



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective continue monocentrique : intérêt de la radiothérapie focale en cas de progression oligo-métastatique chez des patients pris en charge par immunothérapie en 2ème ligne pour un cancer bronchique non à petite cellule stade IV

Anaïs Gage

## ► To cite this version:

Anaïs Gage. Étude rétrospective continue monocentrique : intérêt de la radiothérapie focale en cas de progression oligo-métastatique chez des patients pris en charge par immunothérapie en 2ème ligne pour un cancer bronchique non à petite cellule stade IV. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03523437

**HAL Id: dumas-03523437**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03523437>**

Submitted on 12 Jan 2022

**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 CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

Anais GAGE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021

**Étude rétrospective continue monocentrique : Intérêt de la radiothérapie focale en cas de progression oligo-métastatique chez des patients pris en charge par immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne pour un cancer bronchique non à petite cellule stade IV.**

Directeur de thèse :  
Monsieur Patrick MERLE, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont Ferrand.

Président du jury :  
Monsieur Olivier LESENS, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :  
Monsieur Jacques-Olivier BAY, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand  
Madame Aurélie BELLIERE, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

Anais GAGE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021

**Étude rétrospective continue monocentrique : Intérêt de la radiothérapie focale en cas de progression oligo-métastatique chez des patients pris en charge par immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne pour un cancer bronchique non à petite cellule stade IV.**

Directeur de thèse :  
Monsieur Patrick MERLE, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont Ferrand.

Président du jury :  
Monsieur Olivier LESENS, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :  
Monsieur Jacques-Olivier BAY, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand  
Madame Aurélie BELLIERE, Docteur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand.



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **FOGLI** Anne  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOUX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

***1ère CLASSE***

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

## **2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESSENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

### **1ère CLASSE**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

### **2ème CLASSE**

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### *1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

**2ème CLASSE**

M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

**2ème CLASSE**

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

**CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaëlle  
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction  
Nutrition Humaine

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie  
M. TESSIERES Frédéric  
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## Remerciements

À Monsieur le Professeur LESENS, d'avoir accepté de me faire l'honneur d'être le président de mon jury.

À Monsieur MERLE, qui fut toujours très disponible et d'une aide précieuse pour l'élaboration de ce travail.

À Monsieur le Professeur BAY et Madame BELLIERE, d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury.

À Monsieur PEREIRA, pour sa passion, son professionnalisme et son efficacité pour la réalisation des statistiques.

## Dédicaces

À mes parents à qui je dois en grande partie cette réussite grâce à leur soutien et leur amour à toute épreuve durant ces longues années.

À Alexis, je me souviendrai éternellement de cette année passée à Limoges à se soutenir mutuellement. Aujourd'hui tu as réussi brillamment et je suis fière de toi.

À Benjamin, merci de m'avoir attendu et en même temps soutenu. Enfin ces études touchent à leur fin et nous serons bientôt réunis.

À Pierre, qui m'a accompagné depuis la première année de médecine et qui m'a permis d'avancer grâce à ses précieux conseils.

À tout le reste de ma famille, mes grands-parents, mon parrain, Céline, Marius, Léa et Rafaël, loin des yeux, près du cœur, j'espère que vous pourrez être présents dans cette étape importante de ma vie professionnelle.

À mes beaux-parents, pour leur gentillesse à mon égard, c'est toujours un plaisir de partager un moment avec vous. À Amélie, ma belle-sœur, une très belle rencontre.

À Pauline, Nadia, Marie No, Laura, Chachou, je n'oublierai jamais ces 6 années d'externat à Limoges passées en votre compagnie. Le souvenir de merveilleux moments, de WEI bien arrosés, de soirées en boîte de nuit endiablées, mais aussi des moments bien difficiles, des étapes pendant lesquelles nous nous sommes toujours épaulées. Pauline, tu es et tu resteras un de mes piliers, nos appels ne seront jamais suffisamment longs pour se raconter tout ce que l'on a à se dire. Je me réjouis de savoir que nous ne serons jamais très loin l'une de l'autre.

À la quinquette de Clermont, Nadia, Charlotte, Marion et Dina, tellement de bons moments passés avec vous à refaire le monde et à rigoler aux éclats au cours de nos repas réguliers.

À l'équipe de Vichy, chefs et IDE sans oublier Valérie cette fabuleuse secrétaire minidocteur. Vous aurez marqué mon internat.

À tous mes coinernes de pneumologie, certains partis exercer ailleurs, d'autres toujours présents et devenus de brillants chefs, d'autres en train de devenir d'excellents Docteurs, avec une bonne ambiance permanente à travers les stages, vous avez été une seconde famille.

À mes coinernes de réanimation, très chouette stage passé en votre compagnie.

À Manon, ma bouffée d'oxygène corrézienne, une amitié de longue date à laquelle je tiens énormément.

## Table des matières

<b>1) INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>2) MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1. Les patients : .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2. Critères de jugement : .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3. Analyse statistique : .....</b>	<b>22</b>
<b>3) RESULTATS .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Population .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Survie sans progression : .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3 Survie globale : .....</b>	<b>36</b>
<b>3.5 Comparaison des deux cohortes : .....</b>	<b>38</b>
<b>3.6 Tolérance : .....</b>	<b>40</b>
<b>3.7 Prise en charge post immunothérapie : .....</b>	<b>42</b>
<b>4) DISCUSSION .....</b>	<b>44</b>
<b>5) CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>6) Bibliographie.....</b>	<b>60</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**CBNPC** : Carcinome bronchique non à petites cellules

**PD-L1** : Programmed death-ligand 1

**PD-1** : Programmed death 1

**CTLA-4** : Cytotoxic T lymphocyte antigen-4

**IL-1  $\beta$**  : Interleukine 1 bêta

**IFN** : Interferon

**IL4** : Interleukine 4

**IL10** : Interleukine 10

**TGF  $\beta$**  : Transforming growth factor beta

**TIM-3** : T-cell immunoglobulin and mucin-3

**DAMPS** : Damage-associated molecular pattern

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**HMGB1** : Protéine B1 du groupe à haute motilité

**SBRT**: Stereotactic body radiation therapy

**PS** : Performance statue

**CTV** : Clinical target volume

**PTV** : Planning target volume

**Gy** : Unité Gray

**HTA** : Hypertension artérielle systémique

**BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive

**MICI** : Maladie inflammatoire chronique intestinale

## **1) INTRODUCTION :**

Le cancer broncho-pulmonaire est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer en France avec 46 363 nouveaux cas en 2018 et une fréquence plus élevée chez les hommes (31 231 hommes et 15 132 femmes) (1).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est l'histologie représentant plus de 80 % des cas. Parmi eux, les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents (2). Dans 40 à 55 % des cas, il s'agira d'un stade IV, dès le diagnostic initial (2). En 2018, la survie à 5 ans tous stades et histologies confondus, est de 17% (1) mais l'émergence de l'immunothérapie a permis d'améliorer le pronostic de ces patients et notamment des formes métastatiques.

Jusqu'à récemment, le traitement des CBNPC métastatiques sans altération oncogénique reposait sur la chimiothérapie associant un doublet à base de platine. Depuis 2017, l'immunothérapie est un traitement de choix. Actuellement, nous disposons de deux anticorps antiPD-1, le nivolumab et le pembrolizumab, et de deux anticorps antiPD-L1, l'atézolizumab et le durvalumab, l'indication de ce dernier étant limitée aux cancers locorégionaux en maintenance après une radio-chimiothérapie (3).

En 2015, une première étude de phase III compare le docétaxel au nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne chez des patients présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV (4). Elle montrait une supériorité de l'immunothérapie en termes de survie sans progression ainsi qu'un allongement de la survie globale de 3 mois. Ce bénéfice existait pour tous les patients quel que soit le taux d'expression tumorale de PD-L1. Mais celui-ci était encore plus marqué chez les patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde, avec un niveau d'expression tumorale de PD-L1 d'au moins 10 %. Puis l'étude KEYNOTE 010 (5) a montré un bénéfice avec le pembrolizumab en 2<sup>ème</sup> ligne par rapport à la chimiothérapie lorsque le taux de PDL-1 était d'au moins 1%. Par la suite le pembrolizumab a gagné sa place en 1<sup>ère</sup> ligne en monothérapie versus la chimiothérapie lorsque le taux de PDL-1 était d'au moins 50% dans les stades IIIB et IV avec l'étude KEYNOTE 024 (6) et plus récemment en association à la chimiothérapie quel que soit

le taux de PDL-1 avec l'étude KEYNOTE 189 (7) pour les carcinomes épidermoïdes et KEYNOTE 407 (8) pour les adénocarcinomes. Cette dernière stratégie constitue désormais le standard thérapeutique en première ligne pour les CBNPC métastatiques.

L'émergence de l'immunothérapie a entraîné une augmentation du taux de survie globale à un an d'environ 10 à 15 % chez le CBNPC avancé (stade IIIB et IV) même si elle reste limitée en 2<sup>ème</sup> ligne devant une survie globale médiane de 9,2 mois avec le nivolumab (4) et de 12,7 mois avec le pembrolizumab (5). Elle est d'environ 22 mois si le pembrolizumab est associé à une chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne pour les carcinomes épidermoïdes (9) et 16 mois pour les adénocarcinomes (8).

Malheureusement, certains patients vont présenter des mécanismes de résistance à l'immunothérapie. On parle de résistance primaire lorsque que la progression apparaît d'emblée sous traitement. La résistance est dite secondaire ou acquise lorsque la progression est précédée d'une stabilisation ou réponse partielle ou complète (10). L'oligoprogression est une forme de résistance secondaire définie par l'apparition ou la progression d'un nombre limité de métastases chez des patients ayant eu une réponse initiale au traitement systémique. Il n'existe pas de définition précise mais il s'agit d'une situation fréquente puisqu'elle représente 20 à 44% des cas (11). Les facteurs associés à la résistance acquise peuvent comprendre les caractéristiques propres du patient (état inflammatoire, microbiote) ainsi que celles de la tumeur (statut mutationnel, instabilité microsatellite) (12). Plusieurs études montrent que la perte d'expression des néo-antigènes tumoraux contre lesquels la réponse immunitaire est engagée occasionne une baisse de l'affinité de la liaison au CMH et s'associe à la récurrence tumorale (13). Cette perte d'expression peut être liée à des altérations du gène de la bêta2 microglobuline dont la déficience génétique conduirait à une absence d'expression HLA de classe I à la surface des cellules tumorales nécessaire à la présentation par le complexe majeur d'histocompatibilité des antigènes et donc l'absence de reconnaissance par les cellules T CD8+ (14,15,16). Un second mécanisme de résistance acquise pourrait être la perte de fonction des lymphocytes T en lien avec une résistance aux codants pour la Janus kinase 1 (JAK1) ou la Janus kinase 2 (JAK2) entraînant une absence de réponse à l'interféron

gamma et une insensibilité à ses effets antiprolifératifs sur les cellules cancéreuses (17). Un autre mécanisme de la résistance acquise est l'expression, par les cellules tumorales et immunitaires, de points de contrôle alternatifs de la réponse immunitaire. Dans une étude spécifique portant sur des modèles murins de CBNPC traités par inhibiteurs de PD-1/PD-L1, l'expression de points de contrôles inhibiteurs, tels que TIM-3 dans les cellules T était augmentée lors de la résistance acquise, par rapport à la situation pré-thérapeutique (18). Des données, pour la plupart rétrospectives, émergent pour les patients présentant une oligoprogression sous immunothérapie avec une stratégie de traitement local (radiothérapie le plus souvent) (19,20).

De nombreuses études précliniques ont suggéré que l'efficacité de la radiothérapie ne reposerait pas uniquement sur son effet cytotoxique local, mais également sur son action vis-à-vis du système immunitaire. Les premiers travaux montrant l'implication du système immunitaire dans la réponse antitumorale par l'intermédiaire de la radiothérapie datent des années 1970 (21). Les radiations ionisantes, semblent capables d'induire une régression tumorale dans les territoires non irradiés. Ce phénomène est appelé « effet abscopal » décrit par R. J. Mole en 1953, venant du latin « ab » qui signifie « loin de » et « scopos » qui veut dire « cible » (22). À noter une analogie avec « l'effet bystander » décrit pour la chimiothérapie (23) ; effet à partir duquel a été envisagée une association de la radiothérapie à l'immunothérapie. Grâce à son effet cytotoxique la radiothérapie peut fournir une grande source de néoantigènes tumoraux comme les DAMPS, qui seront présentés aux lymphocytes T via les cellules présentatrices d'antigènes responsable de leur activation puis de leur migration vers les ganglions lymphatiques, les sites irradiés et sites non irradiés (24). Ainsi l'activation du système immunitaire est équivalente à un phénomène de vaccination antitumorale in situ. Ces morts radio-induites sont appelées « morts cellulaires immunogéniques » (25). Les modèles précliniques suggèrent que cet effet systémique serait dépendant des lymphocytes T CD8+ (26).

Mais l'effet abscopal avec la radiothérapie seule est un phénomène rare. En effet moins de 50 cas ont été rapportés et publiés dans la littérature (27,28). Cela serait lié à l'incapacité des lymphocytes T à surmonter l'effet immunosuppresseur du microenvironnement tumoral causé

par la radiothérapie via le recrutement de cellules immunosuppressives comme les lymphocytes T régulateurs et la production de cytokines anti-inflammatoires (IL4, IL10 et TGFb $\beta$ ) (25).

Dovedi *et al.* (29) ont démontré qu'après un traitement par radiothérapie, l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est régulée à la hausse par l'intermédiaire de l'IFN- $\gamma$  produit par les cellules T CD8+ et cela jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour après la radiothérapie. Ainsi, le concept d'expression de PD-L1 induite par la radiothérapie et le blocage qui s'ensuit de l'axe PD-L1/PD-1 pourrait s'avérer être une thérapie anticancéreuse puissante permettant de surmonter la résistance acquise à l'immunothérapie.

