.75)	0.091	1.88 (0.99–3.53)	0.047
Brain metastasis	0.96 (0.57–1.63)	0.906	1.22 (0.80–1.86)	0.298
Anti-PD-1 adverse event	0.61 (0.36–1.03)	0.064	0.64 (0.42–0.98)	0.038
Multivariate				
Performance status >1	1.913 (0.818–4.475)	0.13	1.81 (0.960–3.418)	0.07
Anti-PD-1 adverse event	0.640 (0.377–1.087)	0.09	0.66 (0.433–1.099)	0.06

HR, hazard ratio.

Tableau n°7 : Analyse univariée et multivariée à la recherche de facteurs prédictif de la survie

Comme annoncé dans la partie Matériel et méthodes, une analyse de survie de type RMST a été réalisée pour évaluer l'impact de la séquence thérapeutique sur les données de survies, car l'hypothèse de risques proportionnels n'était pas respectée. Cette analyse a confirmé que la place de la radiothérapie avant ou après/pendant l'administration de nivolumab n'impactait ni la survie globale (p=0.40) ni la survie sans progression (p=0.86).

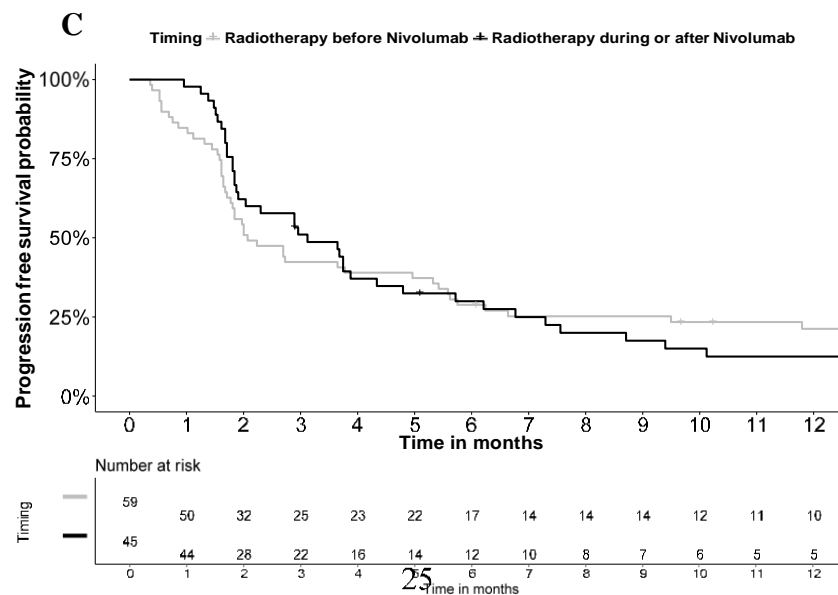
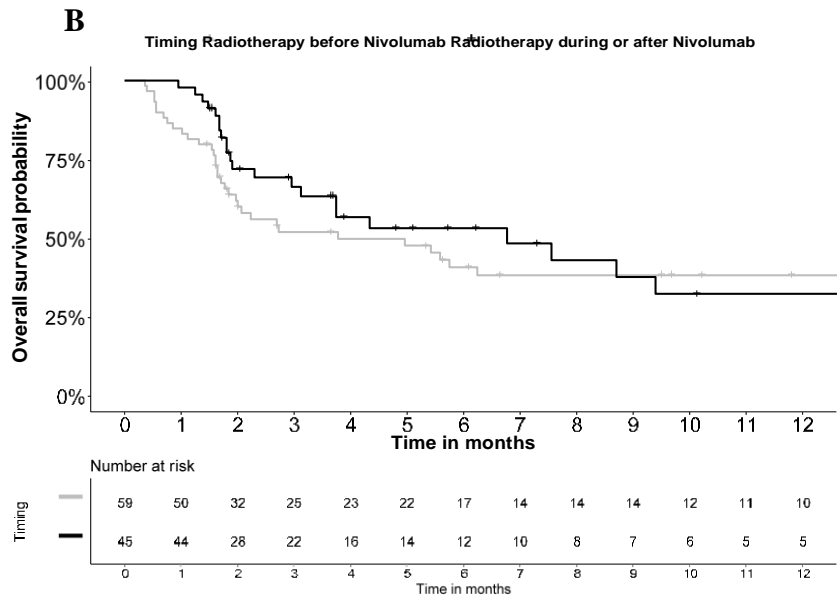
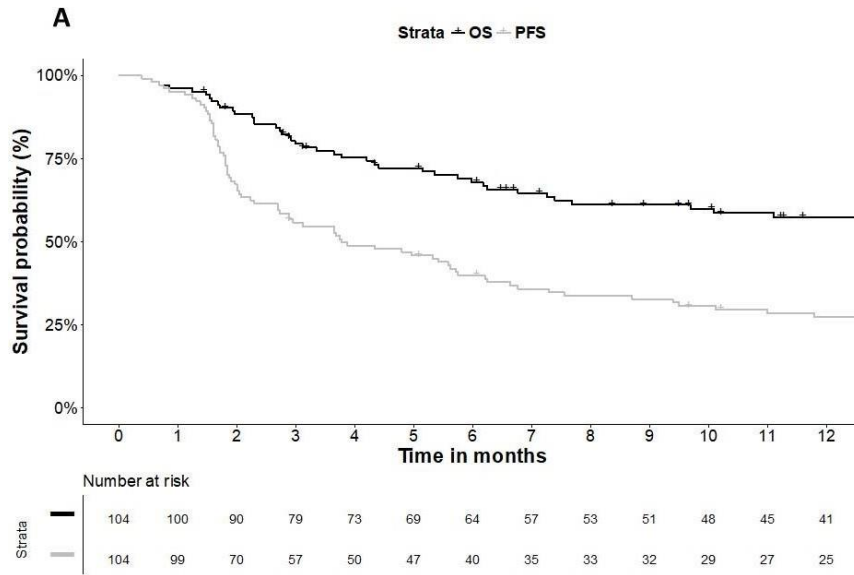


Figure n°11 : Données de survie globale et sans progression

DISCUSSION

Bien que de plus en plus utilisée dans la routine clinique, la tolérance et l'efficacité de l'association, concomitante ou séquentielle, de la radiothérapie et du nivolumab, reste peu connue, chez les patients porteurs de CBNPC. L'objectif de notre étude était donc, principalement, d'évaluer si cette combinaison n'était pas source d'un risque accru de toxicité. Notre analyse de 104 patients et 144 cibles irradiées dans les 6 mois précédents, pendant, ou les 3 mois suivants une administration de nivolumab, n'a pas révélé de surcroît de toxicité. Il s'agit de la plus grande série à ce jour évaluant spécifiquement cette association.

Seulement 9.6% des patients ont développé des effets de grade III-IV. Dans notre série, le taux d'effets indésirables immuno-induits, tous grades confondus, était de 45.2%, soit, tout à fait cohérent avec les résultats poolés des études Checkmate 017 (réservée aux carcinomes épidermoïdes) et 057 (réservée aux adénocarcinomes). Dans ces études pivots, ce taux atteignait les 68% avec 10% de grade III-IV(23). De même, avec un taux de survie globale de 29.1% à 2 ans, les données de vie réelle dans notre étude sont en accord avec les résultats des études Checkmate dans lesquelles la survie globale à 2 ans oscillait entre 23 et 29%. Ces résultats sont même plus élevés qu'attendu puisque la population de notre étude était bien plus prétraitée (55.2% des patients recevaient le nivolumab en 3^e ligne de traitement ou plus), que 44.2% des patients étaient porteurs de métastases cérébrales, et qu'un tiers de notre population était classé OMS 2 ou 3 (populations exclues des études Checkmate).

