

RADIOTHÉRAPIE ET IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE SARCOME

Clémentine DAUGAN, Interne en oncologie CHU Besançon



Plan

- Introduction
- Rationnel de l'Immunothérapie dans le sarcome
- Rationnel de l'association radiothérapie et immunothérapie
- Principaux essais thérapeutiques en cours
- Tolérance de l'association radiothérapie/ immunothérapie
- Conclusions

Introduction, à propos des sarcomes

- Groupe **hétérogène** > 100 sous types
- Maladies **rares** <1% des cancer de l'adulte
- Stratégie locorégionale privilégiée pour les tumeurs localisés (RXT/chirurgie)
- **Maladie métastatique fréquente** (25-50% selon sous type), avec **arsenal thérapeutique limité**

=> Nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques

RATIONNEL IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE SARCOME

Rappel : Différentes formes d'immunothérapie

5 Types of Cancer Immunotherapy Treatments



Monoclonal Antibodies (MABS)

01

- Immune system can recognize cancer cells that it wasn't able to previously.
- Over 75 drugs approved to date.



Immune - Checkpoint Inhibitors

02

- Releases immune system's molecular brakes called "checkpoints".
- At least 6 drugs approved so far.



Cancer Vaccines

03

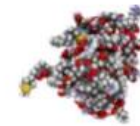
- Two types; Preventative and treatment.
- Possibly will use artificial intelligence for personalized medicine.



Adoptive Cell Transfer (ACT)

04

- Pretty new with only two drugs approved.
- Uses gene editing.



Cytokines

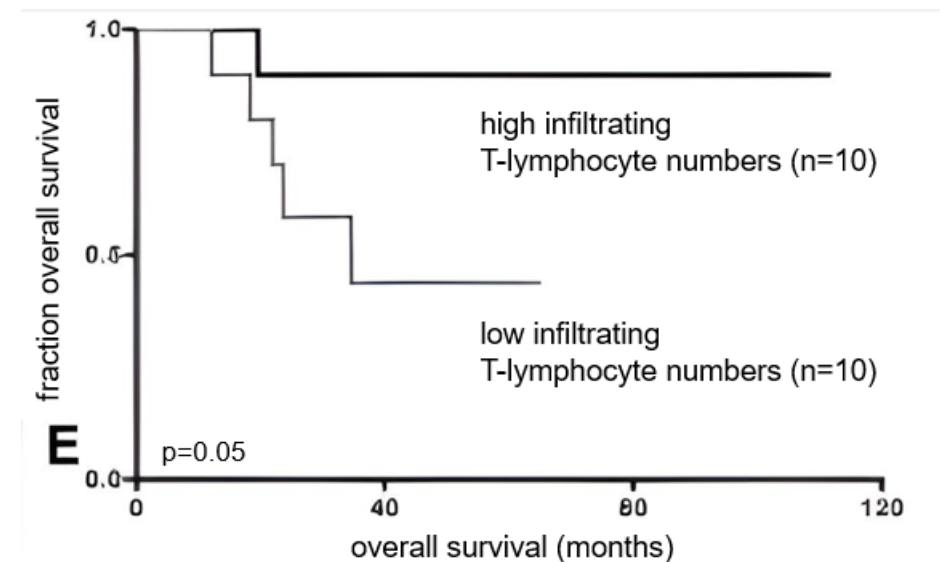
05

- Man made versions of some proteins that boost immune system.
- Kind of complicated stuff.

Relation système immunitaire/sarcomes : TILS

Présence de **TILS** (*Tumor infiltrating lymphocytes*) améliore résultats cliniques dans plusieurs sous-types :

- **Sarcome Ewing**, 20 patients traité par CT (étude EURO EWING) :
 - Forte infiltration lymphocytaire tumorale = facteur de meilleur pronostic
- *Mais aussi dans les GIST, angiosarcomes cutanés..*

