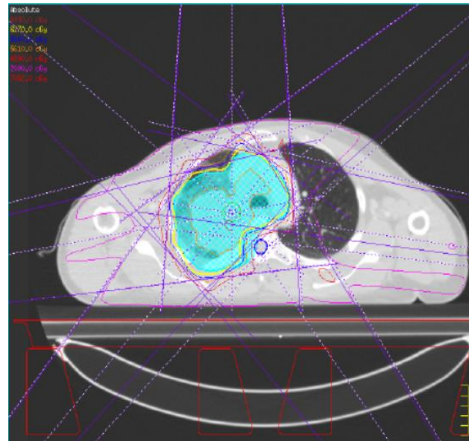




CBNPC localement avancés

Quelle RT en 2014?



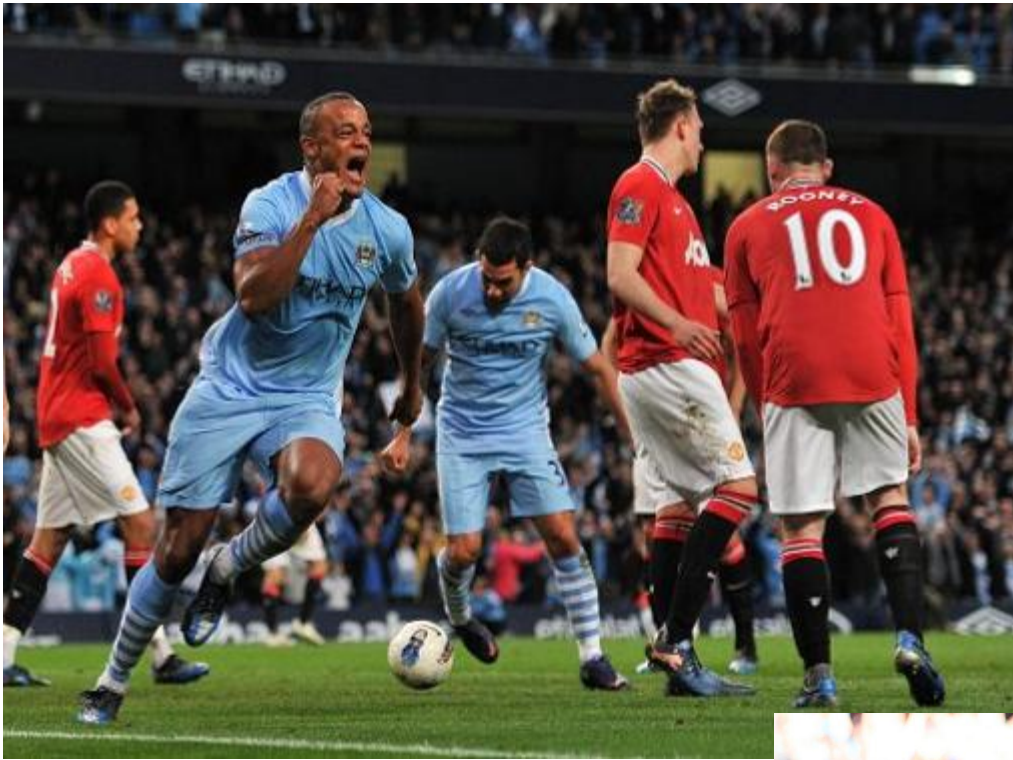
Dr C Faivre-Finn MD PhD
Manchester Lung Cancer Group
Manchester Radiation Related Research Group
University of Manchester



Cours du GOLF
16th September 2014

- **1901 – utilisation des rayons X pour le traitement du cancer**
- **1905 - utilisation du radium pour le traitement du cancer**
- **1932 - développement de la "Manchester Method" pour le traitement au radium**
- **1944 – première étude clinique avec du Stilboestrol dans le cancer su sein**
- **1970 -première étude clinique avec du Tamoxifen dans le cancer su sein**
- **1986 – première utilisation de moelle osseuse de culture pour la traitement de la leucemie**
- **1991 –première utilisation clinique de greffe de cellule souches**



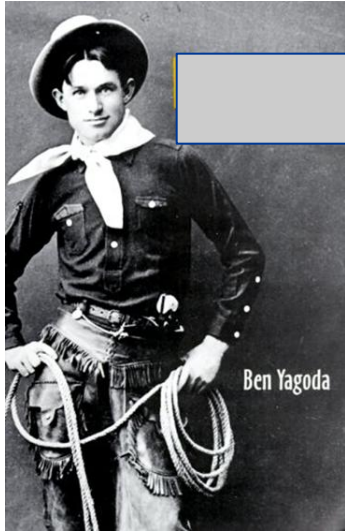


Ma présentation

- Traitements standards
- Importance du contrôle local
- Escalade de dose
- RT à fractionnement modifié
- Individualisation de la RT
- Quel traitement systémique en combinaison avec la RT?