La tolérance de l'association anti-PD-1/radiothérapie a déjà été rapportée dans plusieurs études rétrospectives, essentiellement dans des séries de patients porteurs de mélanome(24–27). Seules quelques-unes de ces études s'étaient restreintes au CBNPC(28,29) . Dans la série rétrospective de Hubbeling et al(29), incluant 163 patients avec un CBNPC avancé et porteurs de métastases cérébrales, le taux de survenue d'effets indésirables de grade III ou plus ne différait pas entre les patients ayant reçu ou non un anti-PD1 ou anti-PDL-1 en sus de leur radiothérapie cérébrale. La technique d'irradiation, stéréotaxique ou non, n'impactait pas les résultats (8 à 10% d'effets indésirables de grade III dans tous les cas.). L'étude de Hwang et al/ qui se restreignait à l'administration d'inhibiteurs de checkpoints inhibiteurs chez des patients avec un antécédent d'irradiation thoracique,

confirme l'absence de surtoxicité de l'association(28). Une étude de Bang *et al*, probablement la plus proche de la nôtre en termes de méthodologie, a rapporté les résultats sur une population hétérogène (CBNPC, cancer du rein, mélanome), irradiée, et ayant reçu un anti-PD1/PD-L1, un anti-CTLA-4 ou les deux. Dans la sous population irradiée et exposée à un anti-PD-1 la survenue d'effets indésirables de grade III-IV était de 4%, du même ordre donc que dans notre étude.

Un des éléments actuellement débattu concerne le rôle de la séquence thérapeutique, et donc l'ordre d'administration des traitements, dans la survenue d'effets indésirables d'une part, mais aussi dans l'efficacité des traitements d'autre part. Dans nos travaux les patients recevant une irradiation avaient le même taux d'effets secondaires de grade III-IV, par rapport à ceux bénéficiant d'une radiothérapie entre deux injections de nivolumab ou dans les 3 mois suivants. Bang et son équipe font la même constatation dans leur série.

Il semblerait néanmoins que le taux de survenue d'effets indésirables imputables au nivolumab soit prédictif d'une meilleure survie sans progression ($p=0.038$) et tende à être prédictif d'une meilleure survie globale ($p=0.06$). Cette corrélation a déjà été mise en exergue dans la prise en charge du mélanome(30) et CBNPC(31) en dehors de toute radiothérapie associée. Dans l'étude de Hwang, le développement de toxicité immuno-induite de grade II ou plus était associé à une survie plus longue. Cette association pourrait, dans l'étude de Hwang comme dans la nôtre, être un biais et le reflet de l'exposition prolongée des patients répondeurs, au nivolumab, les prédisposant ainsi à plus d'effets secondaires. Il semblerait néanmoins que cette association soit réelle. Récemment une étude rétrospective, menée sur les effets secondaires induits par le nivolumab chez 576 patients porteurs de mélanome, aboutit à la même conclusion, en étude multivariée, et avec ajustement sur le nombre de cycles de nivolumab administrés. Cela suggère donc que l'augmentation de la réponse anti-tumorale pourrait être couplée à une activité auto-immune de l'inhibiteur de checkpoint, source de toxicité(32).

L'éventuelle synergie de la combinaison radiothérapie et inhibiteurs de checkpoints immunitaires, reste encore débattue. Dans une analyse rétrospective de l'étude keynote-001, 43% des patients avaient reçu une radiothérapie (dont 38/42 une irradiation extra crânienne) avant l'initiation de l'immunothérapie (pembrolizumab). Après un suivi médian de près de trois ans, dans cette étude, la survie globale était significativement supérieure (10.7 vs 5.3 mois, $p=0.019$) pour les patients préalablement irradiés. La différence était encore

plus nette si l'irradiation était extra-crânienne avec une médiane de survie passant de 5.3 mois à 11.7 mois(33). *A contrario*, dans la série multicentrique japonaise de Kataoka,(34) l'antécédent d'irradiation n'impactait aucunement la survie des patients. Cependant l'étude de phase III PACIFIC, qui a évalué l'intérêt de l'adjonction d'une immunothérapie par durvalumab, dans les six semaines suivant la dernière séance de radiothérapie d'une radiochimiothérapie concomitante pour un CBNPC localement avancé, a conforté l'hypothèse de la synergie(4). L'ajout séquentiel du nivolumab a ainsi augmenté la survie sans progression de 11.2 mois, en passant de 5.6 à 16.8 mois, sans surcroît de toxicité majeure. A noter que 4.6% des patients avaient dû arrêter le durvalumab pour une pneumopathie radique. Notre étude n'ayant pas de population témoin, nous ne pouvons répondre à la question de la synergie radiothérapie plus anti-PD1.

Mais en partant de l'hypothèse que cette synergie existait, nous nous sommes par contre intéressés, au positionnement de la radiothérapie par rapport aux injections de nivolumab. Certains modèles pré-cliniques soutiennent qu'une irradiation concomitante au nivolumab, ou très proche des injections de nivolumab, améliorerait l'efficacité des traitements(14). Dans la pratique clinique, les études rétrospectives ont rapporté à ce jour, des résultats beaucoup plus contrastés(35). Et, le nombre d'études évaluant l'intérêt de la séquence thérapeutique dans le CBNPC est limité. Dans notre population, et en accord avec notre étude en survie moyenne restreinte (RMSt), la séquence thérapeutique n'impactait pas la survie globale ou sans progression du patient. Des conclusions similaires sont proposées par Liniker et al, à partir d'une cohorte de 53 patients porteurs de mélanomes traités par radiothérapie et nivolumab ou pembrolizumab(25) : aucune différence de survie entre les patients recevant l'anti-PD-1 de manière concomitante et ceux le recevant de manière séquentielle. Les données issues de patients recevant une autre classe d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires, les anti-CTLA-4 sont plus nombreuses, mais malheureusement souvent aussi contradictoires. Alors que Qin et al, décrit par exemple une augmentation de la survie quand la radiothérapie était délivrée après ipilimumab(36), Kiess et al(37), conclut qu'une radiothérapie délivrée (stéréotaxique) concomitamment à l'ipilimumab améliorerait le contrôle loco-régional et tendrait à augmenter la survie globale. Ces deux dernières études sont critiquables sur un point : il n'existait pas de critères d'inclusion stricts pour définir les délais limites entre la radiothérapie et les injections d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Les délais dans ces études peuvent aller jusqu'à 39 mois entre la réalisation de la radiothérapie et le premier jour d'immunothérapie, rendant compliquée l'interprétation des conclusions de cette étude.

Des essais cliniques prospectifs évaluant la combinaison thérapeutique radiothérapie et anti-PD-1 sont nécessaires pour optimiser la stratégie thérapeutique des CBNPC métastatiques.