Dans le cadre clinique, des réponses spectaculaires à l'association de la radiothérapie et des médicaments anti-PD-1/PD-L1 ont été rapportées chez des patients atteints de mélanome (30). Antonia *et al* (3) en 2017 ont testé l'utilisation du durvalumab après une chimio-radiothérapie dans le CBNPC de stade III non résecable permettant ainsi d'obtenir une réponse immunitaire prolongée via le blocage de PD-L1. Cela a considérablement prolongé la survie médiane sans progression (5,6 mois versus 17 mois) et la survie globale (55 mois versus 66 mois) à deux ans. De la même manière, l'utilisation du nivolumab en maintenance suite à une radiochimiothérapie dans le CBNPC de stade III est en cours d'étude dans l'essai de phase III RTOG (31). Pour les stades III, il a également été envisagé d'associer de manière concomitante l'immunothérapie à la radiothérapie suivie d'une maintenance par cette même immunothérapie. C'est le cas avec le nivolumab dans l'étude de phase II NICOLAS (32) en cours de recrutement. Cette association est aussi étudiée dans les stades précoces opérables en situation néo-adjuvante (33,34,35) ainsi que dans les stades précoces inopérables de manière concomitante (36,37) ou en maintenance suite à une SBRT (38). Concernant le CBNPC de stade IV, plus de 40 essais sont en cours et la plupart sont de phase I ou II (39,40). PREMBRO RT (41) et MDACC (42) sont deux essais de phase II dont l'analyse groupée a montré une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale sous immunothérapie en présence de radiothérapie par rapport à l'immunothérapie seule. Même si ces études sont pour la grande majorité en faveur de cette association, elles ne

permettent pas son utilisation en clinique. En effet, des études de phase III sont nécessaires pour confirmer ces résultats. C'est le cas de l'essai NIRVALA LUNG (43) qui vise à comparer le taux de survie globale à 1 an entre anti-PD-L1 (ou anti-PD-1) seul versus anti-PD-L1 (ou anti-PD-1) associé à une radiothérapie concomitante 3D ou stéréotaxique ablative, chez des CBNPC avancés (IIIB, IIIC et IV) en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

La survie sans progression médiane sous immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne obtenue dans les études princeps est de 3,5 mois pour le nivolumab (4) (avec un taux de SSP à 1 an de 21%) et de 4 mois pour le pembrolizumab quel que soit le niveau d'expression PD-L1 (5). Notre étude a pour objectif d'évaluer l'impact sur la survie sans progression de l'association d'une radiothérapie focale au nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IV en progression oligo-métastatique.

## **2) MATERIELS ET METHODES :**

### 2.1. Les patients :

Nous avons établi une cohorte continue rétrospective monocentrique de patients prise en charge pour un CBNPC de stade IV sous nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne, sélectionnés à partir du logiciel de chimiothérapie du CHU de Clermont-Ferrand entre 2015 et 2019. Celle-ci constituait la cohorte oligoprogresseur. Les données utilisées pour l'analyse statistique ont été extraites des dossiers papiers et informatiques.

Les critères d'inclusion étaient les patients âgés d'au moins 18 ans, présentant un CBNPC de stade IV, sous immunothérapie anti-PD1 type nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne, ayant présenté une progression oligo-métastatique traité par radiothérapie focale (stéréotaxique ou conformationnelle), de manière concomitante au nivolumab, avec poursuite de ce traitement par la suite et ayant bénéficié d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne comprenant un doublet à base de sel de platine. Les critères d'exclusion sont, l'absence de radiothérapie concomitante au nivolumab, une radiothérapie fonctionnelle (hémostatique ou décompressive) sous nivolumab, un changement de ligne immédiat après la radiothérapie, les stades localement avancés sous nivolumab (non accessibles à un traitement locorégional), les stades localisés au diagnostic (accessibles à un traitement locorégional), les patients présentant une tumeur avec une mutation pouvant être l'objet d'un traitement par une thérapie ciblée. Les patients présentant une tumeur avec une mutation KRAS et les patients qui ont présenté plusieurs oligoprogessions consécutives traités par radiothérapie focale sous nivolumab ont été inclus.

Nous avons à notre disposition une cohorte contrôle rétrospective déjà établie de patients traités par nivolumab seul en 2<sup>ème</sup> ligne au CHU de Clermont-Ferrand entre 2015 et 2016. Parmi cette cohorte, les patients inclus étaient ceux répondant aux mêmes critères d'inclusion que la cohorte oligoprogresseur à l'exception qu'ils n'avaient pas bénéficié de radiothérapie concomitante au nivolumab.

Les données ont été traitées de façon anonyme et uniquement utilisées dans le but fixé par cette étude. Le fichier informatisé restera strictement confidentiel. L'étude est conforme à la MR04 à laquelle le CHU de Clermont-Ferrand s'est engagé.

## 2.2. Critères de jugement :

Le critère de jugement principal est la survie sans progression à la suite de la radiothérapie focale sous nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne, défini par l'intervalle de temps séparant la date de la dernière séance de radiothérapie jusqu'à progression nécessitant un changement de ligne (PFS3), évaluée selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), version 1.1, ou décès. Les patients ayant bénéficié de plusieurs radiothérapies sous nivolumab en lien avec plusieurs oligoprogessions consécutives ont été analysés par l'intermédiaire de PFS3bis1 en cas de deux oligoprogessions et PFS3bis2 en cas de trois oligoprogessions. Nous avons réalisé une somme de ces PFS3bis afin d'obtenir une PFS3 globale pour tous les patients.

Les critères de jugement secondaires sont la survie sans progression sous nivolumab en présence d'une radiothérapie définie par l'intervalle de temps séparant la date de la première cure de nivolumab jusqu'au changement de ligne ou décès (nommée PFS2 avant la radiothérapie et PFS3 après la radiothérapie), la survie sans progression sous nivolumab jusqu'à oligoprogession (PFS2) définie par l'intervalle de temps séparant la date de la première cure de nivolumab et l'oligoprogession, la survie sans progression durant la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (PFS1), ainsi que la survie globale depuis la date du prélèvement histologique confirmant le diagnostic jusqu'au décès. Ces différentes survies sans progression sont représentées sur la figure n° 1.

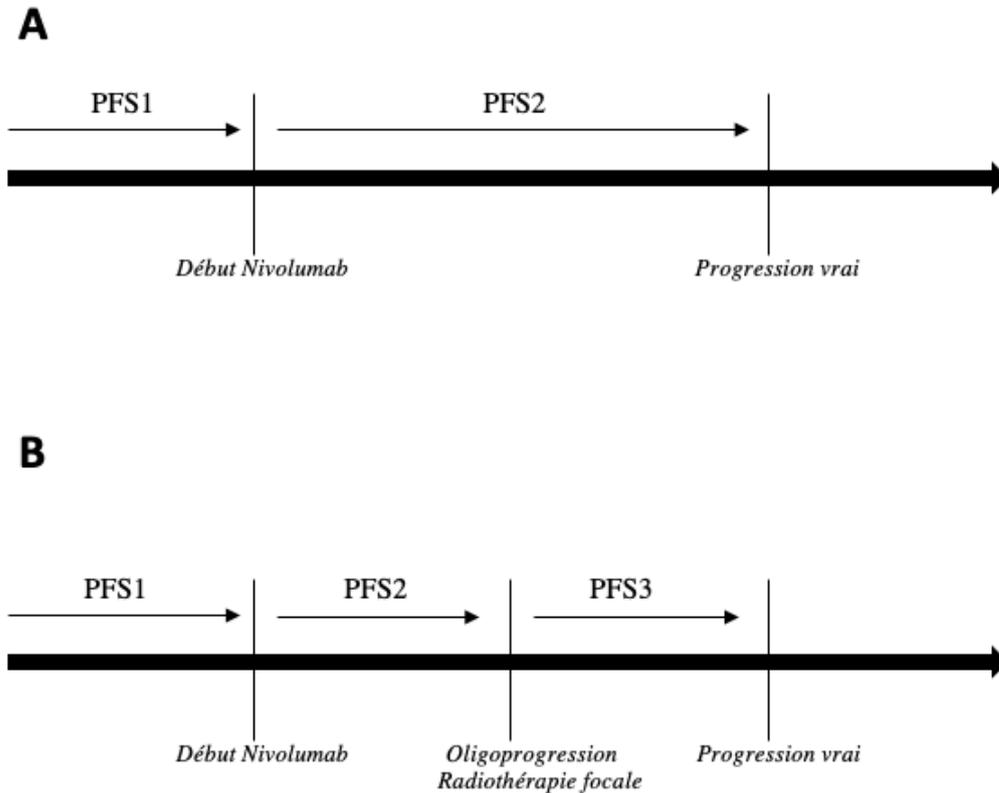


Figure n°1. Représentation des différentes survies sans progression. (A) Cohorte contrôle ; (B) Cohorte oligoprogresseur ; (PFS3) Critère de jugement principal ; (PFS1) (PFS2 et PFS2 + 3) Critère de jugement secondaire

Les toxicités ont été répertoriées dans les deux cohortes durant la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ainsi que sous nivolumab. Elles sont classées selon la cinquième version du Common Terminology Criteria for Adavance Events (CTCAE).

### 2.3. Analyse statistique :

Les patients sont décrits par des effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles et par la moyenne et écart-type associé ou la médiane et intervalle interquartile pour les variables de nature quantitative, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les données censurées ont été estimées par méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées entre cohortes, en analyse univariée, par test du log-rank.

La multicolinéarité a été étudiée par analyse des relations entre covariables, et l'hypothèse des proportionnalités des risques a été étudiée par test de Schoenfeld et visualisation graphique. Les résultats sont exprimés en termes de hazard-ratios et intervalles de confiance à 95%. Les comparaisons entre cohortes pour les caractéristiques des patients ont été réalisées, pour les variables quantitatives, par test t de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions d'application du t-test n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Fisher-Snedecor. Les comparaisons entre groupes concernant les paramètres de nature catégorielle ont été réalisées par le test du Chi<sup>2</sup> ou le cas échéant par le test exact de Fisher. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, USA). Le risque d'erreur de première espèce a été fixé à 5% (bilatéral) pour l'ensemble des tests statistiques mis en œuvre. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 5%.

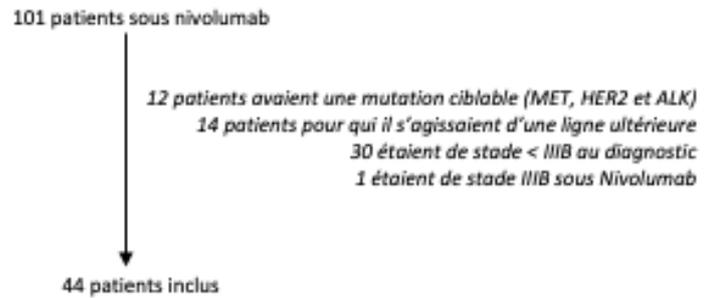
### **3) RESULTATS :**

#### **3.1 Population :**

Concernant la cohorte oligoprogresseur, parmi 427 patients qui ont initié un traitement par nivolumab entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2019, 44 ont bénéficié d'une radiothérapie focale de manière concomitante au nivolumab. Il s'agissait d'une ligne de traitement ultérieure à la 2<sup>ème</sup> ligne pour 2 d'entre eux, d'une radiothérapie fonctionnelle pour 2 autres (1 hémostatique et 1 décompressive), 3 présentaient une tumeur avec une mutation ciblable, 7 étaient de stade localisé au diagnostic et 1 localement avancé sous nivolumab. Ainsi, après exclusion de ces patients, 29 répondaient à nos critères d'inclusion et ont constitué la cohorte oligoprogresseur.

Concernant la cohorte contrôle, parmi 101 patients ayant initié un traitement par nivolumab entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2016 et n'ayant pas bénéficié de radiothérapie durant ce traitement par immunothérapie, il s'agissait d'une ligne de traitement ultérieure à la 2<sup>ème</sup> ligne pour 14 d'entre eux, 12 présentaient une tumeur avec une mutation ciblable, 30 étaient de stade localisé au diagnostic et 1 de stade localement avancé sous nivolumab. Ainsi, après exclusion de ces patients, 44 répondaient à nos critères d'inclusion et ont constitué la cohorte contrôle. Le flow chart est présenté sur la figure n°2.

**A**



**B**

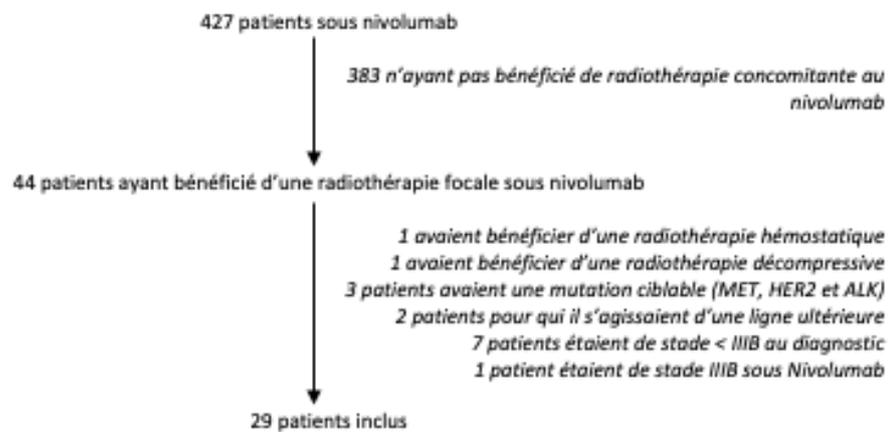


Figure n°2. Flow chat. (A) Cohorte contrôle ; (B) Cohorte oligoprogresseur

Les caractéristiques des 73 patients inclus sont représentées dans le tableau 1. Les caractéristiques démographiques des patients étaient bien équilibrées entre les 2 cohortes. Dans chaque groupe, il s'agissait majoritairement d'hommes (79 % vs 66 %) tabagiques (96 % vs 93 %). L'âge moyen au diagnostic était de 62 ans dans la cohorte oligoprogresseur et de 65 ans dans la cohorte contrôle dont 12 % et 21 % âgés de plus de 65 ans respectivement. Les adénocarcinomes constituaient l'histologie la plus représentée (62 % vs 71 %). La majorité

des patients présentaient un état général satisfaisant avec un performance status à 1 (86 % vs 82 %) au diagnostic ainsi qu'à la mise sous nivolumab. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative en termes de comorbidités respiratoires (BPCO, fibrose pulmonaire), cardiovasculaires (HTA, AOMI, cardiopathie, dyslipidémie), endocriniennes (diabète, dysthyroïdie), infectieuses (VIH, VHC, VHB), neurologique (AVC), digestives (cirrhose, MICI, pancréatite) et rénales (insuffisance rénale). Il n'existait également pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne les antécédents de néoplasies. Les patients qui avaient déjà été traités pour une néoplasie pulmonaire auparavant étaient guéris et il s'agissait ici d'un second cancer et non d'une récurrence.

3 (10,3%) patients de la cohorte oligoprogresseur et 7 (15,9%) patients de la cohorte contrôle étaient de stade IIIB au diagnostic, tous les autres étaient de stade IV. Tous les patients étaient de stade IV dans les deux cohortes lors de l'initiation du nivolumab. Il s'agissait d'une 2<sup>ème</sup> ligne (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne métastatique) de traitement pour tous les patients.

Au moment du diagnostic ainsi que lors de l'initiation du nivolumab, dans la cohorte oligoprogresseur, les métastases les plus fréquentes étaient représentées par les atteintes pulmonaires (52% et 59% respectivement), suivies des atteintes osseuses (28% et 41% respectivement). Dans la cohorte contrôle, elles sont représentées par les atteintes pulmonaires (30% et 34% respectivement), suivies des atteintes cérébrales (41% et 41% respectivement). À noter que les métastases cérébrales au diagnostic étaient plus nombreuses dans le groupe contrôle avec une différence statistiquement significative ( $p= 0,012$ ). En moyenne, au diagnostic et à l'initiation du nivolumab, les patients présentaient 2 métastases dans la cohorte oligoprogresseur. Concernant la cohorte contrôle, ils en présentaient en moyenne 1,4 au diagnostic et 2 à l'initiation du nivolumab.