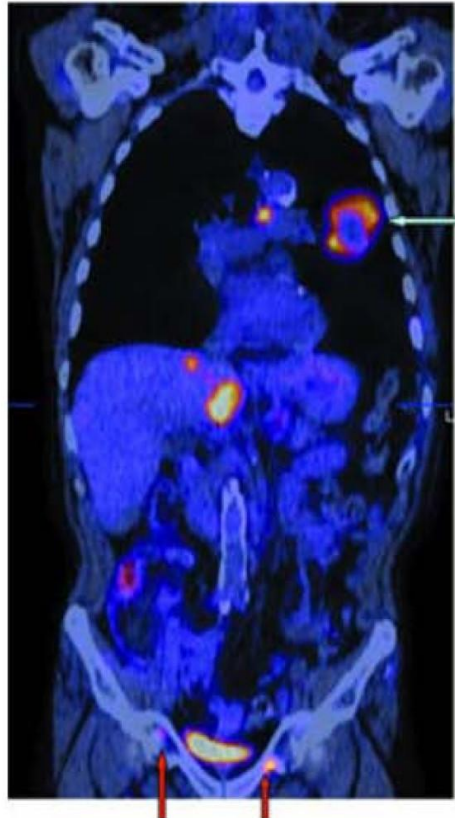


Le problème



- #30,000 CBNPC/an
- ~30% stage III

Rechute
metastatique



Rechute locale

Médiane de survie
17-28 mois



European Organisation for Research and Treatment of Cancer Recommendations for Planning and Delivery of High-Dose, High-Precision Radiotherapy for Lung Cancer

Dirk De Ruyscher, Corinne Faivre-Finn, Ursula Nestle, Coen W. Hurkmans, Cécile Le Péchoux, Allan Price, and Suresh Senan

- Recommendations concernant la radiothérapie thoracique ('state of the art') pour le traitement du CBNPC
- Objectifs – assister les départements dans la mise en place de techniques avancées de RT (inc SABR, IMRT...)
- Ont été inclus:
 - la sélection des patients
 - le positionnement et l'immobilisation des patients
 - la prise en charge du mouvement tumoral lié à la respiration
 - la définition des volumes cibles et des organes à risque
 - l'intégration des scanners 4D et de la TEP au 18F-FDG dans la planification du traitement
 - les algorithmes de calcul de dose
 - les objectifs du plan de traitement et la vérification du traitement
 - l'évaluation de la réponse et de la toxicité



Traitements standards

- **Traitement standard – RTCT concomitante chez les patients en bon état general**

Survie à 5 ans ~ 25-30%

Auperin et al. J Clin Oncol 2010

- **<50% des patients sont éligibles pour une RTCT concomitante**

De Ruyscher. Ann Oncol 2009

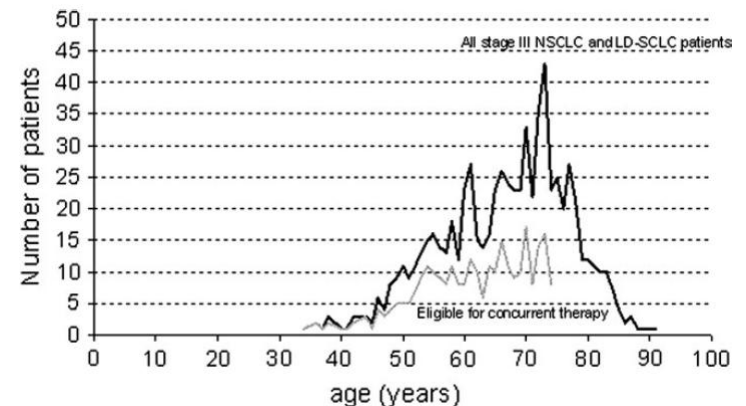
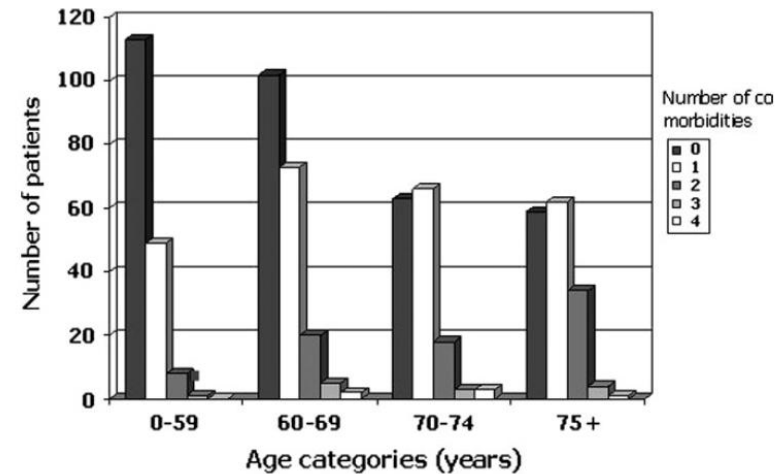
Helbrow. Clin Oncol 2012