CONCLUSION

Pour conclure, la combinaison thérapeutique nivolumab plus radiothérapie chez des patients porteurs de CBNPC métastatiques n'est pas associée à une augmentation du risque d'effets secondaires de grade III-IV, qu'ils soient imputables au nivolumab ou à la radiothérapie. La séquence thérapeutique ne semble pas impacter la toxicité ou l'efficacité du traitement. En attendant les résultats des études prospectives ou randomisées, les cliniciens peuvent être rassurés quant à l'utilisation de cette stratégie thérapeutique en routine clinique, lorsqu'une irradiation palliative est nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. avr 2013;49(6):1374-403.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 1 sept 2015;10(9):1243- 60.
3. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. janv 2017;151(1):193- 203.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1919- 29.

5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823- 33.
6. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2016;11(1):39- 51.
7. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123- 35.
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627- 39.
9. Daaboul N, Nicholas G, Laurie SA. Algorithm for the treatment of advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an evidence-based overview. *Curr Oncol.* 14 juin 2018;25(0):77- 85.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 22 mars 2012;12(4):252- 64.
11. Harvey RD. Immunologic and clinical effects of targeting PD-1 in lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* août 2014;96(2):214- 23.
12. Bockel S, Antoni D, Deutsch É, Mornex F. [Immunotherapy and radiotherapy]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* mai 2017;21(3):244- 55.

13. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol.* déc 2015;1(9):1325- 32.
14. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 1 oct 2014;74(19):5458- 68.
15. 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 Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2009;15(17):5379- 88.
16. Park SS, Dong H, Liu X, Harrington SM, Krco CJ, Grams MP, et al. PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect. *Cancer Immunol Res.* juin 2015;3(6):610- 9.
17. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* juin 2015;41(6):503- 10.
18. Du S, Zhou L, Alexander GS, Park K, Yang L, Wang N, et al. PD-1 Modulates Radiation-Induced Cardiac Toxicity through Cytotoxic T Lymphocytes. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* avr 2018;13(4):510- 20.
19. Myers CJ, Lu B. Decreased Survival After Combining Thoracic Irradiation and an Anti-PD-1 Antibody Correlated With Increased T-cell Infiltration Into Cardiac and Lung Tissues. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 déc 2017;99(5):1129- 36.
20. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 8 mars 2012;366(10):925- 31.

21. Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Shibata T, Tamura Y, Seki Y, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. *Invest New Drugs*. 2017;35(2):207- 16.
22. Lueza B. Estimation du bénéfice de survie à partir de méta-analyse sur données individuelles et évaluation économique. *Santé Publique Épidémiologie Univ Paris-Saclay* 2016 Fr. 2016;
23. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 12 oct 2017;JCO2017743062.
24. Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, Gomez-Roca C, Boulinguez S, Sibaud V, et al. Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: a safe and effective combination. *Melanoma Res*. oct 2017;27(5):485- 91.
25. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, Cooper A, Ramanujam S, Lo S, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*. 2016;5(9):e1214788.
26. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, Johnstone P a. S, Harrison LB, Caudell JJ, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2016;27(3):434- 41.
27. 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 • Biol • Phys.*
1 juin 2017;98(2):344- 51.

28. Hwang WL, Niemierko A, Hwang KL, Hubbeling H, Schapira E, Gainor JF, et al. Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Thoracic Radiotherapy. *JAMA Oncol.* 27 sept 2017;
29. Hubbeling HG, Schapira EF, Horick NK, Goodwin KEH, Lin JJ, Oh KS, et al. Safety of Combined PD-1 Pathway Inhibition and Intracranial Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 5 févr 2018 [cité 12 févr 2018];0(0).
Disponible sur: [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)30039-X/abstract](http://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30039-X/abstract)
30. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2017;35(34):3815- 22.
31. Lisberg A, Tucker DA, Goldman JW, Wolf B, Carroll J, Hardy A, et al. Treatment Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. *Cancer Immunol Res.* 30 janv 2018;
32. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 2017;35(7):785- 92.
33. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* juill 2017;18(7):895- 903.

34. Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D, Hara S, Hirano K, Narabayashi T, et al. Prior radiotherapy does not predict nivolumab response in non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 20 mars 2017;
35. Walshaw RC, Honeychurch J, Illidge TM. Stereotactic ablative radiotherapy and immunotherapy combinations: turning the future into systemic therapy? *Br J Radiol* [Internet]. 89(1066). Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124813/>
36. Qin R, Olson A, Singh B, Thomas S, Wolf S, Bhavsar NA, et al. Safety and Efficacy of Radiation Therapy in Advanced Melanoma Patients Treated With Ipilimumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2016;96(1):72- 7.
37. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, Postow MA, Tabar V, Huse JT, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2015;92(2):368- 75.

VALORISATION DES TRAVAUX

Ces travaux ont fait ou vont faire l'objet de :

- Une soumission dans une revue international anglophone à comité de lecture (soumission le 12 aout 2018 dans le journal CANCER MEDICINE, Impact factor 3.20). La relecture est en cours par un comité de lecture indépendant.
- Une communication orale lors du congrès international de l'ASTRO (American Society for radiation Oncology) le 22 octobre 2018 à San Antonio, USA.
- Une Communication orale lors du congrès de la Société Française de radiothérapie oncologie (SFRO) le 05 octobre 2018 à Paris.
- Une communication orale lors du congrès des oncologues libéraux le 15 septembre 2018 à Cassis.

ANNEXES

Annexe n°1 : Classification TNM 8^e version.

T (Primary Tumor)		Label
T0	No primary tumor	
Tis	Carcinoma in situ (Squamous or Adenocarcinoma)	Tis
T1	Tumor ≤3 cm,	
T1a(mi)	Minimally Invasive Adenocarcinoma	T1a(mi)
T1a	Superficial spreading tumor in central airways ^a	T1a _{SS}
T1a	Tumor ≤1 cm	T1a _{≤1}
T1b	Tumor >1 but ≤2 cm	T1b _{>1-2}
T1c	Tumor >2 but ≤3 cm	T1c _{>2-3}
T2	Tumor >3 but ≤5 cm or tumor involving: visceral pleura ^b , main bronchus (not carina), atelectasis to hilum ^b	T2 _{Visc Pl} T2 _{Centr}
T2a	Tumor >3 but ≤4 cm	T2a _{>3-4}
T2b	Tumor >4 but ≤5 cm	T2b _{>4-5}
T3	Tumor >5 but ≤7 cm or invading chest wall, pericardium, phrenic nerve or separate tumor nodule(s) in the same lobe	T3 _{>5-7} T3 _{Inv} T3 _{Satell}
T4	Tumor >7 cm or tumor invading: mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, spine; or tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe	T4 _{>7} T4 _{Inv} T4 _{Ipsi Nod}
N (Regional Lymph Nodes)		
N0	No regional node metastasis	
N1	Metastasis in ipsilateral pulmonary or hilar nodes	
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal/subcarinal nodes	
N3	Metastasis in contralateral mediastinal/hilar, or supraclavicular nodes	
M (Distant Metastasis)		
M0	No distant metastasis	
M1a	Malignant pleural/pericardial effusion ^c or pleural /pericardial nodules or separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe;	M1a _{Pl Dissem} M1a _{Contr Nod}
M1b	Single extrathoracic metastasis	M1b _{Single}
M1c	Multiple extrathoracic metastases (1 or >1 organ)	M1c _{Multi}

TX, NX: T or N status not able to be assessed

Annexe n°2: Article soumis en anglais dans le journal CANCER MEDICINE

Cancer Medicine

Cancer Medicine

Open Access

Safety of Combined PD-1–Pathway Inhibition and Radiation Therapy for Non-Small–Cell Lung Cancer : a multicentric retrospective study from the GFPC.

