

PEUT-ON CONSIDÉRER QUE LA RADIOTHÉRAPIE AGIT EN DEHORS DU SITE IRRADIÉ ?

L'EFFET ABSCOPAL

PLEYERS C (1), PIRET P (2), RORIVE A (3), COUCKE PA (4)

RÉSUMÉ : La radiothérapie, connue pour son action sur le contrôle tumoral local, est également capable d'induire des effets immuno-modulateurs systémiques. L'effet abscopal (du latin *ab scopus* qui signifie «à distance de la cible») décrit la régression tumorale observée à distance de la zone d'irradiation. L'exploitation thérapeutique de celui-ci comme traitement des cancers disséminés est un domaine de recherche en plein essor. Actuellement, les modalités thérapeutiques optimales visant à obtenir cet effet demeurent inconnues.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie - Effet abscopal - Immunité anti-tumorale - Inhibiteurs des «points de contrôle»

COULD WE CONSIDER THAT RADIOTHERAPY IS EFFECTIVE OUTSIDE THE IRRADIATION AREA ? THE ABSCOPAL EFFECT

SUMMARY : Radiotherapy is known for its action on local tumoral control. However, it is also able to induce immuno-modulatory effects at a systemic level. The abscopal effect (from latin *ab scopus* which means «away from the target») is an illustration of this phenomenon. It is defined as a tumor regression observed outside and at a distance of the irradiation fields. The potential application of this effect of treatment in disseminated cancers is a fast-growing field of research. The optimal therapeutic strategy to achieve this effect remains unknown.

KEYWORDS : Radiotherapy - Abscopal effect - Anti-tumoral immunity - Checkpoint inhibitors

INTRODUCTION

La radiothérapie est un des piliers de la prise en charge thérapeutique oncologique. On estime que plus d'un patient sur deux bénéficie de la radiothérapie au cours de sa maladie néoplasique (1). Jusqu'à présent, elle a été exclusivement utilisée comme traitement antiprolifératif et cytotoxique local. On assiste aujourd'hui à un changement de paradigme. De plus en plus d'éléments démontrent que les bénéfices thérapeutiques liés à la radiothérapie ne sont pas limités au seul volume irradié. La radiothérapie est à même de générer des réponses immunitaires spécifiques entraînant une action anti-tumorale systémique.

Dans cet article, nous nous intéressons aux effets immunomodulateurs de la radiothérapie, à l'effet abscopal et à ses potentielles implications thérapeutiques dans la prise en charge des néoplasies métastatiques.

DISCUSSION

L'effet abscopal (abscopal venant du latin «*ab scopus*» qui signifie «loin de la cible»), originel-

lement décrit par R.H. Mole en 1953, définit les régressions tumorales observées à distance du champ d'irradiation (2). Si de nombreuses investigations ont été menées pour tenter d'expliquer ce phénomène, diverses études indiquent que le système immunitaire en est un déterminant majeur (3).

Pour mieux comprendre l'interaction entre la radiothérapie et la réponse immunitaire, il y a lieu de détailler le concept d'immuno-édition, les effets immuno-modulateurs liés aux radiations ionisantes, les principes de base de l'immunothérapie et le rationnel pour utiliser un traitement combinant radiothérapie et immunothérapie.

1. L'IMMUNO-ÉDITION

Au cours de leur évolution, les cellules tumorales subissent un processus oncogénique appelé «immuno-édition». Ce processus se déroule en trois phases successives : l'élimination, l'équilibre et l'échappement. La phase d'élimination est la phase au cours de laquelle les cellules tumorales sont reconnues et immédiatement éliminées par l'action du système immunitaire inné et adaptatif. Cependant, il est possible que certaines cellules survivent en développant un moyen d'échapper à cette action cytotoxique. Un état d'équilibre s'installe alors entre l'émergence de cellules à immunogénicité réduite et l'élimination des autres cellules tumorales. Finalement, les cellules ayant acquis les mutations leur permettant d'échapper au système immunitaire anti-tumoral sont sélectionnées et vont croître progressivement jusqu'à

(1) Assistante clinique, (2) Chef de Clinique, (4) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
(3) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

donner une masse tumorale cliniquement apparente (4-6).