Tableau 1.

Caractéristiques des patients	Cohorte oligoprogresseur (n=29)	Cohorte contrôle (n= 44)
<b>Sexe</b>		
Homme	23 (79,3)	29 (65,9)
Femme	6 (20,7)	15 (34,1)
<b>Age (année)</b>		
Mediane	62 +/- 8,9	65 +/- 8,3
> ou égal 65 ans	12 (41,4)	21 (47,7)
<b>PS au début immunothérapie</b>		
0	3 (10,34)	4 (9,09)
1	25 (86,2)	36 (81,8)
2	1 (3,6)	4 (9,1)
<b>Fumeur</b>		
Nombre de PA (médiane)	40 [30-45]	30 [20-40] *
Sevré	15 (55,6)	21 (67,7) **
<b>Alcoolisme</b>		
Perte de poids durant L1	6 (20,7)	8 (18,6)
< 5 %	7 (70)	15 (75)
> ou égal 5 %	3 (30)	5 (25)
<b>Histologie</b>		
Adénocarcinome	18 (62,1)	31 (70,6)
Carcinome épidermoïde	9 (31)	10 (22,7)
Autre CBNPC	2 (6,9)	3 (6,8)
<b>Mutation</b>		
KRAS	6 (24)	10 (31,4)
Autre	0	0
<b>Stade au diagnostic</b>		
IIIB	3 (10,3)	7 (15,9)
IV	26 (89,6)	37 (84)
<b>Métastases au diagnostic</b>		
Nombre (par patient)	2 +/- 1,1	1,4
Métastases pulmonaires	15 (51,7)	13 (29,5)
Métastases osseuses	8 (27,6)	8 (18,2)
Métastases surrenales	4 (13,8)	11 (25)
Métastases ganglionnaires	5 (17,2)	7 (15,9)
Métastases hépatiques	4 (13,8)	3 (6,8)
Métastases cérébrales	4 (13,8)	18 (40,9) ***
<b>Métastases au début immunothérapie</b>		
Nombre (par patient)	2 +/- 1,1	2 +/- 1
Métastases pulmonaires	17 (58,6)	15 (34,1)
Métastases osseuses	12 (41,4)	12 (27,3)
Métastases surrenales	9 (29)	13 (22,4)
Métastases cérébrales	8 (27,6)	18 (40,9)
Métastases ganglionnaires	8 (27,6)	11 (25)
Métastases hépatiques	5 (17,2)	7 (15,9)
<b>ATCD radiothérapie avant Nivolumab</b>		
Radiothérapie antérieure < ou égale à 6 mois	9 (31)	15 (34)
Radiothérapie antérieure > à 6 mois	5 (17,2)	11 (25)
<b>Première ligne</b>		
Sel de platine +		
Alimta	14 (48,3)	20 (45,6)
Alimta-Avastin	4 (13,8)	4 (9,1)
Taxotere	0	1 (2,3)
Gemzar	1 (3,6)	0
Navelbine	5 (17,2)	6 (13,6)
Taxol	5 (17,2)	13 (29,5)
<b>Maintenance</b>		
Alimta	15 (51,7)	19 (43,2)
Alimta-Avastin	11 (73,3)	14 (73,7)
Gemzar	4 (26,7)	4 (21,1)
Gemzar	1 (5,3)	1 (5,3)
<b>Suivi médian</b>	<b>38,6 +/- 16,7</b>	<b>34 +/- 27</b>

Données présentées sous forme d'effectifs (pourcentage), de moyenne +/- écart-type ou de médiane [interval interquartil]

\* Données manquantes 27/29 et 22/44

\*\* Données manquantes 28/29 et 31/44

\*\*\*  $p < 0,05$

Abréviation : PA, paquet année; PS, performance status, CPNPC; carcinome bronchique non à petite cellule

Pour l'ensemble des patients des deux cohortes, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne était un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Ensuite, environ 50% des patients ont bénéficié d'une maintenance de 1<sup>ère</sup> ligne. La répartition des différentes chimiothérapies de 1<sup>ère</sup> ligne est rapportée dans le tableau 1. La répartition des différentes chimiothérapies rapportées à l'histologie est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2a.

Chimiothérapie et histologie (oligoprogresseur)			
	ADK (N = 18 )	CE (N = 9 )	Autre CPNPC (N = 2)
Alimta (N=14)	12 (66,7)	2 (22,2)	
Navelbine (N=5)	1 (5,6)	2 (22,2)	2 (100)
Taxol (N=5)	1 (5,6)	4 (44,4)	
Alimta Avastin (N=4)	4 (22,2)		
Gemzar (N=1)		1 (11,1)	
Taxotère (N=0)			

*Données présentées sous forme d'effectifs (pourcentage)*

*Abréviation : ADK, adénocarcinome; CE, carcinome épidermoïde; CPNPC, carcinome bronchique non à petite cellule*

Tableau 2b.

Chimiothérapie et histologie (contrôle)			
	ADK (N = 31 )	CE (N = 10 )	Autre CPNPC (N = 3)
Alimta (N=20)	18 (58,1)		2 (66,7)
Taxol (N=13)	6 (19,3)	7 (70)	
Navelbine (N=6)	4 (12,9)	2 (20)	
Alimta Avastin (N=4)	3 (9,7)		1 (33,3)
Taxotère (N=1)		1 (10)	
Gemzar (N=0)			

*Données présentées sous forme d'effectifs (pourcentage)*

*Abréviation : ADK, adénocarcinome; CE, carcinome épidermoïde; CPNPC, carcinome bronchique non à petite cellule*

Tableau 2c.

Chimiothérapie et histologie (total)			
	ADK (N = 49)	CE (N = 19)	Autre CPNPC (N = 5)
Alimta (N = 34)	30 (61,2)	2 (10,5)	2 (40)
Taxol (N = 18)	7 (14,3)	11 (57,9)	
Navelbine (N = 11)	5 (10,2)	4 (21,1)	2 (40)
Alimta Avastin (N= 8)	7 (14,3)		1 (20)
Gemzar (N = 1)		1 (5,3)	
Taxotère (N = 1)		1 (5,3)	

*Données présentées sous forme d'effectifs (pourcentage)*

*Abréviation : ADK, adénocarcinome; CE, carcinome épidermoïde; CPNPC, carcinome bronchique non à petite cellule*

9 patients (31%) de la cohorte oligoprogresseur et 15 patients (34%) de la cohorte contrôle ont bénéficié d'une radiothérapie dans les 6 mois précédant l'initiation de l'immunothérapie. 5 patients (17,2%) de la cohorte oligoprogresseur et 11 (25%) de la cohorte contrôle ont bénéficié d'une radiothérapie datant de plus de 6 mois. Parmi ces patients, 3 (10,3%) de la cohorte oligoprogresseur et 7 (15,9%) de la cohorte contrôle ont bénéficié d'une radiochimiothérapie concomitante lors de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Pour tous les autres, il s'agissait d'une radiothérapie focale sur une localisation métastatique qui était un site différent du site d'oligoprogression sous nivolumab.

Concernant la cohorte oligoprogresseur, les caractéristiques de la radiothérapie lors de l'oligoprogression sont résumées dans le tableau 3. Le site d'oligoprogression le plus fréquent était l'os (31%), suivi du poumon (27,5%). À noter que 5 patients ont présenté 2 oligoprogessions successives et que 1 autre patient a présenté 3 oligoprogession successives, toutes traitées par radiothérapie focale.

Tableau 3.

Caractéristique RT oligoprogression	Oligoprogression 1 (n=29)	Oligoprogression 2 (n=6)	Oligoprogression 3 (n=1)
<b>Technique</b>			
IMRT	4 (13,8)		
3D	16 (55,2)	2 (33,3)	
Stéréotaxie	9 (31)	4 (66,7)	1 (100)
<b>Dose totale en Gy</b>			
Poumon	58 +/- 11,8	50	
Os	22 +/- 9,5	30	
Surrénale	40 +/- 8,6	25	
Adp	35 +/- 9,1		
Cérébral	27 +/- 5,6	20	20
<b>Dose totale en Gy</b>			
IMRT	35 +/- 14	27 +/- 10,7	20
3D	42 +/- 7,8	15 +/- 2,2	
Stéréotaxie	27 +/- 11,2	29 +/- 7,4	20
<b>Localisation</b>			
Os	9 (31)	1 (16,6)	
Poumon	8 (27,5)	1 (16,6)	
Surrénale	4 (13,7)	1 (16,6)	
Adp	4 (13,7)		
Cérébral	3 (10,3)	2 (33,3)	1 (100)
Corticothérapie associé	5 (17,2)	2 (33,3)	1 (100)
<b>Isodose de couverture</b>			
Stéreo (80%)	99	99,6 +/- 0	99,9
Conformationnelle (95%)	89 +/- 8,5	99 +/- 1	
<b>Fractionnement</b>			
Hypofractionné	9 (31)	4 (66,7)	1 (100)
Normofractionné	20 (69)	2 (33,3)	

Données présentées sous forme d'effectifs (pourcentage), de moyenne +/- écart-type

Abréviation : 3D, trois dimension; IMRT, radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

À la date de point, le 01/04/2021, 8 patients (27,6%) étaient vivants dans la cohorte oligoprogresseur donc en présence de radiothérapie et 8 patients (18%) dans la cohorte contrôle donc en l'absence de radiothérapie. Parmi eux, 4 patients (13,7%) étaient encore sous nivolumab en présence de radiothérapie et 2 patients (4,5%) en l'absence de radiothérapie. Pour les autres patients encore vivants dans la cohorte oligoprogresseur, 1 (3,4%) a interrompu le nivolumab pour cause de toxicité de grade III suivi d'une surveillance, 1 (3,4%) autre en raison d'une réponse complète après 50 cures et les 2 (6,9%) autres en raison d'une progression ayant nécessité un changement de ligne. Pour les autres patients encore vivants dans la cohorte contrôle, 3 (6,8%) ont interrompu le nivolumab pour cause de toxicité de grade supérieur ou égal à III (parmi eux, 1 était en progression, les autres stables), 2 (4,5%) en

raison d'une progression ayant nécessité un changement de ligne, 1 (2,3%) en raison d'une réponse complète après 75 cures. Parmi les patients décédés dans la cohorte oligoprogresseur, 1 (3,4%) a interrompu le nivolumab en raison d'une altération de l'état général alors qu'il était stable sur le plan néoplasique. Parmi les patients décédés dans le groupe contrôle, 3 (6,8%) ont interrompu le nivolumab en raison d'une toxicité de grade supérieur ou égal à III tout en étant en progression sur le plan néoplasique et 4 ont interrompu le nivolumab en raison d'une altération de l'état général. Le motif d'interruption du nivolumab était la progression ou le décès pour tous les autres patients. Les patients des deux cohortes ont tous été traités au CHU de Clermont-Ferrand ce qui permettait d'éliminer un biais de sélection et d'assurer une comparabilité des groupes.

### 3.2. Survie sans progression :

La survie sans progression durant la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (PFS1) était de 9,26 mois, IC 95% [6,4 à 14,13] dans la cohorte contrôle et de 7,75 mois, IC 95% [6,18 à 9,7] dans la cohorte oligoprogresseur. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux cohortes, HR 0,99, IC 95% [0,61 à 1,6] ; p= 0,96. Celle-ci est représentée sur la figure n°3.

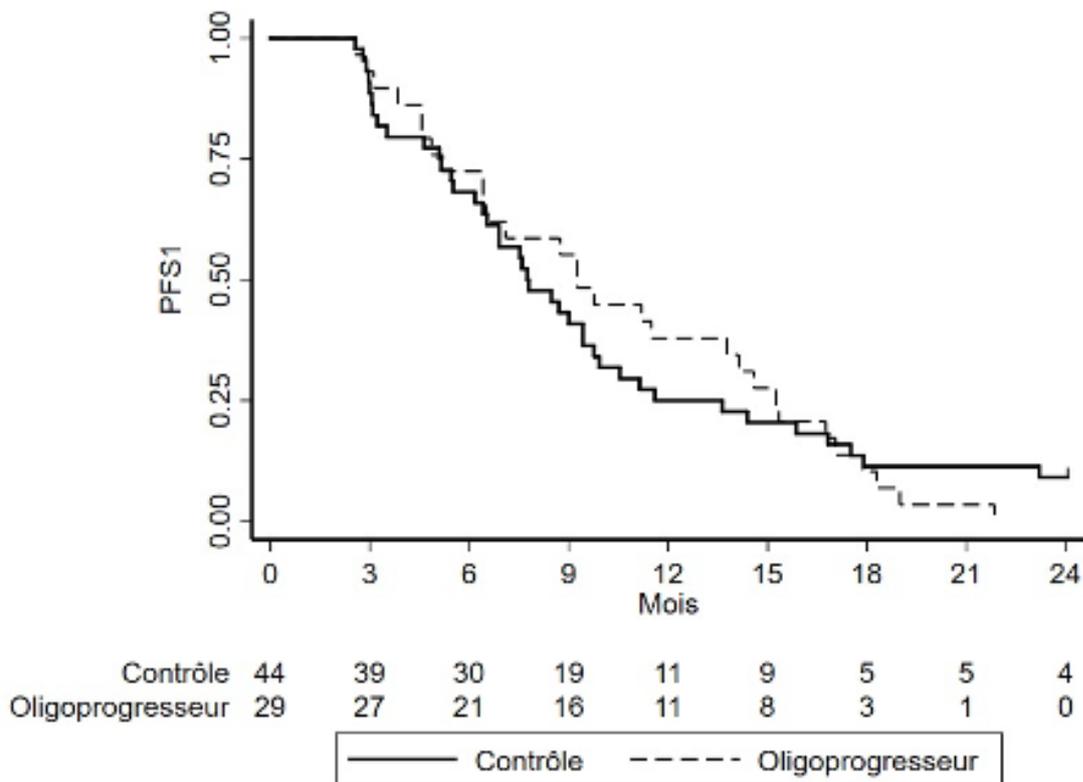


Figure n°3 : Courbe de survie sans progression durant la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

La survie sans progression médiane à la suite de radiothérapie focale (PSF3) est de 7 mois, IC 95% [4,01 à 12,9]. Le taux de survie sans progression à 4 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois de la radiothérapie focale sous nivolumab est de 68%, IC 95% [0,48 à 0,82], 51 %, IC 95% [0,31 à 0,67], 31%, IC 95% [0,15 à 0,49] et 27%, IC 95% [0,12 à 0,45] respectivement.