Journal:	Cancer Medicine
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Original Research
Search Terms:	radiation therapy, clinical cancer research, lung cancer, immunology
Abstract:	<p>Introduction: Randomized prospective studies on patients with metastatic non-small-cell lung cancers (NSCLCs) showed that anti-programmed death-1 (PD-1) agents notably improved 2-year overall survival (OS) rates, compared to docetaxel. NSCLC patients now receive nivolumab and irradiation, concurrently or not. However, little is known about the safety of this combination, even though the preclinical model suggested a possible synergic effect. We analyzed NSCLC patients treated with radiotherapy and nivolumab according to the former's timing.</p> <p>Methods: We retrospectively reviewed records of a large series of metastatic NSCLC patients from three French centers, irradiated during the 6 months preceding, concomitantly or 3 months after nivolumab administration to assess nivolumab tolerance and outcomes.</p> <p>Results: Among 104 patients included (37 women; 67 men; median age 60.3 years; 67% with performance status <2; 93.2% were current or past smokers) and their 144 intra- or extracranial irradiation courses, any-grade adverse events (AEs) were observed in 62 (59.6%), with 10 (9.6%) experiencing at least one grade-3/4 toxicity and 9 (8.7%) at least one grade-3/4 immune-related AE (IRAE). Respective 1- and 2-year OS rates were 48.8% and 29.1%, while 1- and 2-year progression-free survival (PFS) rates were 20.9% and 10.1%. PFS was significantly better for patients with IRAE(s) ($p = 0.038$) than those without and a trend towards better OS ($p = 0.06$). Delivering radiation before or during/after nivolumab administration was not associated with better OS or PFS.</p> <p>Conclusion: Radiotherapy delivered during the 6 months before, during or the three months following nivolumab for NSCLCs was not associated with an increased risk of severe or unexpected toxicities.</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

Safety of Combined PD-1–Pathway Inhibition and Radiation Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer

Paul Lesueur, MD, ^{a*}, Alexandre Escande, MD, ^b Juliette Thariat, MD, PhD, ^a Enora

Vauléon, MD, ^c Isabelle Monnet, MD, ^d Alexis Cortot, MD, PhD, ^e Delphine Lerouge, MD, ^a

Serge Danhier, MD, ^a Christos Chouaïd, MD, PhD, ^d, Radj Gervais, MD, ^f

^a Radiotherapy Department, François-Baclesse Center, 45 avenue du General Harris 14000 Caen, France

^b Radiotherapy Department, Oscar-Lambret Center, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

^c Medical Oncology Department, Oscar-Lambret Center, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

^d Onco-Pneumology Department, Centre Hospitalier Intercommunal, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

^e Pneumology Department, Claude-Huriez University Hospital, Rue Michel Polonowski 59000 Lille, France

^f Medical Oncology Department, François-Baclesse Center, 45 avenue du General Harris 14000 Caen, France

***Corresponding author.**

Address for correspondence:

Paul Lesueur

Centre François Baclesse

Avenue du General Harris

14000 Caen, France

Tel : [...]

e-mail: [...]

Word counts: Abstract: 226; Text: 2216

Number of references: 32

Keywords : Non small cell lung cancer; Radiotherapy, Safety, Nivolumab, Anti-PD1, Checkpoint inhibitor

Funding

None

Conflicts of Interest

None

Author Contributions

P. Lesueur, wrote the synopsis, the manuscript and recorded medical data. A. Escande, computed statistical analyses and recorded medical data. J. Thariat, C. Chouaïd, and R. Gervais helped write and improve the manuscript. E. Vauléon, I. Monnet, A. Cortot, D. Lerouge and S. Danhier were the treating physicians for most of these patients and participated in proofreading.

ABSTRACT

Introduction: Randomized prospective studies on patients with metastatic non-small-cell lung cancers (NSCLCs) showed that anti-programmed death-1 (PD-1) agents notably improved 2-year overall survival (OS) rates, compared to docetaxel. NSCLC patients now receive nivolumab and irradiation, concurrently or not. However, little is known about the safety of this combination, even though the preclinical model suggested a possible synergic effect. We analyzed NSCLC patients treated with radiotherapy and nivolumab according to the former's timing.

Methods: We retrospectively reviewed records of a large series of metastatic NSCLC patients from three French centers, irradiated during the 6 months preceding, concomitantly or 3 months after nivolumab administration to assess nivolumab tolerance and outcomes.

Results: Among 104 patients included (37 women; 67 men; median age 60.3 years; 67% with performance status <2; 93.2% were current or past smokers) and their 144 intra- or extracranial irradiation courses, any-grade adverse events (AEs) were observed in 62 (59.6%), with 10 (9.6%) experiencing at least one grade-3/4 toxicity and 9 (8.7%) at least one grade-3/4 immune-related AE. Respective 1- and 2-year OS rates were 48.8% and 29.1%, while 1- and 2-year progression-free survival (PFS) rates were 20.9% and 10.1%. Delivering radiation before or during/after nivolumab administration was not associated with better OS or PFS.

Conclusion: Radiotherapy delivered before or during/after nivolumab for NSCLCs was not associated with an increased risk of severe or unexpected toxicities.

Introduction

Immune-checkpoint inhibitors are considered a major advance in the treatment of various cancers with poor prognoses. Anti-cytotoxic T-lymphocyte protein-4 (CTLA-4) and anti-

programed death-1 (PD-1)/PD-ligand-1(PD-L1) are the two most developed families of those inhibitors. They act by stimulating the host-immune system to eliminate tumor cells through recruitment and activation of cytotoxic effector cells, thereby preventing CTLA4–CD80/CD86 and PD-1–PD-L1 interactions.[1,2]

Anti-PD-1 nivolumab has demonstrated improved overall survival (OS) among patients with advanced non-small–cell lung cancers (NSCLCs). Indeed, CheckMate017 and Checkmate057 trials showed notably improved 2-year OS rates. [3,4] Second-line nivolumab versus docetaxel had 2-year OS rates of 23% versus 8% for patients with squamous NSCLCs, and 29% versus 16% for those with in non-squamous NSCLCs.[5] Consequently, nivolumab is now considered the new standard-of-care for second-line NSCLC treatment.

For patients with advanced NSCLCs, irradiation is routinely prescribed as curative or palliative treatment. At present, many patients receive nivolumab and irradiation, concomitantly or not, during the course of their disease, even though few data are available about this combination’s tolerance.

The irradiation dose required to achieve complete tumor regression is often less than the dose expected to kill all the cancer cells, suggesting that irradiation also activates tumoricidal mechanisms other than simply damaging DNA. Irradiation induces innate and adaptive immune responses against antigenic cancer cells that have immunosuppressive mechanisms to escape destruction. It also activates inflammatory pathways, facilitates dendritic cell maturation, increases T-cell priming and sensitizes tumor cells to immune recognition.[6–9] To augment irradiation-induced anti-tumor immune responses, preclinical and clinical studies focused on combining checkpoint agonists and antagonists with irradiation.[10] In vivo study results showed that PD-1 inhibition combined with irradiation led to fewer tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in the lesion’s microenvironment and that anti-PD-1 was able to block local suppression of the irradiation-induced immune response,[11–14] leading to higher tumor response rates. Outcomes of some retrospective studies using that combination with intra- and extracranial irradiation, mostly to treat

melanomas, indicated no excessive anti-PD-1 or radiotherapy toxicity.[13,15–17] Clinical trials testing the combination of irradiation and PD-1/PD-L1 inhibition have been initiated but the results are not yet available.