Pour se développer, la tumeur déploie de multiples mécanismes afin de se constituer un environnement immunosuppresseur, localement, mais aussi sur le plan systémique : production de cytokines immunosuppressives, recrutement dans la tumeur de cellules immunorégulatrices, régulation négative de molécules antigéniques sur les cellules tumorales. On décrit, par exemple, une diminution d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I à la surface des cellules tumorales. L'absence de ce marqueur de reconnaissance sur les cellules néoplasiques leur permet d'échapper à la surveillance immunologique par les cellules T cytotoxiques et facilite ainsi la progression tumorale (3, 5).

Cet environnement immunosuppresseur élaboré par la tumeur rend plus difficile l'activation du système immunitaire pour éliminer les cellules néoplasiques, ce qui constitue un réel obstacle au bon fonctionnement de certains traitements anticancéreux.

2. MODULER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE EN UTILISANT LA RADIOTHÉRAPIE

Les cellules soumises aux radiations ionisantes subissent des dommages au niveau

de leur ADN et peuvent ainsi mourir. Il existe différents mécanismes de mort cellulaire : la nécrose, l'apoptose, la catastrophe mitotique, la sénescence et l'autophagie. En plus de celles-ci, une forme particulière appelée mort cellulaire immunogénique (ICD) a été identifiée (7).

La réponse anti-tumorale de l'hôte est considérablement influencée par la voie de mort cellulaire empruntée, chacune de ces voies ayant des potentiels immuno-modulateurs différents (8). Les types de mort cellulaire induits par la radiothérapie dépendent de multiples facteurs : type tumoral, microenvironnement, modalités d'irradiation... Actuellement, aucun consensus n'a pu être établi quant à la dose et au fractionnement requis *in vivo* pour causer une mort cellulaire immunogénique (9).

La mort cellulaire immunogénique se caractérise par l'expression de molécules immunostimulatrices (DAMPs : «Danger-Associated Molecular Patterns») qui favorisent la capture des cellules mourantes par les cellules dendritiques, la présentation croisée des antigènes tumoraux aux cellules T et, par conséquent, l'activation des cellules T antitumorales (10) (Figure 1).

D'autres molécules sont variablement surexprimées sous l'effet de la radiothérapie et peuvent contribuer à l'action des cellules immunitaires. On a, notamment, pu observer, dans

Figure 1. La radiothérapie induit la libération par les cellules tumorales de molécules immunostimulatrices (DAMP) qui stimulent l'activation des cellules dendritiques. Les antigènes tumoraux endocytés par les cellules dendritiques sont ensuite présentés aux cellules T