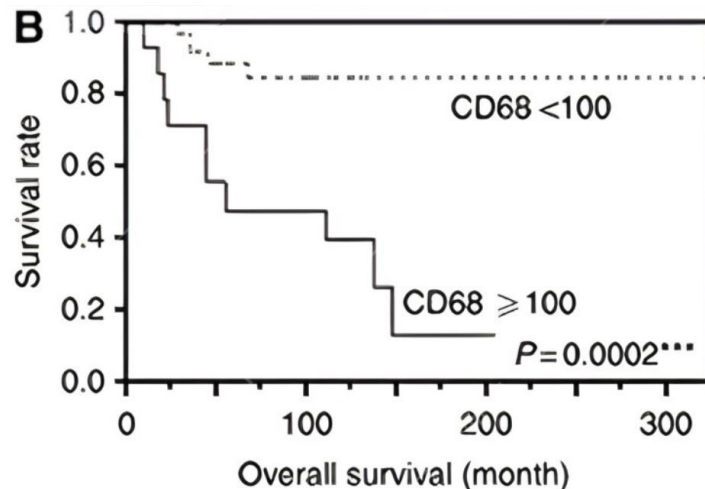


Berghuis D, Santos SJ, Baelde HJ, et al. Pro-inflammatory chemokine-chemokine receptor interactions within the Ewing sarcoma microenvironment determine CD8(+) T-lymphocyte infiltration and affect tumour progression. *J Pathol*. 2011

Relation système immunitaire/sarcomes : TAM

TAM (*Tumor associated macrophage*) avec différenciation tolérogène (M2) associé à un mauvais pronostic :

- 78 patients avec un liposarcome myxoïde :



=> Etudes en cours pour changer polarisation TAM M2 vers M1 et rétablir fonction antitumorale

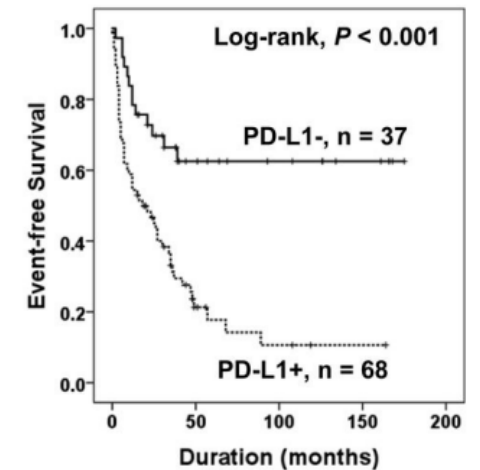
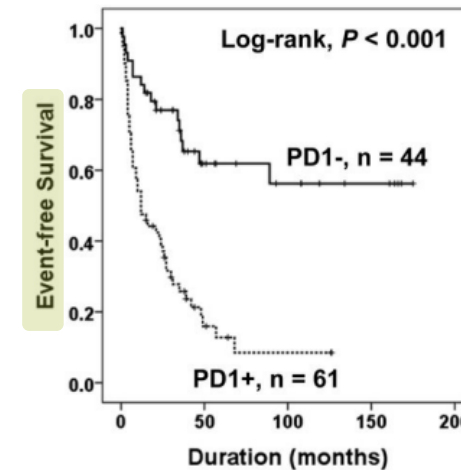
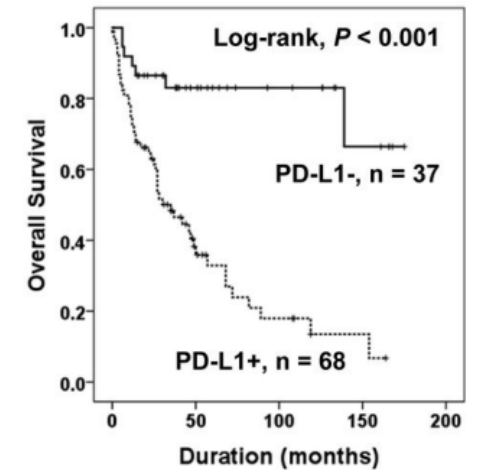
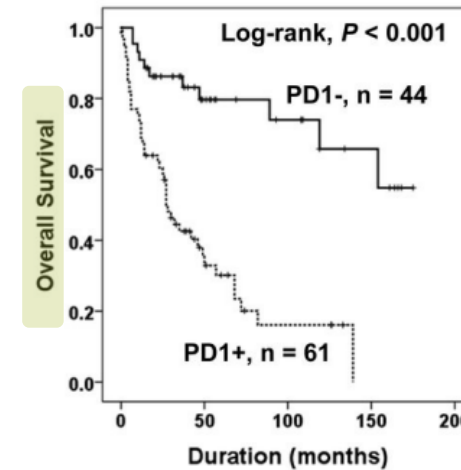
- Mais aussi dans le sarcome d'Ewing, leiomyosarcome ...