Pending the outcomes of prospective trials, we undertook this study to evaluate the combination of radiotherapy and nivolumab tolerance and outcomes on a large series of NSCLC patients treated according to routine practice.

Materials and Methods

Population and Inclusion Criteria

Medical charts of consecutive NSCLC patients who had received nivolumab since 2014 in three French institutions were retrospectively screened for eligibility. The main inclusion criteria for patients were: >18 years old, with histologically proven NSCLC, who had received at least one nivolumab infusion and irradiation, 6 months before, or concomitantly or 3 months after the last nivolumab infusion (henceforth during/after). The 6 months preceding nivolumab take into account the duration of irradiation-induced systemic immune-cell modification [18] and the 3 months post-nivolumab assured complete nivolumab elimination, i.e. after five half-lives.[19] No restrictions addressed the irradiated target or irradiation modality: hypofractionated stereotactic radiotherapy (HFSR), stereotactic radiosurgery (SRS), intensity-modulated radiotherapy (IMRT) or three-dimensional conformational radiotherapy (3DCRT) could be used. The number of irradiation cycles per patient and their indication are reported. Irradiation cycle preparation and dosimetry adhered to local practices. Follow-up was calculated from the first nivolumab infusion. To examine potential relationships between irradiation timing and nivolumab tolerance and efficacy, we compared overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) outcomes of patients who had received irradiation before versus during/after receiving the immune-checkpoint inhibitor. Patients were followed by local medical and/or radiation oncologist(s). Adverse events (AEs) were assessed according to CTCAE 4.0 criteria. Immune-related AEs (IRAEs) were

managed according to recommended algorithms, usually with high-dose corticosteroids and prolonged tapering for patients who developed more severe AEs. This study was approved by French Ethics Committees and the National Commission on informatics and Liberties (MR003 Methodology).

Statistical Analyses

Descriptive parameters are expressed as number (%) and median (interquartile 25th–75th percentiles), unless stated otherwise. Kaplan–Meier OS estimates were calculated from the first metastasis diagnosis and from the first nivolumab infusion. Kaplan–Meier PFS and in-field PFS (IF-PFS) estimates were calculated, respectively, from the first nivolumab infusion and from the end of external beam radiotherapy (EBRT). Log-rank tests or Cox regression models were used to test the impact of factors on OS. Hazards assumptions were validated before analysis. Only non-associated factors with $p < 0.1$ were included in multivariate analyses. Restricted mean survival-time (RMST) tests, used to evaluate the impact of the therapeutic sequence on OS and PFS, are an alternative robust and clinically interpretable summary measure that does not rely on the proportional hazard assumption.[20,21] Associations between characteristics and toxicity were calculated using Spearman's nullity, Wilcoxon–Mann–Whitney and χ^2 tests, depending on the type of factor, with $p < 0.05$ defining statistical significance. Statistical analyses were computed using R studio, version 3.3.3 (R Studio Team (2016). R Studio: Integrated Development for R. R Studio, Inc., Boston, MA).

Results

Patient Characteristics

One hundred and four NSCLC patients were included (64.4% male; median age: 60.3 years; 67% with performance status (PS) <2 , 93.2% current or past smokers) (Table 1). At

nivolumab onset, 46 (44.2%) had brain metastases and 24 (23.1%) had >2 metastatic sites.

Treatment Characteristics

The majority of patients (54.4%) received nivolumab as second-line treatment for metastatic NSCLC; a median of 5 (3–11) infusions were administered. The main reason for stopping nivolumab was disease progression (52.9%). Sixty patients received irradiation during the 6 months before nivolumab and 13 of them received another radiotherapy course during/after nivolumab; 44 underwent irradiation during/after nivolumab treatment. The 104 patients received 144 irradiation cycles (median one cycle/patient delivered to a median of one target lesion/patient). Bone (48.6%) and brain (31.3%) were the two most irradiated sites. 3DCRT was the most used technique, for 75% of the courses. Stereotactic radiotherapy was delivered to 28 targets. A median dose of 30 Gy was delivered in 10 fractions. Radiotherapy with palliative intent was delivered in 109/144 (75.6%) cycles. Eleven/144 (7.6%) target lesions were irradiated as adjuvant therapy cycles, regardless of the surgical site, and 7/144 (4.9%) irradiation treatments were delivered in the context of local–regional curative chemoradiotherapy (Table 2). Among the 27 (18.8%) irradiation cycles delivered during nivolumab treatment, immunotherapy was transiently interrupted for 10 patients. Fourteen patients were still taking nivolumab at the time of this analysis.

Treatment Toxicity

Sixty-two (59.6%) patients reported at least one AE, 10 at least one grade-3/4 AE. Forty-seven (45.2%) patients reported at least one IRAE without any grade-5 toxicity. The only grade-3 radiation-related EA occurred after a whole–brain radiotherapy and consisted in an intra-cranial hypertension. Ten (9.7%) patients stopped anti-PD-1 therapy because of toxicity. Univariate analysis, looking for factor(s) predictive of toxicity, showed that age, sex, number of nivolumab infusions, number of previous lines and PS were not associated with a higher toxicity rate, Patients receiving irradiation during the 6 months before the first

nivolumab infusion presented the same grade-3/4–AE risk as those who received radiotherapy during/after nivolumab ($p = 0.51$). Only one grade-3 IRAE, i.e., immune esophagitis, corresponded to the irradiation field (Table 3).

OS and PFS

At median follow-up of 15.8 (95% confidence interval (CI): 12.24–19.4) months, median OS rates were 11.1 (95% CI: 5.8–16.5) months since the first nivolumab infusion and 2.1 (95% CI: 1.6–2.7) years since metastasis diagnosis, median PFS was 2.7 (95% CI: 1.4–4.1) months, and respective 1- and 2-year OS rates were 48.8% and 29.1%, and PFS rates were 20.9% and 10.1% (Fig.1A).

At the time of analysis 144 irradiated targets were analyzed, 28 (19.4%) in-field relapses had occurred, with 64.4% 1- and 2-year local control rates of irradiated sites (Table 4). According to univariate analyses, OS and PFS did not seem to be associated with the timing of irradiation delivery. Indeed, 1-year OS for patients who had received radiotherapy during the 6 months before nivolumab was 41.5% versus 59.4% when irradiation was delivered during/after nivolumab ($p = 0.26$); with respective 1-year PFS rates of 19.2% and 17.7% ($p = 0.47$). Among the other potential prognostic factors tested in univariate analyses (sex, PS, histology, tobacco, number of metastatic sites, presence of brain metastases), only PS < 2 at nivolumab onset was predictive of longer PFS ($p = 0.047$). PFS was significantly better for patients with IRAE(s) ($p = 0.038$) than those without and a trend towards better OS ($p = 0.06$).

Multivariate analyses results are reported in Table 5. Given that the proportional hazard assumption was not respected for PFS, RMST tests were computed and showed that sequence timing had no impact on OS ($p = 0.40$) or PFS ($p = 0.86$).