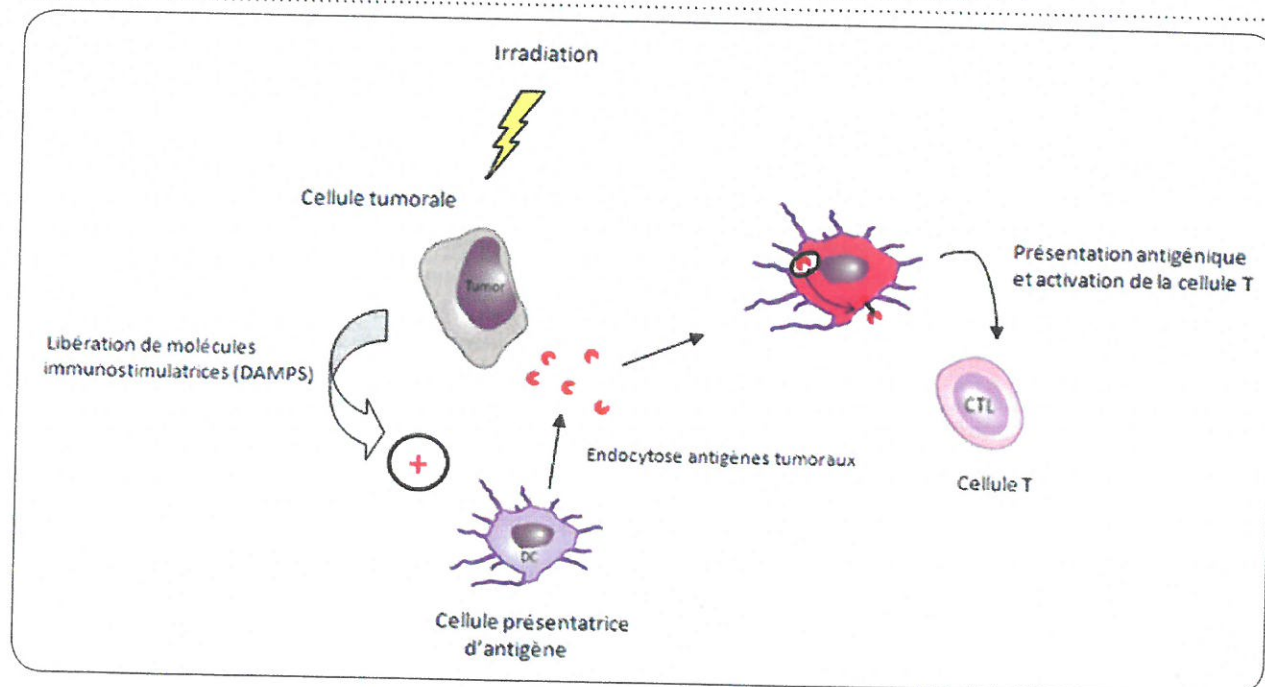
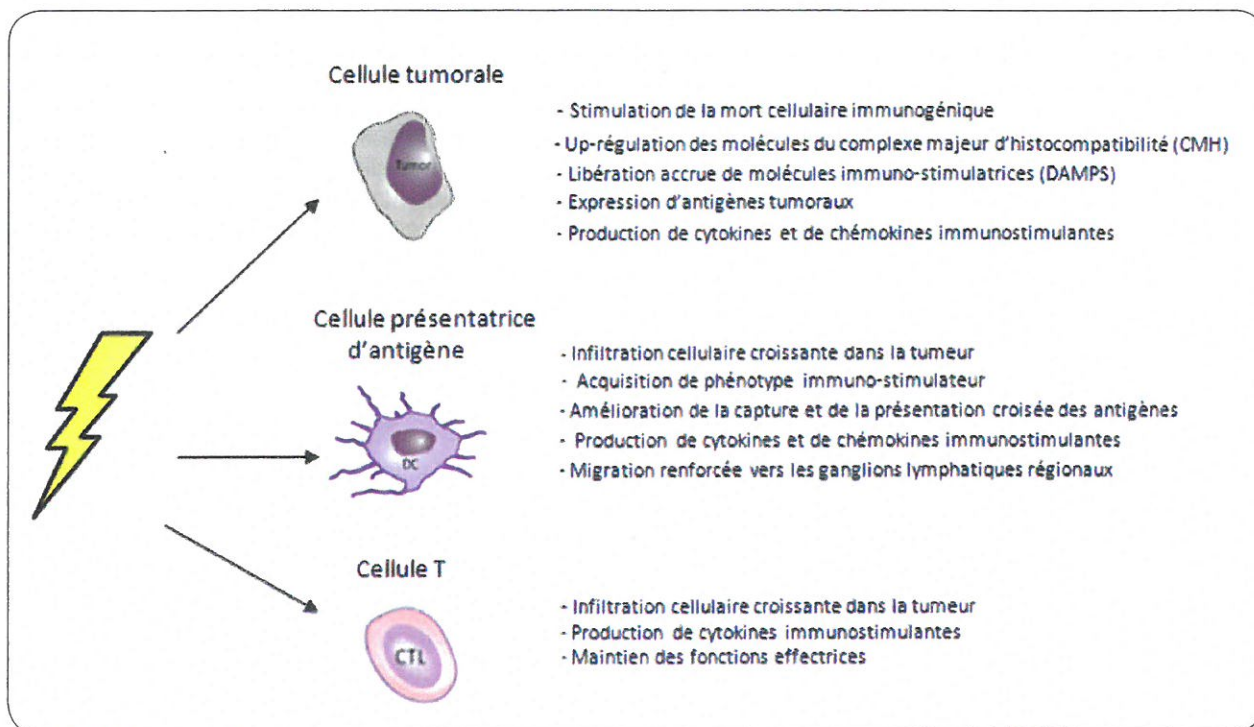


Figure 2. Action des radiations ionisantes sur les cellules tumorales et sur les composants du système immunitaire adaptatif et inné (cellules présentatrices d'antigènes et cellules T)



certaines conditions et dans certains cas de néoplasie comme le mélanome, une surexpression du complexe majeur d'histocompatibilité de type 1. Cette surexpression permet d'améliorer la présentation des antigènes tumoraux aux cellules effectrices, aboutissant à une meilleure élimination des cellules tumorales par les lymphocytes T cytotoxiques.