Nabeshima A, Matsumoto Y, Fukushi J, et al. Tumour-associated macrophages correlate with poor prognosis in myxoid liposarcoma and promote cell motility and invasion via the HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt pathways. *Br J Cancer*. 2015

Relation système immunitaire/sarcomes :

Voie PD1/PDL1

- Surexpression de la **voie PD 1/ PDL1** dans les sarcomes :
 - 105 patients, leiomyosarcome, synovialosarcome, sarcome pléomorphe indifférencié, et liposarcome myxoïde :
 - **65%** des TILs exprimaient PD-1 et **58%** d'expression tumorale de PD-L1
 - Expression PD-1 et PD-L1 associé **maladies plus avancées**, présence **métastases**, tumeurs plus **indifférenciées**.
 - PD-1 et PD-L1 sont des **facteurs pronostiques péjoratifs** indépendants en OS et PFS



Kim JR, Moon YJ, Kwon KS, et al. Tumor infiltrating PD1-positive lymphocytes and the expression of PD-L1 predict poor prognosis of soft tissue sarcomas. *PLoS One*. 2013

RATIONNEL RADIOTHÉRAPIE ET IMMUNOTHÉRAPIE

Effet de la radiothérapie l'immunité intra-tumorale

Effet antitumoral :

- Augmente expression du CMH et la présentation d'antigène tumoraux
- Active cellules présentatrices d'antigène
- Augmente expression cytokines pro-inflammatoires
- Augmente infiltration tumorale de cellule immunitaire

Effet immunosupresseur :

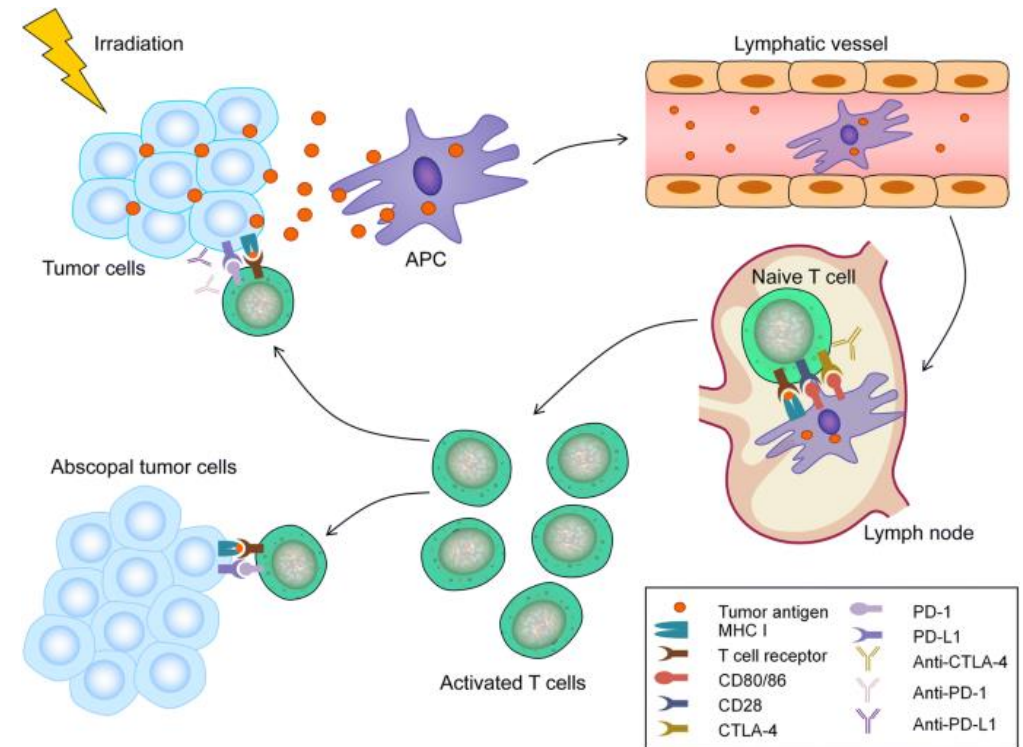
- Augmente expression PDL1
- Inactive lymphocytes NK
- Augmente recrutement LT reg
- Augmente sécrétion TGF-B
- Polarisation tolérogène (M2) des TAM

Balance de l'immunomodulation dépend dose/fraction

Effet de la radiothérapie sur l'immunomodulation à distance

Effet abscopal : effet provoqué par l'irradiation sur les tissus éloignés du site irradié

- Effet rare en pratique
- Dose totale et fractionnement semble déterminant (*données divergentes*)
- Possiblement induit par ajout d'une immunothérapie (*bonne séquence à définir*)
- Manque de donnée sur les facteurs prédictifs



Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, Deweese TL. Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2015 May;29(5):331-40. PMID: 25979541.