Discussion

Although used in routine practice, the tolerance of radiotherapy and anti-PD-1 therapy, particularly nivolumab, for patients with metastatic or locally advanced NSCLCs is not well-known. The analysis of 104 patients, who had received 144 radiotherapy courses 6 months before, during/after the 3 months following nivolumab, did not reveal any particular irradiation-timing-associated toxicity, with only 9.6% of the patients developing grade-3/4 AEs. For our series, the any-grade IRAE rate was 45.2%, in line with pooled CheckMate-017-and-057 analysis (68%; with 10% grade-3/4).[5] With 2-year OS at 29.1%, the outcomes of this real-life series were also in accordance with pivotal study results, despite our patients having been more intensively treated than in the clinical trials (55.2% received nivolumab beyond the second line and 44.2% had brain metastases). This good tolerance of the combination of radiotherapy and anti-PD-1 has been found previously.[13,15,16,22–24] In a retrospective analysis of 163 patients with advanced NSCLCs and brain metastases, rates of all-grade AEs and grade- ≥ 3 AEs did not differ significantly between patients, who received intracranial RT and were treated with or without anti-PD-1 (grade- ≥ 3 AEs: 8% of anti-PD-1-naïve patients versus 9% of anti-PD-1-treated patients with SRS, $p = 1.00$; and 8% of anti-PD-1-naïve patients versus 0% of anti-PD-1-treated patients with whole-brain RT, $p = 0.71$). In addition, AE rates did not differ according to the timing of anti-PD-1 administration with respect to irradiation.[22] Our results also agreed with the Keynote 001-trial subset analysis of irradiated patients [25] and other retrospective series.[23,26]

Recently Bang et al. analyzed a heterogeneous mix of 133 patients, 71 with NSCLCs, treated with radiation and immune-checkpoint blockade (anti-PD-1, anti-PD-L1 or anti-CTLA4).[17] For patients receiving anti-PD-1 and radiotherapy, the grade-3/4-toxicity rate was 4%. In that study, the timing of irradiation in relation to immune-checkpoint blockade administration was not taken into account. Similarly, our patients given radiotherapy before nivolumab had the same grade-3/4-IRAE risk as patients irradiated during/after nivolumab. According to our analyses, IRAEs were associated with better PFS ($p = 0.038$) and a trend towards longer OS ($p = 0.06$), in agreement with those of Hwang et al., who also found that

grade->2 IRAEs in NSCLC patients treated with radiotherapy and anti-PD-1 were associated with longer survival [23]. That relationship was also described in NSCLC [27] and melanoma patients [28].

The synergy of radiotherapy with anti-PD-L1 efficacy remains controversial. Among 97 patients with advanced NSCLCs treated in the phase 1 Keynote-001 trial at the University of California,[26] 42 (43%) had received extracranial (39%) and thoracic (25%) irradiation before pembrolizumab. With median follow-up at 32.5 months, PFS with pembrolizumab was significantly longer for patients previously irradiated than those without prior radiotherapy (4.4 vs. 2.1 months; $p = 0.019$) and for patients who had previously received extracranial irradiation compared to those without (6.3 vs. 2.0 months; $p = 0.0084$). OS with pembrolizumab also was significantly longer for patients with prior radiotherapy than those without (10.7 vs. 5.3 months; $p = 0.026$); and for patients previously given extracranial radiotherapy than those without (11.6 vs. 5.3 months; $p = 0.034$). No excess toxicity occurred in patients who had received previous radiotherapy. In contrast, a multicenter, retrospective, cohort study analyzed 146 consecutive patients treated with nivolumab, 56 with prior radiotherapy; no PFS difference was found between patients with or without prior radiotherapy.[29]

Although preclinical models indicate that combining irradiation with anti-PD-L1 concurrently or at least very close to immune checkpoint inhibitor administration is optimal; however, the question persists in clinical practice.[30]

According to our restricted mean-survival analysis, the therapeutic sequence (radiotherapy before nivolumab vs. radiotherapy during/after nivolumab) did not impact outcomes. Similar conclusions were drawn based on a cohort of 53 melanoma patients treated with radiotherapy and anti-PD-1 (nivolumab or pembrolizumab)[15]: neither response rates nor OS differed between patients given concurrent or sequential radiotherapy. However, compared to the sequential combination, Qin et al. described longer irradiated-tumor responses when radiotherapy was delivered after ipilimumab, whereas for Kiess et al.,

concurrently delivered ipilimumab and SRS was associated with favorable local–regional control and perhaps OS.[31,32] It is worth noting, that those studies did not apply restrictive inclusion criteria concerning the interval between checkpoint-inhibitor administration and radiotherapy and, for some patients, it exceeded 3 years, which renders interpretation of the definitive results more difficult. Additional clinical trials investigating the combination of radiotherapy and immune-checkpoint inhibitors are needed to determine the optimal therapeutic strategy for patients with advanced NSCLCs.

To conclude, the combination of nivolumab with radiotherapy for NSCLC patients was not associated with a heightened risk of severe or unexpected AEs, attributable to nivolumab or any irradiation modality. Pending results from prospective or randomized–controlled trials, our results can reassure physicians about prescribing this combination in routine practice, when palliative irradiation is necessary.

Acknowledgment

We thank S. Jolly, Creteil Hospital, for help in data recording.

References

1. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:12293–7.
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271:1734–6.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123–35.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627–39.

5. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;JCO2017743062.
6. Matsumura S, Demaria S. Up-regulation of the Pro-inflammatory Chemokine CXCL16 is a Common Response of Tumor Cells to Ionizing Radiation. *Radiat Res*. 2010;173:418–25.
7. Lugade AA, Sorensen EW, Gerber SA, Moran JP, Frelinger JG, Lord EM. Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2008;180:3132–9.
8. Gupta A, Probst HC, Vuong V, Landshammer A, Muth S, Yagita H, et al. Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8+ T cells via dendritic cell activation . *J Immunol Baltim Md 1950*. 2012;189:558–66.
9. Demaria S, Formenti SC. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. *Front Oncol*. 2012;2:95.
10. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu Y-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:365–79.
11. Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, Nirschl TR, Francica BJ, Velarde E, et al. Stereotactic Radiation Therapy Augments Antigen-Specific PD-1–Mediated Antitumor Immune Responses via Cross-Presentation of Tumor Antigen. *Cancer Immunol Res*. 2015;3:345–55.
12. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol*. 2015;16:e498-509.
13. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, Johnstone P a. S, Harrison LB, Caudell JJ, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27:434–41.
14. 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;124:687–95.

15. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, Cooper A, Ramanujam S, Lo S, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1214788.
16. Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, Gomez-Roca C, Boulinguez S, Sibaud V, et al. Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: a safe and effective combination. *Melanoma Res*. 2017;27:485–91.
17. 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 • Biol • Phys*. 2017;98:344–51.
18. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012;366:925–31.
19. Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Shibata T, Tamura Y, Seki Y, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. *Invest New Drugs*. 2017;35:207–16.
20. Royston P, Parmar MKB. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med*. 2011;30:2409–21.
21. Royston P, Parmar MKB. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:152.
22. Hubbeling HG, Schapira EF, Horick NK, Goodwin KEH, Lin JJ, Oh KS, et al. Safety of Combined PD-1 Pathway Inhibition and Intracranial Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 12];0. Available from: [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)30039-X/abstract](http://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30039-X/abstract)
23. Hwang WL, Niemierko A, Hwang KL, Hubbeling H, Schapira E, Gainor JF, et al. Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Thoracic Radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2017;
24. Ahmed KA, Abuodeh YA, Echevarria MI, Arrington JA, Stallworth DG, Hogue C, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1

therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27:2288–94.