En plus d'influencer l'immunogénicité des cellules tumorales, la radiothérapie a également le pouvoir d'interagir directement avec des composants du système immunitaire adaptatif et inné (cellules présentatrices d'antigènes et cellules T) (8). Les diverses actions des radiations ionisantes qui, toutes ensemble, contribuent à une élimination plus efficace des antigènes tumoraux sont reprises dans la **Figure 2**.

L'irradiation induit la production par la tumeur et le stroma tumoral de chémokines et de cytokines (interféron, interleukines, TNF...), ayant une action locale et systémique. Les chémokines attirent les cellules T effectrices sur le site de la tumeur irradiée, certaines cytokines ont un effet immunostimulant tandis que d'autres ont plutôt une action immunosuppressive. Par exemple, le TGF- β , à faible concentration, crée une inflammation locale chronique qui inhibe la fonction des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules dendritiques. Par ce

mécanisme, le TGF- β favorise l'échappement tumoral aux mécanismes de destruction immunitaire (11). La radiothérapie a, donc, à la fois des effets immunostimulateurs et des effets immunosuppresseurs.

L'observation clinique qui démontre le mieux l'induction de l'immunité antitumorale par la radiothérapie est l'effet abscopal. La survenue de cet effet immuno-médié résulte de la balance entre ses effets pro-immunogènes et ses effets immunosuppresseurs (9, 12). L'impact de la radiothérapie est variable et influencé par de multiples facteurs décisifs : les caractéristiques de l'hôte (immunocompétence du sujet, terrain génétique, âge, comorbidités, ...), le type de tumeur et son microenvironnement tumoral (site tumoral, antigènes tumoraux, autres modulateurs immunitaires...), les modalités d'irradiation (dose et fractionnement, volume irradié) (13, 14). L'effet abscopal reste cependant peu fréquemment décrit (15). Cela peut refléter les obstacles existants à la réussite de l'immunisation par l'irradiation. Bien que ses effets pro-immunogènes prévalent sur ses effets immunosuppresseurs, la radiothérapie est, bien souvent, insuffisante pour déplacer l'équilibre du microenvironnement tumoral immunosuppresseur et induire, à elle seule, la survenue clinique d'un effet abscopal.

Un moyen permettant de surmonter la tolérance immunitaire tumorale et potentialiser l'effet pro-immunogène de la radiothérapie serait de l'associer à l'immunothérapie. Les recherches réalisées au cours des dernières années ont, d'ailleurs, démontré que cette combinaison thérapeutique permettait de favoriser l'apparition de l'effet abscopal.

3. PRINCIPES GÉNÉRAUX DES IMMUNOMODULATEURS ACTUELS

Les modèles précliniques ont révélé que l'effet abscopal était dépendant de l'activation des cellules T et, notamment, des lymphocytes T CD8+ et CD4+ (16). Les chercheurs ont, alors, élaboré une stratégie visant à favoriser l'activation de ces cellules T pour augmenter la réponse immunitaire. Plusieurs principes d'immunothérapie ont été développés, parmi lesquels les inhibiteurs de «check-points» immunitaires.

Les points de contrôle («check-points») immunologiques jouent un rôle majeur dans l'échappement tumoral car ce sont de puissants régulateurs négatifs de l'activation des lymphocytes T CD8. Le CTLA4 (Cytotoxic-T Lymphocyte Antigen 4) et le complexe PD-1/PDL-1 (Programmed Death-1 et Programmed Death Ligand-1) sont des points de contrôles immunitaires qui suscitent un grand intérêt clinique.

Des anticorps dirigés contre ces points de contrôle ont été développés afin de bloquer les interactions inhibitrices au niveau des lymphocytes T CD8 et, ainsi, lever l'immunosuppression associée. L'ipilimumab (Yervoy®) est un anticorps monoclonal bloquant le CTLA-4, le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®) sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le PD-1. Ces agents immunomodulateurs ont fait leur preuve en pratique clinique et sont désormais approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de certains cancers, comme le mélanome métastatique et le cancer du poumon de stade avancé. Ils font aujourd'hui partie intégrante de notre arsenal thérapeutique routinier.

4. RATIONNEL DE TRAITEMENT COMBINÉ

Demaria et coll. ont étudié la combinaison d'une irradiation locale et du blocage de CTLA-4 dans un modèle préclinique de cancer du sein métastatique. Lorsque l'anti-CTLA-4 était utilisé seul, ni la croissance de la tumeur primaire, ni la dissémination métastatique n'étaient affectées.