PRINCIPAUX ESSAIS CLINIQUES EN COURS

Sarcome localisé :

Essai SU2C-SARCO32 : A Randomized Trial of Pembrolizumab & Radiotherapy Versus Radiotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcoma of the Extremity (NCT03092323)

- Essai de phase II, prospectif, multicentrique, en ouvert
- Schéma : Bras témoin : RXT néoadjuvante
Bras expérimental : RXT + Pembrolizumab néoadjuvant + pembrolizumab adjuvant
- Patients éligibles : liposarcome/sarcome pléomorphe indifférencié, localisé, des membres, à haut risque de récurrence
- Objectif principal : DFS

Sarcome oligometastatique :

Etude STEREOSARC : Atezolizumab concomitante à l'irradiation stéréotaxique à haute dose (SBRT) versus SBRT seule chez les patients atteints de sarcome oligométastatique (NCT03548428)

- Essai de phase II, prospectif, multicentrique, randomisée 2:1, ouvert
- Schéma : Bras témoin : **SBRT** (3-5 fraction 1-3semaines) seule
Bras expérimental : **SBRT** + **Atezolizumab** concomitant
- Patients éligibles : leiomyosarcome/liposarcome/sarcomes indifférentiés **oligométastatique**
- Objectif principal : PFS

Sarcome en récurrence métastatique :

Essai PROMIS : Ostéosarcome pulmonaire résécable traité par métastasectomie et immunothérapie préopératoire et radiothérapie corporelle stéréotaxique (NCT06114225)

- Essai phase II, prospectif, mono bras
- Schéma : **Immunothérapie** + **SBRT** en préopératoire
- Patients éligibles : Récurrence pulmonaire résécable d'un ostéosarcome
- Objectif principal : PFS à 12mois

Sarcome métastatique :

Essai AGADIR Atezolizumab Combined With BDB001 And Immunogenic Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors (NCT03915678)

- Essai clinique de phase II, multicentrique, prospectif, en ouvert, de type « basket », mono bras
- Schéma : BDB001 (anti TLR7-8) + Atezolizumab/3semaines + RXT stéréotaxique
- Patients éligibles : sarcome tissu mou (+pancreas, viro-induite, CBNPC, vessie, sein 3N)
- Objectif principal : taux PFS à 6mois
- => **Arrêt du bras sarcome pour inefficacité**

FAISABILITÉ- TOLÉRANCE

Profil de tolérance

Effets indésirables liés à la radiothérapie externe :

- Dû aux **dommages sur l'ADN** des tissus sains
- Lié à la dose, volume irradié, tissu dépendant
- En parti prédictible

Effets indésirables liés à l'Immunothérapie :

- Dû à l'**activation du système immunitaire** dans les tissus sains
- Large spectre d'EI **auto-immun** (*dysthyroïdie, hépatite, colite ect..*)
- Peu prédictible
- Parfois retardé >1ans

Tolérance association RXT + Immunothérapie

- Etudes de tolérance dans le cancer poumon, pelvis, ORL et cérébrale principalement
- **Profil de tolérance acceptable** sans augmentation majeur du risque d'EI (*excepté peut être une augmentation du risque de nécrose cérébrale*)
- Stratégie récente, **pas de donnée sur les effets retardés** car peu d'étude > 5ans de suivi
- Essais cliniques en cours pour évaluer tolérance dans les sarcomes

Conclusion

- Radiothérapie peut augmenter l'effet systémique de l'immunothérapie
- Immunothérapie peut augmenter la réponse tumorale locale de la lésion irradiée
- Profil de tolérance acceptable de l'association

- Nombreux essais en cours pour évaluer tolérance et efficacité
- Pas d'application en pratique courante actuellement dans les sarcomes