En analyse univariée, le stade IV au diagnostic, HR 0,19, IC 95% [0,4 à 0,9] ; p= 0,042, la dose de radiothérapie en Gy lors de l'oligoprogression, HR 0,96, IC 95% [0,94 à 0,99] ; p= 0,011, et l'oligoprogression pulmonaire, HR 0,19 [IC 95% 0,06 à 0,6] ; p= 0,004 sont des facteurs protecteurs. La survie sans progression dans le sous-groupe de patients ayant présenté une oligoprogression pulmonaire n'était pas atteinte. En revanche, la présence de métastases osseuses au diagnostic, HR 2,49, IC 95% [1 à 6,2] ; p= 0,049 est un facteur de risque. Lors de

l'oligoprogression, la technique d'irradiation, l'isodose de couverture du PTV, le fractionnement et l'utilisation ou non d'une corticothérapie n'influençaient pas le critère de jugement principal. Lorsque la dose en Gy était rapportée à l'organe irradié ou la technique, celle-ci n'était plus associée à la survie. À noter que parmi les stades IV, les patients présentant un antécédent de radiothérapie dans les 6 mois précédents ne présentaient pas une survie sans progression médiane significativement différente. La PFS3 est représentée sur la figure n°4.

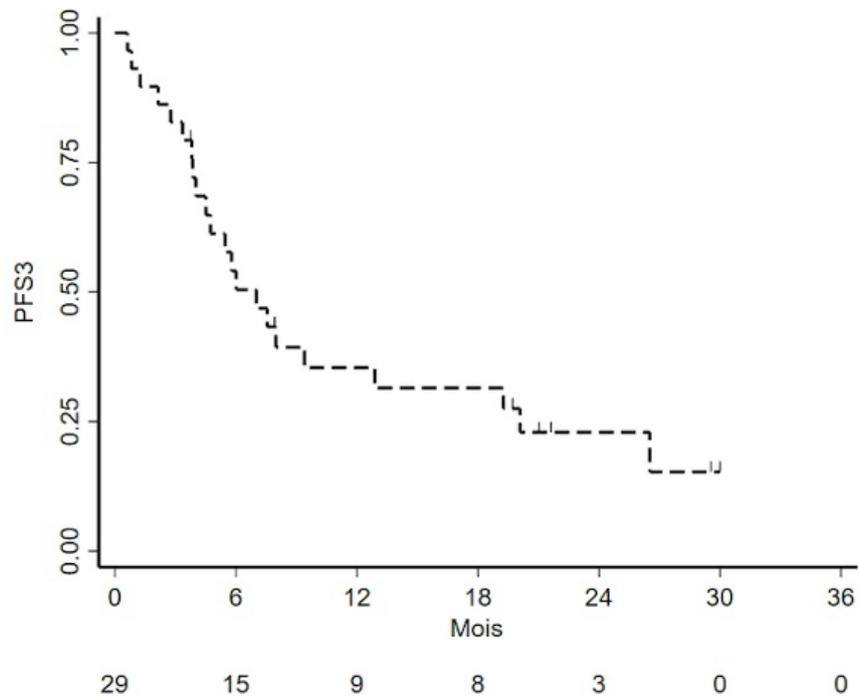


Figure n°4 : Courbe de survie sans progression sous nivolumab à la suite de la radiothérapie focale

La médiane de survie sans progression sous immunothérapie associée à la radiothérapie (PFS 2 + 3) est de 15,04 mois, IC 95% [8,64 à 27,13]. Elle n'est que de 2,4 mois, IC 95% [1,8 à 16,5] sous nivolumab seul. Celle-ci est donc significativement plus longue en présence de

radiothérapie, HR 1,8, IC 95% [1,03 à 3,03] ; p= 0,037. Le taux de survie sans progression à 6 mois est de 76 % en présence de radiothérapie, IC 95% [0,56 à 0,88] et de 40% en l'absence de radiothérapie, IC 95% [0,007 à 0,54]. Le taux de survie sans progression à 1 an est de 59 % en présence de radiothérapie IC 95% [0,09 à 0,74] et de 36% en l'absence de radiothérapie, IC 95% [0,23 à 0,50]. En analyse univariée dans la cohorte contrôle, la présence de métastases osseuses au diagnostic était un facteur de risque, HR 2,6, IC95% [1,14 à 6,15] ; p= 0,023. En analyse univariée, dans la cohorte oligoprogresseur, la présence de métastases osseuses au diagnostic est un facteur de risque, HR 3,1, HC 95% [1,2 à 8,1] ; p= 0,018. Ces résultats sont représentés sur la figure n°5.

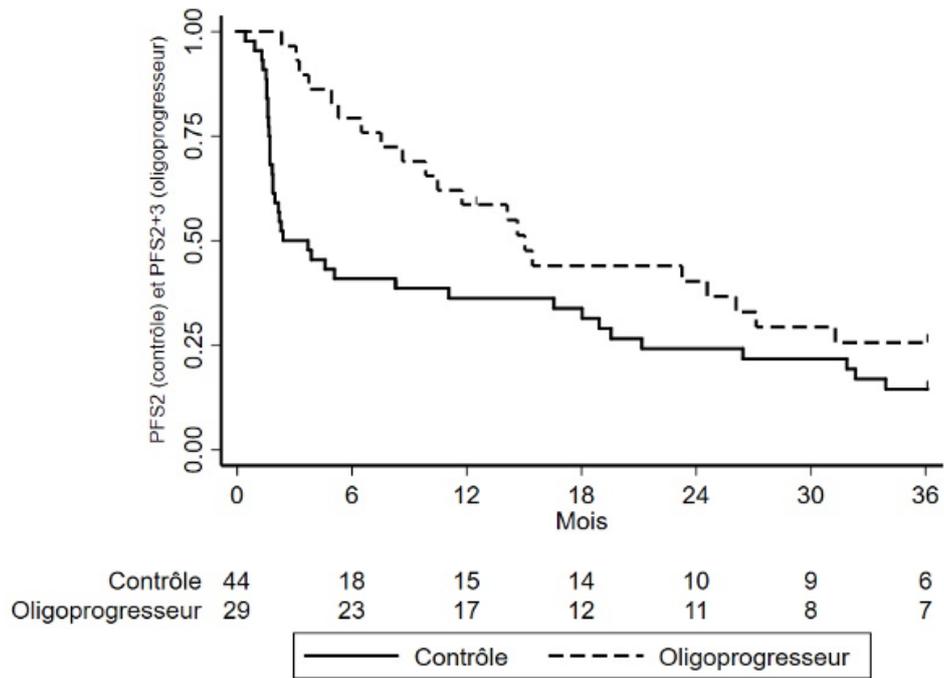
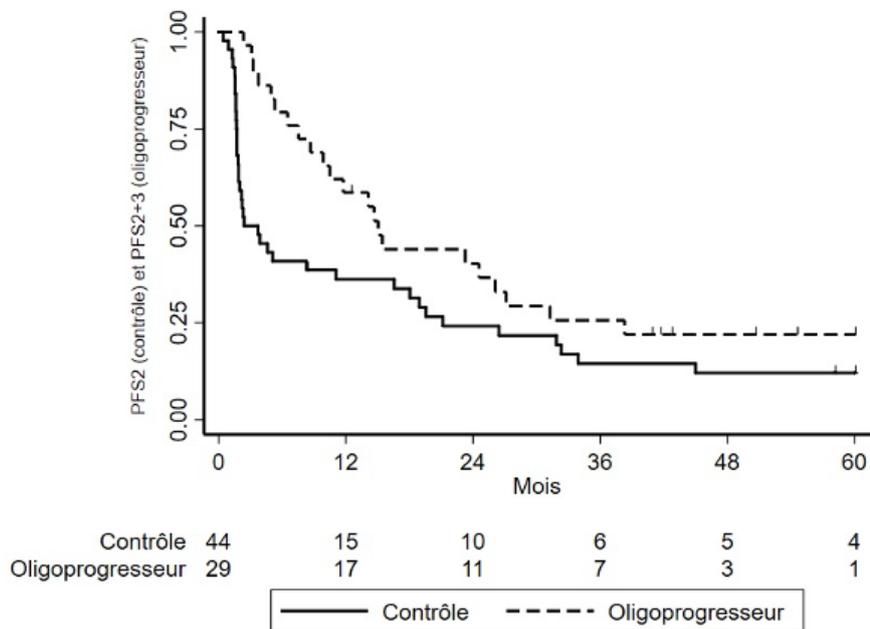
**A****B**

Figure n°5 : Survie sans progression sous nivolumab.  
(A) 36 mois, (B) 60 mois

La PFS2 dans la cohorte oligoprogresseur est de 6 mois, HC 95% [2,6 à 11,6]. En analyse univariée on constate que l'oligoprogression osseuse est un facteur de risque, HR 3,73, IC95% [1,55 à 8,96],  $p= 0,003$ , contrairement à l'oligoprogression pulmonaire, HR 0,39, IC95% [0,17 à 0,9] ;  $p= 0,028$  qui est un facteur protecteur. La survie sans progression en cas d'oligoprogression pulmonaire est de 18,2 mois versus 3,5 mois en cas d'oligoprogression osseuse. Le délai avant oligoprogression n'était pas significativement différent, que les patients aient bénéficié ou non de radiothérapie dans les 6 mois précédents (parmi les stades IV).

Les patients non évaluables c'est-à-dire décédés ou ayant interrompu le nivolumab en lien avec une altération de l'état général sans réévaluation néoplasique (N= 4 dans la cohorte contrôle et N= 0 dans la cohorte oligoprogresseur) ont été considérés comme étant en progression.

### 3.3. Survie globale :

La survie globale médiane est de 34,33 mois en présence de radiothérapie, IC 95% [27,9 à NA] et de 21,9 mois en l'absence de radiothérapie, IC 95% [12,2 à NA] avec une différence non statistiquement significative entre les deux groupes, HR 1,54, IC 95% [0,81 à 2,94] ;  $p= 0,183$ , comme représenté sur la figure n°6. En analyse univariée dans la cohorte oligoprogresseur, l'alcoolisme était un facteur de risque, HR 3,03, IC 95% [1,03 à 8,86] ;  $p= 0,043$ . L'oligoprogression pulmonaire était un facteur protecteur en ce qui concerne la survie globale, HR 0,3, IC 95% [0,1 à 0,9] ;  $p= 0,034$ . Lors de l'analyse en sous-groupe, les patients ayant présenté une oligoprogression pulmonaire présentent une survie globale médiane de 60 mois versus 31 mois pour les autres. En revanche, l'oligoprogression osseuse HR 2,6, IC 95% [1,08 à 6,2] ;  $p= 0,032$  ainsi que cérébrale HR 3,8, IC 95% [1,2 à 12,2] ;  $p= 0,026$  étaient des facteurs de risque. Les autres caractéristiques de la radiothérapie tels que la dose en Gy, la technique ou le fractionnement n'étaient pas associées à la survie globale. Dans la cohorte

oligoprotecteur, parmi les stades IV dès le diagnostic, les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie dans les 6 mois précédant l'introduction du nivolumab présentait une augmentation du risque de décès avec une survie globale de 23,9 mois contre 50,2 mois en l'absence d'antécédent de radiothérapie, HR 1,46, IC 95% [0,52 à 4,12] ; p= 0, 467. On remarque également que les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique présentent une survie globale médiane plus importante que lorsqu'il s'agit d'une radiothérapie conformationnelle (3D ou IMRT) avec une valeur à 71 mois versus 32 mois, HR 0,40, IC 95% [0,15 à 1,10] ; p= 0, 078.

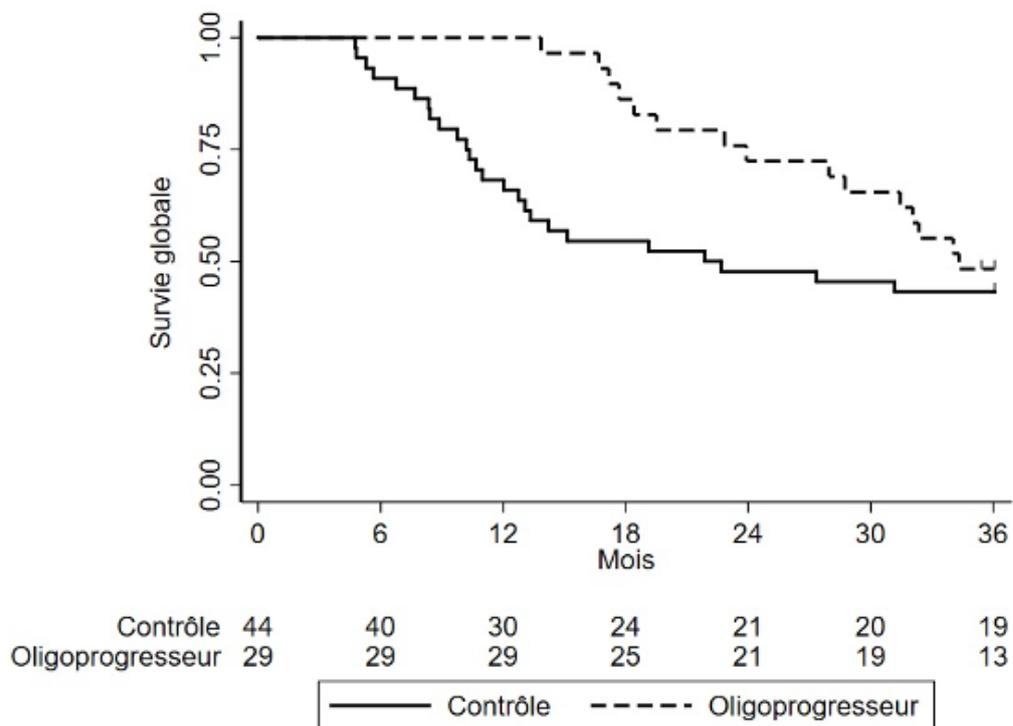


Figure n°6 : Courbe de survie globale estimé par la méthode Kaplan-Meier

### 3.4. Comparaison des deux cohortes :

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux cohortes concernant la survie sans progression au cours de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (PFS1).

On observe une différence statistiquement significative en ce qui concerne la survie sans progression en présence versus en l'absence de radiothérapie, HR 1,8, IC 95% [1,03 à 3,03] ; p= 0,037.

Concernant la survie globale, on observe une tendance à l'augmentation de la survie globale mais de manière non significative en présence de radiothérapie, HR 1,54, [IC 95% 0,81 à 2,94] ; p= 0,183.

Ces différents résultats sont résumés dans les tableaux 4 et 5 et la figure n°7.

Tableau 4.