Par contre, la combinaison avec le rayonnement local entraînait une réponse anti-tumorale immuno-médiée avec une régression, non seulement de la lésion irradiée, mais également des lésions secondaires à distance (métastases pulmonaires) (17). La synergie entre l'irradiation locale et l'anticorps anti-CTLA-4 a, ensuite, été confirmée dans divers autres modèles tumoraux, démontrant de remarquables effets abscopaux (18). Ces données suggèrent que la combinaison d'agents immunomodulateurs, tels que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, avec la radiothérapie serait une approche thérapeutique prometteuse, capable d'induire un effet abscopal efficace.

Toutefois, plusieurs points restent à éclaircir quant à la façon optimale d'exploiter les rayonnements ionisants en combinaison avec l'immunothérapie pour obtenir un effet abscopal significatif : la dose, le fractionnement, le site et le volume d'irradiation, le séquençage optimal entre la radiothérapie et les différents immunomodulateurs, la susceptibilité tumorale intrinsèque et extrinsèque, la tolérance des tissus sains. L'intérêt des scientifiques à ce sujet s'est grandement développé ces dernières années, de nombreuses études cliniques associant la radiothérapie à l'immunothérapie sont, d'ailleurs, en cours.

CONCLUSION

La mort cellulaire immunogénique faisant suite au traitement par radiothérapie induit la libération d'antigènes tumoraux et de molécules pro-inflammatoires qui agissent comme une vaccination anti-tumorale *in situ*. L'administration d'agents immunomodulateurs, tels que les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, permettrait de potentialiser l'effet pro-immunogène de la radiothérapie, de surmonter le microenvironnement tumoral immunosuppressif et, ainsi, de déclencher une réponse anti-tumorale immuno-médiée localement et à distance.

L'association de la radiothérapie et de l'immunothérapie semble être une combinaison prometteuse dans la prise en charge des néoplasies disséminées comme le mélanome métastatique. Toutefois, de nombreuses questions doivent encore être élucidées pour mieux comprendre les mécanismes d'interaction entre ces moyens thérapeutiques et tenter d'obtenir le plus haut niveau de synergie local et abscopal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Levy A, Chargari C, Marabelle A, et al.— Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *Eur J Cancer*, 2016, **62**, 36-45.
2. Mole RH.— Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol*, 1953, **26**, 234-241.
3. Formenti SC, Demaria S.— Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol*, 2009, **10**, 718-726.
4. Ryungsa K, Manabu E, Kazuaki T.— Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*, 2007, **121**, 1-14.
5. Deutsch E, Lévy A, Chargari C.— Radiothérapie et immunomodulation : mise au point sur les données expérimentales. *Cancer/Radiothérapie*, 2015, **19**, 515-518.
6. Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, et al.— Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Front Oncol*, 2014, **4**, 1-15.
7. Deloch L, Derer A, Hartmann J, et al.— Modern radiotherapy concepts and the impact of radiation on immune activation. *Front Oncol*, 2016, **6**, 1-7.
8. Lumniczky K, Sáfrány G.— The impact of radiation therapy on the antitumor immunity: Local effects and systemic consequences. *Cancer Letters*, 2015, **356**, 114-125.
9. Demaria S, Golden EB, Formenti SC.— Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA Oncol*, 2015, **1**, 1325-1332.
10. Demaria S., Bhardwaj N., Mc Bride W.H, et al.— Combining radiotherapy and immunotherapy : a revived partnership. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2005, **63**, 655-666.
11. Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA.— Transforming growth factor-beta and the immune response: implications for anticancer therapy. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**, 5262-5270.
12. Formenti SC, Demaria S.— Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst*, 2013, **105**, 256-265.
13. Suna R, Sbaib A, Ganemc G, et al.— Effets non ciblés (bystander, abscopal) de la radiothérapie externe : potentielles implications pour le clinicien ? *Cancer/Radiothérapie*, 2014, **18**, 770-778.
14. Grass GD, Niveditha K, Sungjune K.— The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer*, 2016, **40**, 10-24.
15. Reynders K, Illidge T, Siva S, et al.— The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*, 2015, **41**, 503-510.
16. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al.— Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **58**, 862-870.
17. 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*, 2005, **11**, 728-734.
18. 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. *Clin Cancer Res*, 2009, **15**, 5379-5388.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr PA Coucke, Service de Radiothérapie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : p.coucke@chu.ulg.ac.be