25. 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*. 2015;372:2018–28.
26. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:895–903.
27. Lisberg A, Tucker DA, Goldman JW, Wolf B, Carroll J, Hardy A, et al. Treatment Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. *Cancer Immunol Res*. 2018;
28. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35:3815–22.
29. Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D, Hara S, Hirano K, Narabayashi T, et al. Prior radiotherapy does not predict nivolumab response in non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;
30. Walshaw RC, Honeychurch J, Illidge TM. Stereotactic ablative radiotherapy and immunotherapy combinations: turning the future into systemic therapy? *Br J Radiol* [Internet]. 89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124813/>
31. Qin R, Olson A, Singh B, Thomas S, Wolf S, Bhavsar NA, et al. Safety and Efficacy of Radiation Therapy in Advanced Melanoma Patients Treated With Ipilimumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:72–7.
32. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, Postow MA, Tabar V, Huse JT, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:368–75.

FIGURE LEGEND

Figure 1. Estimated Kaplan–Meier overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) probabilities (%) (A) in years, and (B) OS and (C) PFS probabilities (depending on EBRT timing in relationship to nivolumab onset) in months since starting anti-PD-1.

Table 1. Characteristics of 104 NSCLC Patients Treated with Anti-PD-1 and radiotherapy

Characteristic	Value
Age at diagnosis, years	60.3 (54.5–67.1)
Sex	
Female	37 (35.6%)
Male	67 (64.4%)
Current or past smoker	96 (92.3%)
Age at distant disease diagnosis, years	60.9 (54.5–68.3)
Performance status at nivolumab onset	
0	16 (15.4%)
1	53 (51%)
2–3	35 (33.5%)
Tumor	
Histological type	
Squamous cell carcinoma	65 (62.5%)
Adenocarcinoma	34 (32.7%)
Others	5 (4.8%)
Mutation	34 (32.7%)
<i>KRAS</i>	22 (21.2%)
<i>EGFR</i>	2 (1.9%)
<i>ALK</i>	2 (1.9%)
<i>MET</i>	5 (4.8%)
Others (<i>BRAF</i> , <i>HER2</i> ...)	3 (2.9%)
Brain metastasis	46 (44.2%)
Number of different disease sites	2 (2–2)
1	21 (20.2%)
2	55 (52.9%)

≥ 3

24 (23.1%)

Table 2. Characteristics of the Anti-PD-1 and Irradiation Treatments Given to 104 Patients

Treatment characteristic	Value ^a
Systemic	
Number lines before nivolumab	
0–1	57 (54.8%)
2	31 (29.8%)
≥3	16 (15.4%)
Number of nivolumab cycles	5 (3–11)
Nivolumab temporarily stopped during EBRT	10 (9.6%)
Causes of nivolumab stoppage	
Death	9 (8.7%)
Performance status	9 (8.7%)
Progression	55 (52.9%)
Temporarily suspended	4 (3.8%)
Toxicity	11 (10.6%)
Other	2 (1.9%)
EBRT	
Prior EBRT (>6 months before nivolumab)	79 (76%)
Total number of irradiation cycles per patient	1 (1–1)
1	88 (84.6%)
2	11 (10.6%)
3	4 (3.8%)
4	1 (1.0%)
Total number of irradiation courses per patient	1 (1–1)
1	79 (76%)
2	17 (16.3%)
≥3	8 (7.7%)
Adjuvant EBRT/144 cycles	11 (7.6%)
Palliative EBRT/144 cycles	109 (75.7%)
Timing of irradiation	
Only before nivolumab	47 (45.2%)
Only during nivolumab	21 (20.2%)
Only after nivolumab	21 (20.2%)
Before and during/after	13 (12.5%)
During and after	2 (1.9%)
Radiotherapy technique per cycles	
3DCRT	109 (75.7%)/144
SRS	28 (19.4%)
IMRT	6 (4.2%)
Other	1 (0.7%)
Dose (Gy)	30 (29.6–30.0)
Number of fractions	10 (5–10)
Irradiated sites	144

Bone	70 (48.6)
Brain	45 (31.3%)
Lung	18 (12.5%)
Others	11 (7.6%)

^a Values are expressed as median (25th–75th percentile) or n (%).

EBRT, external beam radiotherapy; 3DCRT, three-dimensional conformational radiotherapy; SRS, stereotactic radiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy;

Table 3. NSCLC Patients' Tolerance of Nivolumab and Irradiation

AEs (n = 90)	Grade 1/2	Grade 3/4
All		
Overall	77 (85.6%)	13 (14.4%)
Pulmonary	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal	20 (22.2%)	1 (1.1%)
Dermatological	11 (12.2%)	2 (2.2%)
Endocrinological	8 (8.9%)	2 (2.2%)
Rheumatological	5 (5.6%)	1 (1.1%)
Asthenia	16 (17.8%)	3 (3.3%)
Hematological	0 (0%)	1 (1.1%)
Others	14 (15.6%)	2 (2.2%)
Nivolumab-induced (n = 65)		
Overall	53 (81.5%)	12 (18.5%)
Pulmonary	3 (4.6%)	1 (1.5%)
Gastrointestinal	8 (12.3%)	1 (1.5%)
Dermatological	4 (6.2%)	2 (3.1%)
Endocrinological	8 (12.3%)	2 (3.1%)
Rheumatological	5 (7.7%)	1 (1.5%)
Asthenia	14 (21.5%)	3 (4.6%)
Hematological	0 (0%)	1 (1.5%)
Others	11 (16.9%)	1 (1.5%)

Table 4. Estimated Survival Rates for the 104 NSCLC Patients Who Received 144 Radiotherapy/Irradiation Cycles

Parameter	1-year survival (95% CI)	2-year survival (95% CI)
Estimated 1- and 2-year survival (Kaplan–Meier) (n = 104)		
OS since metastasis diagnosis	79.5% (71.7–87.3)	45.9% (35.1–56.7)
OS since starting nivolumab	48.8% (38.4–59.2)	29.1% (17.3–42)
PFS since starting nivolumab	20.9% (12.9–28.9)	10.1% (3.5–16.7)
Estimated 1- and 2-year survival (Kaplan–Meier) (n = 144)		
Local control rate, %	64.4% (52.2–76.6)	64.4% (52.2–76.6)
In-field PFS, %	34.8% (24.8–44.8)	17.9% (4.2–31.8)
Estimated Survival since starting nivolumab (univariate) n=104		
EBRT before nivolumab		
OS	41.5 (30.2–57)*	24.3 (9.3–51.5)
PFS	19.2 (11.3 –32.7)†	10.2 (4.1–25.7)
EBRT during/after nivolumab		
OS	59.4 (45.5–77.4)*	33.9 (20.1–57.4)
PFS	17.7 (9.1–34.2)†	9.5 (3.5–25.4)

*Cox regression model: $p = 0.265$.