Nivolumab en seconde ligne	Cohorte oligoprogresseur (n=29)	Cohorte contrôle (n= 44)
PFS1 (mois) IC 95%	9,26 [6,4 à 14,13]	7,75 [6,18 à 9,7]
PFS2 (mois) IC 95%	6,01 [2,6 à 11,6]	2,4 [1,8 à 16,5]
PFS2 à 6 mois		40%
PFS2 à 12 mois		36%
PFS3 (mois) IC 95%	7 [4,01 à 12,9]	
PFS3 à 4 mois	68%	
PFS3 à 6 mois	51%	
PFS3 à 12 mois	31%	
PFS3 à 18 mois	27%	
PFS 2 + 3 (mois) IC 95%	15,04 [8,64 à 27,13]	
PFS 2 + 3 à 6 mois	76%	
PFS 2 + 3 à 12 mois	59%	
Motif arrêt Nivolumab		
Réponse complète	1 (3,4)	1 (2,3)
Toxicité	1 (3,4)	6 (13,6)
Progression	26 (90)	36 (82)
AEG	1 (3,4)	
Décès		1 (2,3)
Nombre de cure	28 [18 ; 59]	5,5 [4 ; 46]

Les données sont présentées sous forme d'hazard ratio [HR], intervalle de confiance (IC) 95% et d'effectif (pourcentage) ou de médiane [interval interquartil]

Tableau 5.

Analyse univariée et multivariée	HR (IC 95%)	p
<b>Facteurs associés à la PFS2 (cohorte oligoprogresseur)</b>		
Analyse univariée		
Oligoprogression osseuse	HR 3,73, IC 95% [1,55 à 8,96]	0,003
Oligoprogression pulmonaire	HR 0,39, IC 95% [0,17 à 1,9]	0,028
<b>Facteurs associés à la PFS2 (cohorte contrôle)</b>		
Analyse univariée		
Métastases osseuses au diagnostic	HR 2,6, IC95% [1,14 à 6,15]	0,023
<b>Facteurs associés à la PFS2 + 3 (cohorte oligoprogresseur)</b>		
Analyse univariée		
Métastases osseuses au diagnostic	HR 3,1, HC 95% [1,2 à 8,1]	0,018
<b>Facteurs associés à la PFS3</b>		
Analyse univariée		
Oligoprogression pulmonaire	HR 0,19 IC 95% [0,06 à 0,6]	0,04
Stade IV au diagnostic	HR 0,19, IC 95% [0,4 à 0,9]	0,042
Dose totale en Gy	HR 0,96, IC 95% [0,94 à 0,99]	0,011
Métastases osseuses au diagnostic	HR 2,49 IC 95% [1 à 6,2]	0,049
<b>Facteurs associés à la survie globale (cohorte oligoprogresseur)</b>		
Analyse univariée		
Alcoolisme	HR 3,03, IC 95% [1,03 à 0,86]	0,043
Oligoprogression pulmonaire	HR 0,3, IC 95% [0,1 à 0,9]	0,034
Oligoprogression osseuse	HR 2,6, IC 95% [1,08 à 6,2]	0,032
Oligoprogression cérébrale	HR 3,8, IC 95% [1,2 à 12,2]	0,026
ATCD radiothérapie < ou égal 6 mois	HR 1,46, IC 95% [0,52 à 0,467]	0,467
Stérotaxie oligoprogression	HR 0,40, IC 95% [0,15 à 1,10]	0,078

Données présentées sous forme de hazard ratio et interval de confiance à 95% (IC)

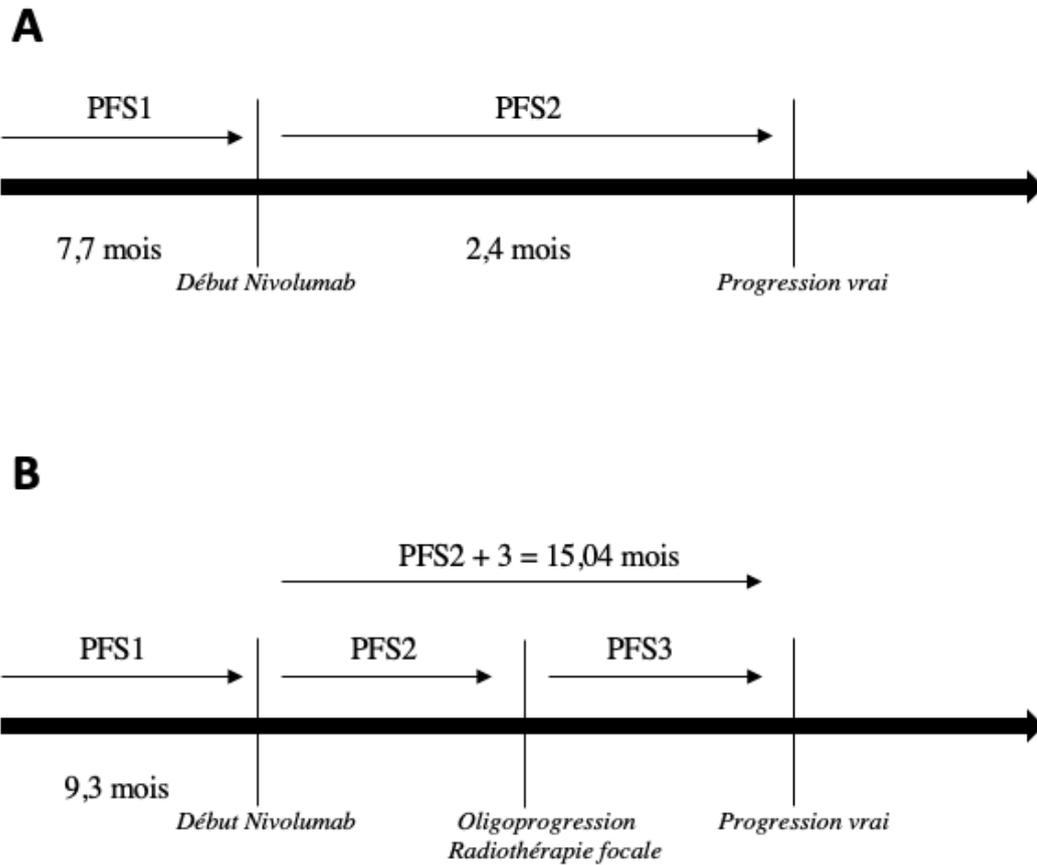


Figure n°7 : Représentation des différentes survies sans progression avec les valeurs correspondante en mois. (A) Cohorte contrôlé ; (B) Cohorte oligoprogresseur ; (PFS3) critère de jugement principal ; (PFS1) (PFS2) et (PFS2+3) Critère de jugement secondaire

### 3.5. Tolérance :

La répartition des différentes toxicités durant la première ligne de traitement est représentée dans le tableau 6. La répartition des toxicités sous nivolumab dans les deux cohortes en l'absence et en présence de radiothérapie est représentée dans le tableau 7. Les toxicités digestives sont représentées par les diarrhées et vomissements, les toxicités hépatiques par les cytolyse, les toxicités endocriniennes par les dysthyroïdies, les toxicités cutanées par les atteintes cutanées allergiques, les toxicités néphrologiques par les insuffisances rénales

supposées secondaires au traitement par nivolumab et les toxicités pulmonaires par les pneumopathies. Sous nivolumab, dans le groupe oligoprogresseur, 41% des patients ont présenté une toxicité tous grades confondus avec seulement 3,4% de grade supérieur ou égal à III. Dans la cohorte contrôle, 27% des patients ont présenté des toxicités tous grades confondus avec 13% de grade supérieur ou égal à III. Ces différences entre les deux groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sous nivolumab en présence de radiothérapie sont les toxicités néphrologiques ainsi qu'endocriniennes. Les toxicités les plus fréquemment rencontrées en l'absence de radiothérapie étaient l'asthénie, les toxicités néphrologiques, hépatiques et cutanées. Au total, 1 (3,4%) et 6 (13,6%) patients ont interrompu le nivolumab en raison de toxicité de grade supérieur ou égal à III en présence et en l'absence de radiothérapie respectivement.

Tableau 6.

Répartition des toxicités L1	Cohorte oligoprogresseur (n=29)	Cohorte contrôle (n= 44)
<b>Toxicité sur l'état général</b>		
Grade < 3	7 (24,1)	2 (4,5)
Grade > ou = 3		
<b>Toxicité hématologique</b>		
Grade < 3	2 (6,8)	4 (6,8)
Grade > ou = 3	2 (6,8)	1 (2,3)
<b>Toxicité digestive</b>		
Grade < 3	4 (13,8)	2 (4,5)
Grade > ou = 3		
<b>Toxicité néphro</b>		
Grade < 3		
Grade > ou = 3	1 (3,4)	

*Données présentées sous forme d'effectifs (pourcentage)*

Tableau 7.

Répartition des toxicités sous Nivo	Cohorte oligoprogresseur (n=29)	Cohorte contrôle (n= 44)
Toxicité digestive		
Grade < 3		
Grade > ou = 3		1 (2,3)
Toxicité hépatique		
Grade < 3	1 (3,4)	2 (4,5)
Grade > ou = 3		2 (6,8)
Toxicité néphro		
Grade < 3	6 (20,7)	3 (6,8)
Grade > ou = 3		
Toxicité endocrinologique		
Grade < 3	3 (10,3)	
Grade > ou = 3		
Toxicité pulmonaire		
Grade < 3		1 (2,3)
Grade > ou = 3	1 (3,4)	1 (2,3)
Toxicité cutanée		
Grade < 3	1 (3,4)	
Grade > ou = 3		2 (4,5)

*Données présentées sous forme d'effectifs (pourcentage)*

### 3.6. Prise en charge post immunothérapie :

La prise en charge après interruption du nivolumab consiste en une nouvelle ligne de chimiothérapie pour 20 patients (69%) en présence de radiothérapie et 27 patients (61,3%) en l'absence de radiothérapie. 2 patients (7%) et 3 patients (6,8%) ont bénéficié d'une surveillance simple respectivement. 3 patients (10,3%) et 11 patients (25%) ont bénéficié de soins de confort. 1 patient de la cohorte contrôle est décédé du fait d'un choc septique alors qu'il était stable sur le plan néoplasique. De même, 1 patient a arrêté le traitement par nivolumab en raison d'une toxicité de grade III dans la cohorte contrôle sans réévaluation néoplasique avec initiation d'une chimiothérapie par la suite. Il a été considéré comme stable.

## **DISCUSSION :**

Ces résultats suggèrent que la radiothérapie focalisée en association au nivolumab en cas de progression oligo-métastatique avec poursuite de l'immunothérapie par la suite semble être un facteur de bon pronostic pour les CBNPC métastatiques. En effet, la comparaison des deux cohortes montre une survie sans progression significativement plus importante en présence de radiothérapie, HR 1,8, IC 95% [1,03 à 3,03] ; p= 0,037. Celle-ci est de 15 mois en présence de radiothérapie versus 2,4 mois en l'absence de radiothérapie avec un taux de survie sans progression de 76% versus 40% à 6 mois et 59% versus 36% à 12 mois. En moyenne, à la suite de la radiothérapie, les patients ont poursuivi le nivolumab pendant 7,5 mois supplémentaires avec un taux de survie sans progression de 51% à 6 mois et 27% à 18 mois de la radiothérapie. Nous observons également une survie globale plus élevée en présence de radiothérapie avec une valeur à 34 mois en présence de radiothérapie versus 22 mois en l'absence de radiothérapie, HR 1,54, IC 95% [0,81 à 2,94] ; p= 0,183.

Il n'existait pas de différence significative en termes de survie sans progression ou survie globale pour les patients ayant bénéficié de 2 ou 3 radiothérapies pour le traitement de plusieurs oligoprogessions successives sous nivolumab.

Dans la cohorte contrôle, 4 patients ont poursuivi le nivolumab malgré une progression, présentant une survie médiane sans progression de 10,7 mois au-delà de la progression. De la même manière une étude rétrospective multicentrique (19) a montré qu'il n'existait pas de différence significative de survie sans progression entre un changement de ligne par chimiothérapie et une poursuite du pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne au-delà de la progression définis selon RECIST 1.1 chez des patients présentant un CBNPC stade IV avec un taux d'expression PD-L1  $\geq$  50% (6,9 mois contre 8,1 mois, respectivement, p= 0,08). En revanche, les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie ablative en lien avec une progression inférieure ou égale à 2 sites avec poursuite du pembrolizumab avaient une meilleure survie sans progression comparativement à ceux qui avaient poursuivi le pembrolizumab seul.

Dans la littérature les cas les plus fréquents d'effet abscopal radio-induit se retrouvent lors de l'association entre un anti-CTLA-4 et la radiothérapie, probablement parce qu'il s'agit de la première immunothérapie utilisée à large échelle en oncologie, notamment dans le mélanome. Plusieurs rapports ont déclaré l'existence d'effet abscopal chez des patients atteints de mélanome et recevant de l'ipilimumab. Parmi eux, Postow *et al.* ont été les premiers à rapporter un effet abscopal chez un patient atteint d'un mélanome métastatique dont la maladie a progressé pendant l'entretien avec l'ipilimumab en 2<sup>ème</sup> ligne et ayant bénéficié d'une radiothérapie sur une lésion métastatique osseuse douloureuse à hauteur de 28,5 Gy en 3 fractions (44).

Actuellement, de nombreuses études cliniques évaluent l'association de la radiothérapie (normofractionnée ou stéréotaxique) avec les anti-PD1 type nivolumab dans le CBNPC métastatique avec plus de 40 essais en cours. Il s'agit principalement de *case reports*, d'études rétrospective et d'essais de phase I à II. Des rapports de cas suggèrent le rôle potentiel de la radiothérapie pour surmonter les mécanismes de résistance à l'immunothérapie lorsqu'elle est administrée après un échec initial de celle-ci. Yuan et ses collègues ont décrit le cas d'un patient atteint d'un CBNPC squameux métastatique PD-L1 négatif réfractaire au nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne (45). Après une radiothérapie sur le site primitif, ce patient a présenté une régression presque complète de la tumeur primaire et une régression significative des métastases en dehors du champ d'irradiation (45). Il s'agissait ici de l'effet bystander. Komatsu et ses collègues ont rapporté le cas d'un patient atteint d'un CBNPC métastatique qui a vu la taille de ses métastases hépatiques augmenter pendant un traitement par nivolumab en 3<sup>ème</sup> ligne (46). Le patient a ensuite été traité par radiothérapie, ce qui a entraîné une réduction de la taille des métastases hépatiques irradiées ainsi qu'une réduction de la taille des métastases pulmonaires, qui se trouvaient en dehors du champ d'irradiation (46). A Paris une étude rétrospective monocentrique concernant 194 CBNPC métastatiques traités par un anti-

PD1 a été réalisé (47). Les patients ont bénéficié d'une radiothérapie concomitante ou préalable à l'immunothérapie avec une indication majoritairement palliative. Cette association montrait une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale seulement en analyse multivariée. FORCE est un essai en cours de phase II (39) étudiant cette association de manière concomitante dans le CBNPC non squameux de stade IV sous nivolumab en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne avec une dose de 20 Gy en 5 fractions sur des sites métastatiques symptomatiques, administrée 3 jours après la 1<sup>ère</sup> dose d'immunothérapie. Le critère de jugement principal sera le taux de réponse objective. Il en est de même d'une autre étude de phase II (40) en cours de recrutement qui évaluera quant à elle l'association avec une radiothérapie stéréotaxique cérébrale administrée 1 à 2 semaines après la première dose de nivolumab.