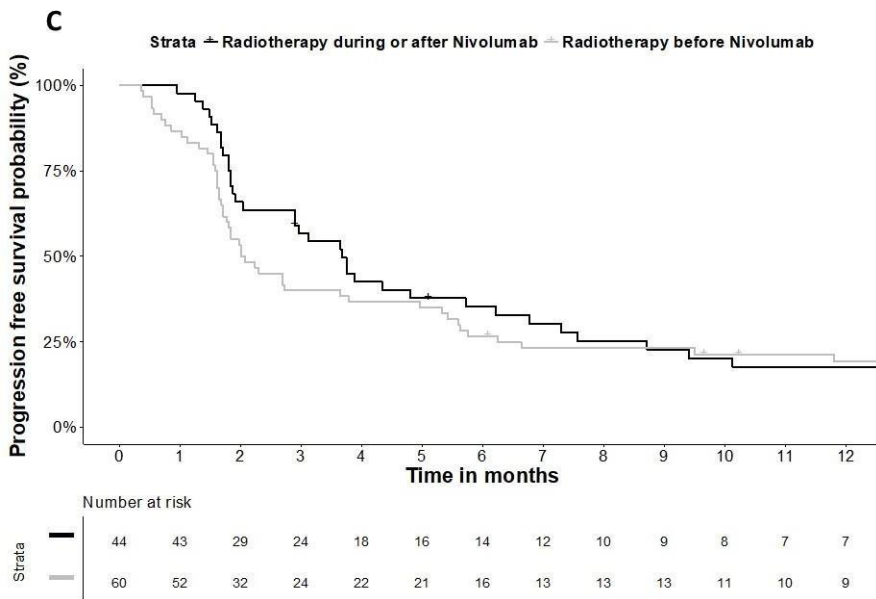
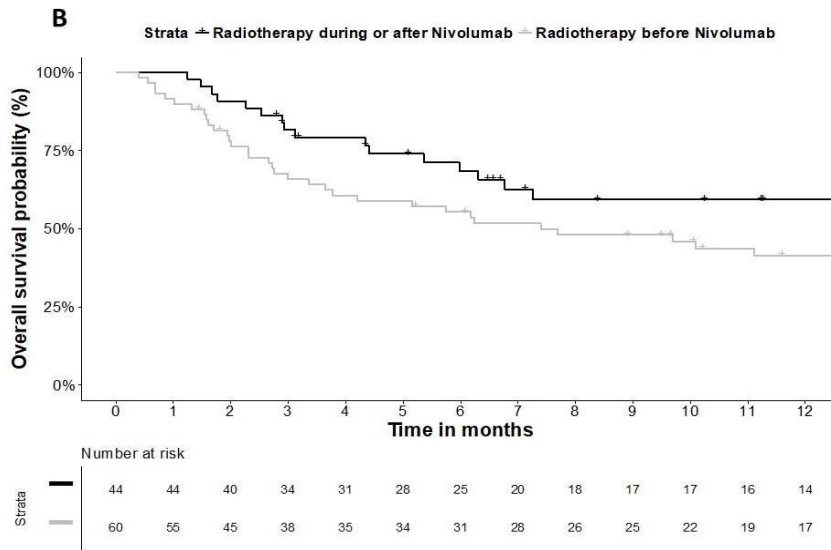
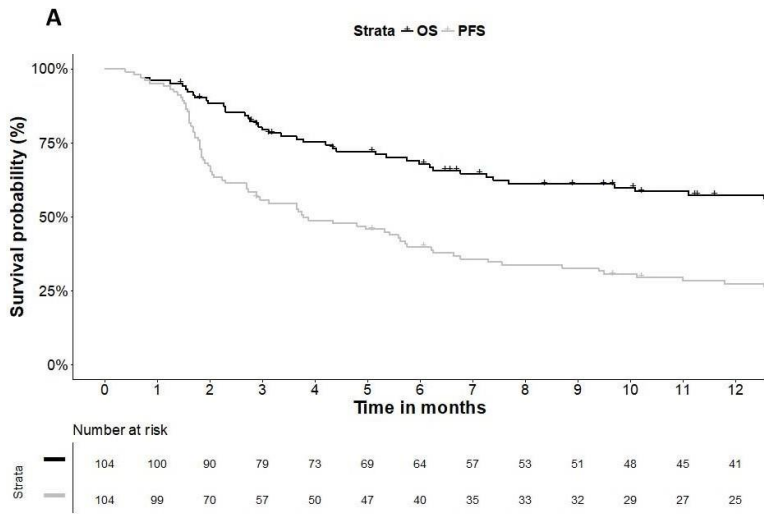
†Cox regression model: $p = 0.471$.

Table 5. Univariate and Multivariate Analyses of Survival-Associated Parameters Since Nivolumab Onset for the 104 NSCLC Patients

Parameter	OS HR (95% CI)	p Value	PFS HR (95% CI)	p Value
Univariate				
Sex	0.85 (0.55–0.62)	0.845	0.91 (0.59–1.41)	0.685
Smoker	1.07 (0.39–2.96)	0.895	0.95 (0.44–2.06)	0.898
Histology	0.78 (0.48–1.24)	0.565	0.80 (0.55–1.14)	0.459
Performance status >1	2.04 (0.87–4.75)	0.091	1.88 (0.99–3.53)	0.047
Brain metastasis	0.96 (0.57–1.63)	0.906	1.22 (0.80–1.86)	0.298
Anti-PD-1 adverse event	0.61 (0.36–1.03)	0.064	0.64 (0.42–0.98)	0.038
Multivariate				
Performance status >1	1.913 (0.818–4.475)	0.13	1.81 (0.960–3.418)	0.07
Anti-PD-1 adverse event	0.640 (0.377–1.087)	0.09	0.66 (0.433–1.099)	0.06

HR, hazard ratio.

Figure 1.



« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THESE :

TOLERANCE ET EFFICACITE DE LA COMBINAISON ANTI-PD-1 ET RADIOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES METASTATIQUES : ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

RESUME :

Introduction : Depuis 2014, plusieurs essais randomisés ont montré la supériorité des inhibiteurs de checkpoint immunitaires, des anti PD-1, dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CNBPC) métastatiques, par rapport à la chimiothérapie. Actuellement, il est fréquent que des patients reçoivent de manière séquentielle ou concomitante un inhibiteur de PD-1, et une radiothérapie, souvent palliative, à visée symptomatique. Néanmoins la tolérance de cette association reste méconnue.

Méthodes : Nous avons analysé de manière rétrospective et multicentrique une large série de patients présentant un CNBPC métastatique, et ayant reçu une radiothérapie dans les 6 mois précédents une injection de nivolumab (anti PD-1), les 3 mois suivant ou de manière concomitante.

Résultats : Parmi les 104 patients et les 144 cibles irradiées inclus, des effets secondaires étaient observés chez 62 patients (59.6%) dont 10 présentant au moins une toxicité de grade III-IV. Pour 9 de ces 10 patients cette toxicité sévère était immuno- induite en rapport avec les injections de nivolumab. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans étaient respectivement de 48.8% et 29.1% et ceux de survie sans progression de 20.9% et 10.1%. Le timing d'administration de la radiothérapie avant, ou pendant/après nivolumab, n'influçait pas les taux de survie ou la fréquence d'effets indésirables. La survie sans progression était significativement supérieure pour les patients présentant des effets secondaires induits par le nivolumab ($p=0.038$).

Conclusion : La combinaison thérapeutique radiothérapie plus nivolumab est bien tolérée et ne semble pas être associée à un surcroit d'effets indésirables.

MOTS CLES :

Immunothérapie – Cancer bronchique – Radiothérapie – Anti PD-1 – Inhibiteurs de check point immunitaire – Efficacité – Tolérance -Nivolumab