Notre étude est en faveur de l'association du nivolumab à la radiothérapie, cependant son utilisation en 2<sup>ème</sup> ligne perd de son actualité suite à l'émergence du pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne chez les CBNPC métastatique quel que soit le niveau d'expression de PDL1. Une analyse en sous-groupe de l'étude de phase I KEYNOTE 001 (48) montre une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale lorsque le pembrolizumab avait été précédé d'un traitement par radiothérapie. Dans cette étude portant sur des patients suivis pour CBNPC stade IV déjà pré-traités (en moyenne entre 2 et 3 lignes avant l'immunothérapie), 42 (43 %) des 97 patients avaient déjà reçu une radiothérapie quelle qu'elle soit pour le traitement de leur CBNPC avant le premier cycle de pembrolizumab dans un délai moyen de 9,5 mois (38 (91%) ont reçu une radiothérapie extracrânienne et 24 (57 %) une radiothérapie thoracique). A noter que les patients ayant subi une radiothérapie antérieure présentaient une fréquence significativement plus élevée de métastases cérébrales, avaient reçu un nombre significativement plus élevé de lignes de traitements systémiques et présentaient un intervalle de temps significativement plus long entre le diagnostic initial et la réception du pembrolizumab comparativement aux patients n'ayant pas subi de radiothérapie antérieure. PEMBRO-RT (41) et MDACC (42) sont deux essais de phase II dans lesquelles

des patients atteints d'un CBNPC métastatique en progression à la suite d'une 1<sup>ère</sup> ligne par chimiothérapie ont reçu de manière aléatoire du pembrolizumab avec ou sans radiothérapie. Dans PEMBRO-RT (41) les patients ont bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique (principalement pulmonaire et ganglionnaire) sur au moins deux sites de 8 Gy en 3 fractions suivis de l'administration de pembrolizumab toutes les 3 semaines. À noter que les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie dans les 6 mois précédent, ayant des métastases cérébrales ou mutations sensibilisantes à une thérapie ciblée étaient exclus. Un meilleur taux de réponse est observé avec la SBRT (36% versus 18% avec  $p=0,07$ ). La survie médiane sans progression était de 1,9 mois, IC 95 %, [1,7 à 6,9] contre 6,6 mois, IC 95 % [4,0 à 14,6], HR 0,71, IC 95 %, [0,42 à 1,18] ;  $p=0,19$  en cas de SBRT, et la survie médiane globale était de 7,6 mois, IC 95 % [6,0 à 13,9] contre 15,9 mois, IC 95 % [7,1 mois à NA], HR 0,66, IC 95 % [0,37 à 1,18] ;  $p=0,16$ . Même si ces résultats suggèrent un effet bénéfique de l'association, l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale était non significative. En revanche, ce bénéfice devenait significatif lors de l'analyse en sous-groupe chez les tumeurs PD-L1 négatives, confirmé en analyse multivarié. Dans MDACC (42), le pembrolizumab a été administré à raison de 200 mg toutes les 3 semaines pendant un maximum de 32 cycles avec ou sans radiothérapie concomitante. Les lésions métastatiques ont été traitées soit par radiothérapie stéréotaxique (50 Gy en 4 fractions) si cela était possible soit par radiothérapie fractionnée (45 Gy en 15 fractions). La plupart ont reçu une radiothérapie sur un seul site ( $n=36$ ) ou deux sites ( $n=4$ ). Trente-cinq des sites irradiés se trouvaient dans le poumon. Les métastases cérébrales étaient incluses s'il n'existait pas de symptômes neurologiques ou si elles ne nécessitaient pas de corticoïdes. La survie sans progression médiane du pembrolizumab seul était de 5,1 mois, IC 95 % [3,4 à 12,7] et celle du pembrolizumab associé à la radiothérapie (quel que soit le schéma) de 9,1 mois, IC 95 % [3,6 à 18,4] ;  $p=0,52$ . Mais ces résultats sont également non significatifs. Cependant, lors de l'analyse groupée de ces

deux études (49), cette différence devient significative avec une survie médiane sans progression de 4,4 mois en l'absence de radiothérapie contre 9 mois en présence de radiothérapie, HR 0,67, IC 95% [0,45 à 0,99] ; p= 0,045. La survie globale médiane était de 8,7 mois avec pembrolizumab seul contre 19,2 mois en présence de radiothérapie, HR 0,67, 95% IC [0,54 à 0,84] ; p= 0,0004. À noter également un autre essai de phase II (50) dans lequel 51 patients présentant un CBNPC oligo-métastatique (inférieur ou égal à 4 sites métastatiques) ont bénéficié d'une radiothérapie sur tous les sites de la maladie suivie, dans les 4 à 12 semaines, de l'administration de pembrolizumab jusqu'à 16 cycles. On retrouve, avec l'adjonction de l'immunothérapie à la suite de la radiothérapie ablative radicale, une survie sans progression de 19,1 mois (IC 95 %, 9,4-28,7 mois), significativement supérieure aux données de la littérature de 6,6 mois (p = 0,005) (51) en l'absence d'immunothérapie. L'ensemble de ces résultats restent à confirmer par des études de phase III. C'est l'objectif de l'essai NIRVANA LUNG (43) visant à comparer le taux de survie globale à 1 an entre anti-PD-L1 seul versus anti-PD-L1 (nivolumab, atezolizumab ou pembrolizumab) associé à une radiothérapie concomitante chez des CBPNPC métastatique en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne. Il s'agit d'une radiothérapie 3D conformationnelle (3D-CRT) ou d'une radiothérapie stéréotaxique (SBRT), qui sera administrée 15 jours après le début de l'immunothérapie. L'ensemble de ces études est résumé dans le tableau 8.

**Tableau 8. Etudes évaluant l'association de l'IO à la radiothérapie chez le CBNPC stade IV**

Etude	Type	IO	Nombre de sujet	Schéma	Dose	Résultats CIP
Université de Paris	Rétrospective	nivolumab atezolizumab pembrolizumab	194	RT préalable ou concomitante IO versus IO seule		SSP 2,67 vs 3,26 (p = 0,99) SG 6,3 vs 8,33 (p = 0,79) Analyse multivarié p = 0,002
FORCE	Phase II	nivolumab	130	RT puis IO 3 jours après versus IO seule	20 Gy/5 fr	Taux de réponse (en cours)
KEYNOTE 001	Phase I	pembrolizumab	97	RT puis IO (sous groupe)		SSP 4,4 vs 2,1 (p = 0,019) SG 17,7 vs 5,3 (p = 0,026)
PEMBRO RT	Phase II	pembrolizumab	92	RT (SBRT) puis IO versus IO seule	8 Gy/3 fr	Taux de réponse 36% vs 18% (p = 0,07) SSP 6,6 mois vs 1,9 mois (p = 0,19) * SG 15,9 mois vs 7,6 mois (p = 0, 16)
MDACC	Phase II	pembrolizumab	100	RT (SBRT ou 3D) + IO versus IO seule	50Gy/4 fr ou 45/15 fr	SSP 9,1 mois vs 5,1 (p = 0,52) **
NCT02316002	Phase II	pembrolizumab	56	RT (SBRT) puis IO 4 à 12 semaine après versus IO seule		SSP 19,1 vs 6,6 (p = 0,005)
NIRVANA LUNG	Phase III	nivolumab atezolizumab pembrolizumab	460	RT (SBRT ou 3D) + IO versus IO seule	SBRT ou 6Gy/3 fr	Survie globale (en cours)

\* Résultats devenant significatifs dans le sous groupe PLD1 négatif

\*\* Résultats devenant significatifs lors de l'étude groupé de PEMBRO RT et MDACC

Outre les cas de CBNPC métastatiques, il est concevable que les patients présentant une maladie à un stade précoce puissent également bénéficier de ces combinaisons de traitements. Ces patients présentent encore des taux élevés de rechute après une résection définitive ou une SBRT. L'association concomitante de la SBRT à l'immunothérapie en situation néoadjuvante est étudiée dans les stades précoces opérables dans 3 études de phase II, avec notamment le durvalumab (33) où le taux de réponse est significativement plus élevé en présence de radiothérapie de 3 fois 8 Gy administrée juste avant le 1<sup>er</sup> cycle d'immunothérapie, HR 16, IC 95 % [3,2 à 79,6] ;  $p < 0,0001$ , le pembrolizumab dans l'étude PEMBRO X (34) en cours de recrutement et dont les résultats seront disponibles en 2022 ainsi que le nivolumab dans l'étude NivoSABR (35) mais également dans les stades précoces inopérables dans 2 essais de phase II en cours avec notamment le durvalumab dans l'essai I-SABR (36) et le nivolumab (37). PACIFIC 4 (38) est quant à elle une étude de phase III étudiant la maintenance par durvalumab à la suite d'une SBRT dans les CBNPC précoces inopérables et dont les résultats seront disponibles en 2025. En ce qui concerne les CBNPC localement avancés (stade III), de la même manière que l'essai PACIFIC (3) avec le durvalumab, un essai ouvert de phase III, RTOG (31), étudiant la maintenance par nivolumab pendant 1 an après radio chimiothérapie concomitante, est en cours. La chimiothérapie utilisée est le CDDP associé à l'Etoposide. La maintenance par immunothérapie après radiochimiothérapie séquentielle est également étudiée dans un essai de phase II avec le durvalumab dans l'étude PACIFIC 6 (52) dont les premiers résultats sont disponibles avec une SSP médiane est de 16,9 mois, et un taux de SSP à 18 mois et 3 ans de 43,2% et 39,7% respectivement. Le pembrolizumab est quant à lui étudié dans l'étude de phase II, LUN 14-179 (53) dans laquelle, avec 93 patients inclus, la SSP médiane était de 18,7 mois, IC 95 % [12,4 à 33,8] et la survie globale médiane de 35,8 mois, IC à 95 %, [24,2 mois à non atteint]. Les estimations de la survie globale à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 81,2%, 62,0% et

48,5% et de la SSP à 3 ans de 37,4%. A également été envisagé l'intérêt d'associer de manière concomitante l'immunothérapie à la radiothérapie suivis d'une maintenance par cette même immunothérapie. C'est le cas de l'étude de phase II NICOLAS (32) en cours dans laquelle le nivolumab est administré à la dose de 3 mg/kg pendant et après la chimio-radiothérapie standard pendant un an ainsi que l'étude AFT-16 (54) avec l'atezolizumab dans laquelle la SSP à 12 mois et 18 mois du début du traitement par atezolizumab était respectivement de 66%, IC 95% [55 à 79] et 57%, IC 95% [45 à 71]. La survie sans progression médiane était de 23,7 mois, IC 95% [13,2 à NA]. La survie globale à 18 mois était de 84%, IC 95% [75 à 94]. La médiane de la survie globale n'est pas encore estimable. Il en est de même pour le pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE 799 (55).

**Tableau 9. Etudes évaluant l'association de l'IO à la radiothérapie chez le CBNPC stade localisé à localement avancé**

Etude	Type	IO	Nombre de sujet	Stade	Schéma	Dose	Résultats CJP
MEDI4736	Phase II	durvalumab	60		2 cures IO puis SBRT lésion primitive	8 Gy/3 fr	Taux de réponse (p<0,0001)
PEMBRO X	Phase II	pembrolizumab	40	I-III	2 cures IO puis SBRT puis chir	12 Gy/1 fr	En cours
NivoSABR	Phase II	nivolumab	30	I	2 cures puis SBRT puis chir	56 Gy/3 fr ou 50 Gy/5 fr ou ou 60 Gy/8 fr	En cours
I-SABR	Phase I/II	durvalumab	56	I-IIA	RT + IO	54 Gy/3 fr ou 50 Gy/4 fr ou 65 Gy/10 fr	En cours
MD Anderson	Phase II	nivolumab	140	I-IIA	RT + IO	50 Gy/4 fr ou 70 Gy/10 fr	En cours
PACIFIC 4	Phase III	durvalumab	630	I-II	SBRT puis IO 2 ans	50 Gy/5 fr ou 54 Gy/3 fr	En cours
PACIFIC	Phase III	durvalumab	709	III	cRT-CT puis IO 1 an	54 à 66 Gy	SSP 16,8 mois
RTOG	Phase III	nivolumab	550	III	cRT-CT puis IO 1 an		En cours
PACIFIC 6	Phase II	durvalumab	150	III	sRT-CT puis IO		SSP 16,9 mois
LUN 14-179	Phase II	pembrolizumab	93	III	cRT-CT puis IO		SSP 18,7 mois SG 35,8 mois
AFT-16	Phase II	atezolizumab	63	III	IO 4 cures puis cRT-CT puis IO 1 an		SSP 23,7 mois SG non atteinte
NICOLAS	Phase II	nivolumab	49	III	cRT-CT + IO puis IO 1 an	66 Gy	Suivis médian 6,6 mois Absence de majoration d'EI
KEYNOTE 799	Phase II	pembrolizumab	216	III	cRT-CT + IO puis IO 14 cycle	60 Gy/30 fr	En cours

La tolérance à l'immunothérapie était comparable dans les deux groupes de notre étude. Dans la littérature, la plupart des études rétrospectives semblent affirmer que l'association des

inhibiteurs de PD1 à la radiothérapie n'entraîne pas de toxicité accrue (56,57,58). Dans l'essai KEYNOTE 001 (48) l'incidence des toxicités pulmonaires tous grades confondus était significativement plus élevée en présence de radiothérapie mais il n'y avait pas de différence significative dans les toxicités de haut grade (4% contre 1%,  $p=0,44$ ). Ces résultats sont en accord avec l'essai PACIFIC (3). Cependant dans l'essai KEYNOTE 001 (48), l'intervalle médian entre la radiothérapie et l'immunothérapie était de près d'un an. En revanche, dans l'essai PACIFIC (3), l'immunothérapie a été administrée dans les 42 jours suivant la radiothérapie. En général, les effets inflammatoires aigus induits par les radiations sont observés pendant cette période, peu de temps après la radiothérapie. Par conséquent, le fait de stimuler le système immunitaire par une immunothérapie précocement après la radiothérapie pourrait potentiellement comporter un risque plus élevé. Ce n'était pas le cas dans l'essai PACIFIC (3), et cela est possiblement lié au type d'immunothérapie utilisée. En effet, le durvalumab cible principalement PD-L1 présent sur les cellules tumorales ; les effets liés au système immunitaire sont donc potentiellement plus susceptibles d'être liés au microenvironnement tumoral plutôt qu'au tissu normal. Au contraire, le fait de cibler PD1 ou CTLA-4 sur les cellules immunitaires pourrait renforcer la réponse immunitaire à la fois dans la tumeur et dans les tissus normaux, augmentant ainsi le risque de toxicités (59,60). Les premières données de sécurité de l'étude NICOLAS (32) appellent quant à elles à une certaine prudence. Les pneumopathies de haut grade sont nettement plus nombreuses que dans les études précédentes, tandis que les autres troubles respiratoires, notamment la dyspnée, la toux, la fibrose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire, sont comparables à ceux d'autres études. Il en est de même de l'essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle CA184-043 (61), combinant radiothérapie (8 Gy en une fraction) suivie ou non d'une immunothérapie par ipilimumab pour un cancer de la prostate métastatique au niveau osseux, réfractaire à la castration et une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie, 26 % des patients ont présenté une toxicité de

grade 3 ou 4 liée à l'immunothérapie parmi les 393 patients traités par ipilimumab et radiothérapie contre 3% dans le groupe placebo.

Les questions importantes concernent non seulement l'efficacité et la tolérance de la combinaison de ces deux traitements, mais également le séquençage optimal, la dose et le fractionnement. Comme la radiothérapie augmenterait temporairement l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales, un schéma concomitant semblerait judicieux, ce qui concorde avec les résultats de notre étude. Cependant, jusqu'à présent, peu d'essais ont testé ou testent l'administration concomitante de l'immunothérapie et de la radiothérapie, avec notamment l'ipilimumab (59,60) et le pembrolizumab dans une étude en cours de recrutement (62). Selon Dovedi *et al* dans leur modèle murin (29), l'administration concomitante serait supérieure à l'administration séquentielle notamment lorsque l'immunothérapie débute dès le 1<sup>er</sup> ou 5<sup>ème</sup> jour de radiothérapie en comparaison à 7 jours après la dernière dose de radiothérapie. Il en va de même dans l'étude rétrospective réalisé à Paris cité plus haut (47) où une analyse en sous-groupe suggérait que la concomitance de la radiothérapie à l'immunothérapie pourrait être un facteur prédictif favorable de survie sans progression, ce qui est cohérent avec les résultats de notre étude. Cependant, la majorité des études suggèrent que l'administration de radiothérapie antérieure à l'immunothérapie serait préférable. C'est le cas de W.L.Hwang *et al.* (63) qui ont montré, dans leur étude rétrospective portant sur des sujets atteints d'un cancer du poumon métastatique sous anti PD1/PD-L1, que les patients qui ont bénéficié d'une radiothérapie thoracique préalable avait une tendance à une meilleure survie ( $p=0,06$ ). C'est également le cas dans l'analyse en sous-groupe de l'étude KEYNOTE-001 (48) ainsi que dans l'essai randomisé PACIFIC (3) où les données ont montré un bénéfice lorsque l'immunothérapie était administrée après la radiothérapie. Dans l'essai PEMBRO-RT (41), la première dose de pembrolizumab a été administrée de façon séquentielle moins d'une semaine après la dernière dose de radiothérapie tandis que dans l'essai MDACC (42), le pembrolizumab a été administré de manière concomitante à la radiothérapie. La question qui se pose ensuite est le délai nécessaire entre les deux traitements. Dans une série rétrospective de patients ayant reçu une radio-chirurgie stéréotaxique (SBRT) pour des métastases cérébrales de plusieurs tumeurs

solitaires, principalement des CBNPC, le contrôle local et le contrôle cérébral à distance étaient meilleurs lorsque l'immunothérapie était commencée dans les 3 semaines suivant la SBRT (64). Dans l'essai PACIFIC (3), les patients ont montré une plus faible récurrence de la maladie lorsque le durvalumab a été initié dans les 2 semaines suivant la dernière dose d'irradiation plutôt qu'au-delà. Cela peut suggérer qu'une fenêtre courte entre la radiothérapie et le début de l'immunothérapie devrait être recherchée. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, car des variables telles que la charge tumorale ou l'état général peuvent avoir provoqué un retard de traitement, augmentant ainsi la proportion de patients présentant une maladie de moins bon pronostic. Une analyse rétrospective de 146 patients présentant un CBNPC traités par nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne ou ligne ultérieure a été réalisée par Kataoka *et al.* (65) et ne montre aucune différence de survie sans progression, que les patients aient bénéficié ou non d'une radiothérapie dans les 6 mois précédant l'instauration du nivolumab. Dans l'essai MDACC, dans le groupe pembrolizumab seul, 7 patients (19 %) avaient reçu une radiothérapie dans les 6 mois précédant le début du traitement protocolaire, et 29 (81 %) n'en avaient pas reçu. Les taux de réponse objective hors champ correspondants dans ces groupes étaient de 43 % et 20 % ( $p=0,33$ ). La durée médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe ayant subi une radiothérapie préalable, mais elle était de 6,5 mois pour les autres. Dans la cohorte oligoprogresseur de notre étude, parmi les stades IV, les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie dans les 6 mois précédant l'introduction du nivolumab ne présentait pas d'augmentation du risque de progression sous immunothérapie, que ce soit avant l'oligoprogression (HR 0,8 ; IC95% 0,35 à 2,2 ;  $p=0,79$ ) ou à la suite de la radiothérapie focale (HR 1,2 ; IC95% 0,4 à 3,4,  $p=0,8$ ). En revanche, on remarque une augmentation du risque de décès avec une survie globale de 23,9 mois contre 50,2 mois en l'absence d'antécédent de radiothérapie (HR 1,46, IC95% 0,52 à 4,12,  $p=0,467$ ). Dans l'étude KEYNOTE 001, la radiothérapie a été administrée avec une médiane de 5 à 9 mois avant le premier cycle de pembrolizumab. Les patients qui ont reçu une radiothérapie thoracique en ont bénéficié en moyenne 11 à 5 mois avant le premier cycle de pembrolizumab. Les données de laboratoire suggèrent que le timing pourrait dépendre de la molécule administrée. L'effet serait optimal si l'immunothérapie est donnée avant la

radiothérapie pour les antiCTLA4 (66)(67), et concomitamment pour les antiPD-L1 (68). Seuls quelques rapports de cas décrit plus haut ont décrit un avantage thérapeutique à l'administration de radiothérapie après immunothérapie (45)(46).

Concernant la dose totale optimale et le fractionnement, les résultats de la littérature sont variés et contradictoires. Dans notre étude, les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique ont présenté une survie globale plus importante, HR 0,40, IC 95% [0,15 à 1,10],  $p= 0, 078$ . Rapportée aux organes, cette différence est moins importante mais toujours en faveur de la radiothérapie stéréotaxique. De plus, concernant l'effet protecteur de la dose totale en Gy sur la survie sans progression, on note que lorsque la dose est rapportée à chaque organe ou à la technique cet effet dose protecteur s'annule, ce qui semble apporter une certaine logique. La plupart des essais antérieurs portant sur la radiothérapie combinée avec des inhibiteurs de points de contrôle utilisaient un hypo-fractionnement modéré (6-8 Gy/ fraction en 1-3 fractions) (69) (59) (61). Mais de nombreux rapports de science fondamentale ont montré que des doses plus élevées et plus ablatives (12-30 Gy/ fraction) sont nécessaires pour induire des effets immunitaires systémiques (70) (71) (72). Bien que controversée, nous pouvons suggérer que la radiothérapie stéréotaxique pourrait être la modalité de radiothérapie la plus appropriée pour être combinée avec l'immunothérapie, car elle pourrait conduire à une réponse immunitaire plus robuste que la radiothérapie conventionnelle fractionnée. La SBRT consiste à traiter les tumeurs à l'aide de doses d'irradiation qui dépassent souvent 5 Gy par fraction, avec une chute de dose brutale pour épargner les organes à risque environnants. Dans leurs travaux, Santin *et al* en 1998 (73) ont prouvé qu'une irradiation locale à fortes doses dites ablatives (15 à 20 Gy) permettait de stimuler de manière plus importante le relargage d'antigènes tumoraux via une mort cellulaire immunogénique et serait donc plus apte à stimuler le système immunitaire. En augmentant ainsi le pool intracellulaire de peptides disponibles, il existe une présentation accrue des antigènes tumoraux aux cellules T via le

CMH. C'est également le cas de Morisada *et al* (74), pour qui l'hypo-fractionnement serait plus immunogène que le fractionnement normal qui lui entraîne une lymphopénie et peut être ainsi apporter une part d'immunodépression. C'est également ce qui est retrouvé dans l'essai MDACC (42), où une analyse exploratoire a révélé que lorsque les patients étaient stratifiés par fractionnement, les taux de réponse hors champ étaient de 38 % pour la SBRT contre 10 % pour la radiothérapie traditionnelle ( $p= 0,11$ ) avec des durées médianes de SSP correspondantes de 20,8 et 6,8 mois ( $p= 0,03$ ). Cependant, les travaux de Chandra *et al.* (75), étudiant l'association de radiothérapie et de ipilimumab rétrospectivement chez des patients atteints de mélanome, montraient une meilleure efficacité systémique lorsque la dose par fraction était inférieure ou égale à 3 Gy. C'est également l'idée d'autres auteurs, tels que Dewan *et al.* (76), ainsi que Vanpouille-Box *et al.* (77), pour qui il n'est pas nécessaire d'utiliser des doses uniques ablatives pour entraîner une activation du système immunitaire et induire un effet abscopal. En effet, la réalisation d'un hypo-fractionnement modéré de 3 fois 8 Gy était supérieure à une dose unique de 20 Gy. Enfin, l'accélération du traitement permettrait de réduire la quantité de sang passant dans le faisceau et donc de réduire la suppression des lymphocytes T (78). En effet, des GTV plus grands seraient corrélés à des nadirs de lymphocytes plus faibles, indépendamment de la réception d'une chimiothérapie concomitante (79). Or, la lymphopénie est corrélée à une moins bonne survie dans le CBNPC (80), donc l'irradiation des lymphocytes T circulants et des ganglions serait corrélée à une moins bonne réponse à l'immunothérapie (80). Dans l'essai MDACC (42), la réduction moyenne des numérations lymphocytaires était de 19 % dans le groupe SBRT et de 47 % dans le groupe radiothérapie conventionnelle ( $p= 0,003$ ). Dans les stades IV, la question se pose sur la détermination du nombre de sites à irradier pour limiter au maximum l'irradiation des lymphocytes T, mais aussi le choix du site. Dans notre étude, en analyse univariée, l'oligoprogression pulmonaire était un facteur protecteur de survie sans progression sous

nivolumab (PFS2 et PFS3). Il s'agit donc de patients qui présenteraient une oligoprogression plus tardive (PFS2) ainsi qu'une réponse plus longue sous nivolumab à la suite de la radiothérapie. Ceci est en accord avec une étude de phase II (81) dans laquelle l'irradiation stéréotaxique de métastases pulmonaires a présenté le taux le plus élevé de bénéfice clinique du volume tumoral non irradié, soit 42 % (contre 14% pour les métastases hépatiques) avec un avantage lors de l'administration séquentielle. On pourrait envisager dans les stades localisés que l'omission du CTV, la réduction du PTV et l'absence d'irradiation élective des ganglions seraient des choix judicieux (82). D'une manière générale, l'épargne des organes à risque tels que les ganglions non atteints, les vertèbres thoraciques, la rate, le cœur, le poumon et les gros vaisseaux permettrait de limiter ce risque (82).

Les biais de notre étude sont liés à son caractère rétrospectif et uni-centrique avec un effectif réduit. Cependant, notre population reste comparable à celle de la cohorte contrôle. En effet nous avons remarqué une homogénéité des critères de répartition. De plus, nous retrouvons une PFS1 médiane sans différence statistiquement significative dans les 2 cohortes. Le performance status quant à lui, en début de première ligne de traitement et au début du nivolumab reste similaire dans les deux groupes avec notamment un taux de score à 1 qui reste majoritaire et stable. Ceci laisse à penser que les patients présentaient un état général satisfaisant avant de débiter l'immunothérapie dans les deux cohortes. À noter que les métastases cérébrales au diagnostic étaient significativement plus nombreuses dans le groupe contrôle. Celles-ci ont dans l'ensemble été traitées par une radiothérapie in toto. Cette différence n'interfère pas avec la PFS1 qui reste comparable dans les deux cohortes. Nous observons ensuite que lors de l'initiation du nivolumab cette différence n'est plus présente et s'équilibre entre les deux groupes, ce qui nous conforte dans l'idée d'une population homogène sous immunothérapie. De plus, en analyse univariée, les métastases cérébrales n'influençaient pas la PFS3. Enfin, il aurait été intéressant d'évaluer l'influence du statut PDL1 sur la survie sans progression, ce qui n'a pas été réalisable compte tenu de données manquantes.

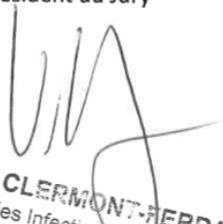
## CONCLUSION :

Notre étude a montré que l'association du nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne à la radiothérapie focale de manière concomitante serait un facteur de bon pronostic pour les CBNPC de stade IV en progression oligo-métastatique avec un taux de survie sans progression de 51% à 6 mois de la radiothérapie. De plus, la radiothérapie stéréotaxique semble offrir un avantage en termes de survie globale. Cependant l'utilisation du nivolumab devient moins fréquente avec l'émergence du pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne quel que soit le statut PDL-1. De nombreuses études évaluant cette association sont en cours mais il s'agit majoritairement d'études de phase I ou II qui ne permettent pas encore d'extrapolation en pratique clinique. Des études de phase III sont nécessaires afin de confirmer ces résultats. C'est le cas de l'essai NIRVANA LUNG (43) qui est en cours.

Clermont-Ferrand, le 21/09/2021  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 9.09.2021  
Le Président du Jury

  
CHU CLERMONT-FERRAND  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Pr Olivier LESENS  
RPPS 10002459690

## **Bibliographie :**

- (1) INCA – Épidémiologie des cancers
- (2) Tumeurs du poumon, primitives ou secondaires. Collège des enseignants de pneumologie. 2021
- (3) Antonia S, Villegas A, Daniel D, Durvalumab after chemoradiotherapy I stage III non small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377:1919-1929
- (4) Brahmer J, Karen L, Reckamp, Baas P et al. nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2015;373(2):123-35.
- (5) Herbst S, Baas P, Dong Wan K et al. pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010). *The Lancet*. 19 dec 2015;387(10027):1540-1550.
- (6) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Andrew G et al. pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-1833
- (7) Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 avril 2018;378:2078-92
- (8) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379: 2040–2051
- (9) Gadgeel S, Rodriguez Abreu D, Speranza G et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 10 mai 2020;38(14):1505-1517
- (10) Daniel S, Chen, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The cancer immunology cycle. *Immunity Review*. 25 juil 2013;39:1-10
- (11) Robert J, Walsh, Ross A, Soo. Resistance to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: biomarkers and therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 7 mars 2020;12:1-22
- (12) Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo J, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*. 9 fev 2017;168(4):707-23
- (13) Anagnostou V, Smith K, Forde P et al. Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*. 7 mars 2017;7(3):264-76
- (14) Pereira C, Pros E, Moro M et al. Genomic profiling of patient-derived xenografts for lung cancer identifies B2M inactivation impairing immunorecognition. *Clin Cancer Res*. 15 juin 2017;23:3203-13
- (15) Gettinger S, Choi J, Hastings K et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 7 dec 2017;7:1420-35
- (16) Jess M, Zaretsky JM, Garcia-Diaz A et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 1 sept 2016;375:819-29.
- (17) Liliang X, Yuanyong L, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncologist*. 1 fev 2019, 24(suppl 1):S31-S41
- (18) Koyama S, Akbay E, Li Y et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*. 17 fev 2016;7:10501.
- (19) Metro G, Addeo A, Signorelli D et al. Outcomes from salvage chemotherapy or pembrolizumab beyond progression with or without local ablative therapies for advanced non-small cell lung cancers with PD-L1  $\geq 50\%$  who progress on first-line immunotherapy: real-world data from a European cohort. *J Thor Dis* 2019;11(12):4972-81
- (20) Gettinger SN, Wurtz A, Goldberg SB et al. Clinical features and management of acquired resistance to PD-1 axis inhibitors in 26 patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 22 mars 2018;13(6):831-9

- (21) Byun JW, Lee HS, Song SU et al. Combined Treatment of Murine Fibrosarcoma with Chemotherapy (Paclitaxel), Radiotherapy, and Intratumoral Injection of Dendritic Cells. *Annals of dermatology*. 17 fev 2014;26(1):53-60
- (22) Mole RH. Whole body irradiation—radiobiology or medicine? *Br J Radiol*. 1 mai 1953; 26(305):234–41.
- (23) Merle P, Morvan D, Madelmont JC et al. CENU treatment induced bystander effects wich are effective on parental and non-parental tuors and have a phospholipid metabolism proton NMR spectroscopy signature. *Int J Oncol*. 1 sept 2006;29(3):637-42
- (24) Harbaoui S, Pene F, Labidi M et al. L'effet systémique de la radiothérapie. *La lettre du cancérologue*. 1 er novembre 215 ;114(10) :521-525
- (25) Nesseler JP, Peiffert D, Vogin G, Nickers P. Cancer, radiothérapie et système immunitaire. *Cancer Radioth*. 1 juin 2017 ;21(4):307-315
- (26) Siva S, MacManus MP, Martin FR et al. Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett*. 1 janv 2015;356(1):82-90
- (27) Ngawa W, Demaria S, Schoenfeld JD, Hesser J. *Nat Rev Cancer*. 16 fev 2018;18(5): 313-22
- (28) Levy A, Chargari C, Marabelle A et al. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *European Journal of Cancer*, 1 juil 2016;62:36-45
- (29) Dovedi SJ, Adlard AL, Eleanor J et al. Acquired Resistance to Fractionated Radiotherapy Can Be Overcome by Concurrent PD-L1 Blockade. *Cancer Res*. 1 oct 2014;74(19):5458-68
- (30) Haymaker CL, DaeWon K, Uemura M et al. Metastatic Melanoma Patient Had a Complete Response with Clonal Expansion after Whole Brain Radiation and PD-1 Blockade. *Cancer Immunol Res*. 6 janv 2017;5(2):100-105
- (31) Gerber DE, Urbanic JJ, Langer C et al. Treatment Design and Rationale for a Randomized Trial of Cisplatin and Etoposide Plus Thoracic Radiotherapy Followed By nivolumab/Placebo For Locally Advanced NSCLC (RTOG 3505). *Clin Lung Cancer*. 1 mai 2017;18(3):333-339
- (32) Peters S, Filip E, Dafni U et al. Safety Evaluation of nivolumab Added Concurrently to Radiotherapy in a Standard First Line Chemo-Radiotherapy Regimen in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer-The ETOP NICOLAS Trial. *Lung Cancer*. 1 juil 2019;133:83-87
- (33) Altorki NK, McGraw TE, Borczuk AC et al. Neoadjuvant durvalumab with or without SBRT in clinical stage I, II and IIIA non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 1 juin 2021;22(6):824-835
- (34) pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer (NCT03217071)
- (35) Radiothérapie ablative stéréotaxique en association avec le nivolumab pour le cancer du poumon non à petites cellules opérable au stade précoce : une étude de phase 2 (NCT04271384)
- (36) ISABR Study: Phase I/II Study of Stereotactic Body Radiotherapy (NCT03148327)
- (37) Stereotactic Body Radiation Therapy With or Without nivolumab in Treating Patients With Stage I-IIA or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NCT03110978)
- (38) Durvalumab vs Placebo With Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer Patients (PACIFIC-4) (NCT03833154)
- (39) Bozorgmehr F, Hommertgen A, Krisam J et al. nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced NSCLC (FORCE). *BMC Cancer*. 8 nov 2019;19(1):1074
- (40) Combining Radiosurgery and nivolumab in the Treatment of Brain Metastases (NCT02978404)
- (41) Theelen W, Peulen H, Lalezari F et al. Effect of pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 sept 2019;5(9):1276-1282

- (42) Welsh J, Menon H, Chen D et al. pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 1 oct 2020;8(2):e001001
- (43) PD-1 Inhibitors and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NIRVANA-LUNG) (NCT03774732)
- (44) Postow AM, Callahan MK, Barker CA et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N Engl J Med*. 8 mars 2012;366:925-931
- (45) Yuan Z, Fromm A, Ahmed KA, Grass GD, Yang GQ, Oliver DE, et al. Radiotherapy rescue of a nivolumab-refractory immune response in a patient with PD-L1-negative metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol*. 10 mai 2017;12:e135–6.
- (46) Komatsu T, Nakamura K, Kawase A. Abscopal effect of nivolumab in a patient with primary lung cancer. *J Thorac Oncol*. 4 mai 2017;12:e143–4.
- (47) Darrason M, Fallet V. Impact de La Radiothérapie Sur l’efficacité de l’immunothérapie. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2020 ;12(1)2018
- (48) Shaverdian N, Lisberg A, Bornazyan K et al. Previous Radiotherapy and the Clinical Activity and Toxicity of pembrolizumab in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer, *The Lancet Oncology*. 24 mai 2017;18(7)895-903
- (49) Chen D, Verma V, Hobbs PB et al. pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet*. 01 mai 2021;9(5)467-475
- (50) Baum JM, Mick R, Ciunci C et al. pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non small cell lung cancer, a phase 2 trial. *JAMA Oncol*. 1 sept 2019;5(9):1283-90
- (51) Griffioen GHMJ, Toguri D, Dahele M, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non–small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*. 2013;82(1):95-102
- (52) Garassini MC, Mazieres J, Reck et al. Early safety assessment of durvalumab after sCRT in patients with stage III, unresectable NSCLC (PACIFIC-6). *Locally advanced NSCLC*. 1 avril 2021;16(4):S737
- (53) Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK et al. Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *Cancer*. 1 oct 2020;126(19):4353-4361
- (54) Ross HJ, Kozono DE, Urbanic JJ et al. AFT-16: Phase II trial of neoadjuvant and adjuvant atezolizumab and chemoradiation (CRT) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 1 juin 2018;36
- (55) Trial of pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799 MK-3475-799) (NCT03631784)
- (56) Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN 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):344-351
- (57) Naidoo J, Wang X, Woo KM, Lyriboz T et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 1 mars 2017;35(7):709-717
- (58) Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK et al. Comparison of Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*. 15 janv 2018;124(2):271-277
- (59) Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non- small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 1 dec 2013;1(6):365–72
- (60) Tang C, Welsh JW, de Groot P, Massarelli E, Chang JY, Hess KR, et al. Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: phase I results and

- immunologic correlates from peripheral T cells. *Clin Cancer Res.* 15 mars 2017;23(6): 1388–96
- (61) Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043). *Lancet Oncol.* 1 juin 2014;15(7):700-12
- (62) Jabbour SK, Bernan AT, Decker RH et al. pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 juin 2020;6(6):848-855
- (63) Hwang LW, Niemierko A, Hwang KL et al. Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Thoracic Radiotherapy. *JAMA Oncol.* 1 fev 2018;4(2):253-255
- (64) Li W et Yu H. Separating or combining immune checkpoint inhibitors and radiotherapy in the treatment of NSCLC brain metastases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 7 dec 2019;146:137–152
- (65) Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D et al. Prior Radiotherapy Does Not Predict nivolumab Response in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Oncol.* 1 juin 2017 ;28(6) :1402
- (66) Demaria S, Kawashima N, Yang AM et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 12 janv 2005;11(2):728-34
- (67) Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach ? *Nat Rev Clin Oncol.* 1 aout 2016;13(8):51624
- (68) Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G et al. Acquired resistance to fractionated radio-therapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 1 oct 2014;74(19):5458-68
- (69) Victor CTS, Rech AJ, Maity A et al. Radiation and Dual Checkpoint Blockade Activates Non-Redundant Immune Mechanisms in Cancer. *Nature.* 16 avril 2016;520(7547):373-7
- (70) Slovin SF, Higano CS, Hamid O et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol.* 1 juil 2013;24(7):1813-1821
- (71) Lee Y, Auh SL, Wang Y et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells. *Blood.* 16 jul 2009;114(3):589-95
- (72) Filatenkov A, Baker J, Mueller AMS et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clin Cancer Res.* 1 aout 2015. *Clin Cancer Res*; 21(16); 3727–39
- (73) Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A et al. Radiation-Enhanced Expression of E6/E7 Transforming Oncogenes of Human Papillomavirus-16 in Human Cervical Carcinoma. 1 dec 1998;83(11):2346-52
- (74) Morisada M, Clavijo P, Moore E et al. PD-1 blockade reverses adaptive immune resistance induced by high-dose hypofractionated but not low-dose daily fractionated radiation. *Onco Immunol.* 27 nov 2017;7(23)e1395996
- (75) Chandra RA, White TJ, Balboni TA, Alexander BM et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. 28 mai 2015;4(11):e1046028
- (76) Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N et al. Fractionated but not single dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. 1 sept 2009;15(17):5379-88
- (77) Vanpouille-Box C, Diamond JM, Pilonis KA et al. TGFβ is a master regulator of radiation therapy-induced anti-tumor immunity. 1 juin 2015;75(11):2232-42
- (78) Tang C, Liao Z, Gomez D et al. Lymphopenia Association With Gross Tumor Volume and Lung V5 and Its Effects on Non-Small Cell Lung Cancer Patient Outcomes. *Science Direct.* 1 aout 2014;89(5):1084-1091
- (79) Guo T, Zou L, Ni J et al. Radiotherapy for unresectable locally advanced non small cell lung cancer: a narrative review of the current landscape and future

- prospects in the era of immunotherapy. *Transl lung Kc Res.* 1 oct 2020;9(5):2097-2112
- (80) Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH et al. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 mars 2018;123:42-51
- (81) Welsh JW Tang C, Groot P et al. Phase II Trial of Ipilimumab with Stereotactic Radiation Therapy for Metastatic Disease: Outcomes, Toxicities, and Low-Dose Radiation-Related Abscopal Responses. *Cancer Immunol Res.* 1 dec 2019.7(12):1903-1909
- (82) Deutsh E, Chargari C, Levy A, Paoletti X, Soria JC, Massard C et al. Methodological development of combination drug and radiotherapy in basic and clinical research. *Clin Cancer Res.* 14 mai 2020;26:4723-36

**(Conseil national de l'ordre des médecins)**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## RESUME

### **Objectif :**

Le pronostic des cancers bronchique non à petites cellules (CBNPC) s'est beaucoup amélioré depuis l'émergence de l'immunothérapie. Cependant, les résistances secondaires à l'immunothérapie et notamment les oligoprogessions sont fréquentes. À la suite d'une radiothérapie, l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est régulée à la hausse. Ainsi des stratégies de traitement local en association à l'immunothérapie sont à l'étude devant un potentiel effet synergique. La SSP médiane sous immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne obtenue dans les études princeps est de 3,5 mois pour le nivolumab (avec un taux de SSP à 1 an de 21%) et de 4 mois pour le pembrolizumab. Le but de notre étude était d'évaluer l'impact sur la survie sans progression de l'association d'une radiothérapie focale à l'immunothérapie en situation d'oligoprogession métastatique.

### **Méthodes :**

Nous avons établi une cohorte rétrospective continue monocentrique de patients identifiés à partir du logiciel chimiothérapie du CHU de Clermont-Ferrand entre 2015 et 2019 comprenant 29 patients. Il s'agit de patients suivis pour un CBNPC de stade IV sous nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne qui ont bénéficié d'une radiothérapie focale en lien avec une progression oligo-métastatique suivie d'une poursuite de cette même immunothérapie. Nous avons à notre disposition une cohorte comparable comprenant 44 patients sous nivolumab seul traités également au CHU de Clermont-Ferrand, constituant la cohorte contrôle. Le critère de jugement principal est la survie sans progression obtenue à la suite de la radiothérapie focale. Les critères de jugement secondaire sont la survie sans progression durant la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, durant le traitement par immunothérapie que ce soit en l'absence ou en présence de radiothérapie, la survie globale et la tolérance.

### **Résultats :**

La SSP médiane à la suite de radiothérapie focale (PSF3) est de 7 mois, IC 95% [4,01 à 12,9] avec un taux de SSP à 6 mois 51 %, IC 95% [0,31 à 0,67]. La SSP médiane sous nivolumab (PFS 2 + 3) est de 15,04 mois, IC 95% [8,64 à 27,13]. Elle est de 2,4 mois, IC 95% [1,8 à 16,5] en l'absence de radiothérapie avec une différence statistiquement significative, HR 1,8, IC 95% [1,03 à 3,03] ; p= 0,037. La survie globale médiane est de 34,3 mois, IC 95% [27,9 à NA] en présence de radiothérapie et de 21,9 mois, IC 95% [12,2 à NA] en l'absence de radiothérapie avec une différence non statistiquement significative, HR 1,55, IC 95% [0,81 à 2,9] ; p= 0,2. Il n'existait pas d'augmentation des toxicités en présence de radiothérapie.

### **Conclusion :**

Notre étude a montré que l'association du nivolumab en 2<sup>ème</sup> ligne de manière concomitante à la radiothérapie focale serait un facteur de bon pronostic pour les CBNPC de stade IV en progression oligo métastatique. Notre étude suggère également un avantage en termes de survie globale lorsqu'il s'agit d'une radiothérapie stéréotaxique. De nombreuses études de phase I et II sont en accord avec nos résultats mais ceux-ci méritent d'être confirmés par des études de phase III. C'est le cas de l'essai NIRVANA LUNG.

**Mots-clés (MESH termes) :** Cancer bronchique non à petite cellule, stade IV, immunothérapie, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, 2<sup>ème</sup> ligne, résistance acquise, oligo-métastatique, radiothérapie.