- **Dose et fractionnement standard 60 Gy/30#**

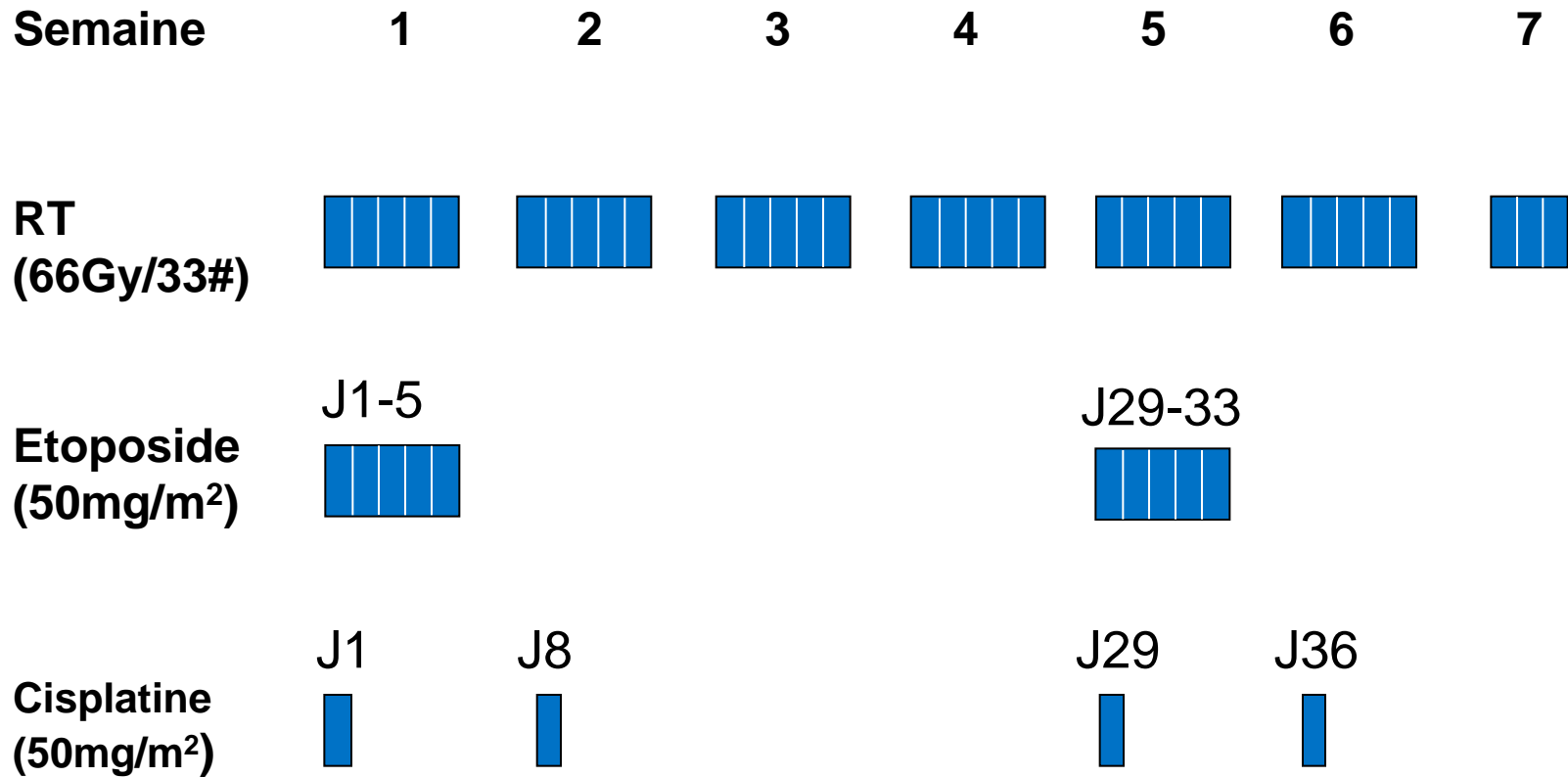
Bradley. RTOG 0617 - ASTRO 2011 & ASCO 2013

- **La chimiothérapie a base de sels de platine est le traitement systémique standard depuis >2 décénies**

- **Pas d'individualisation de la RT ou des traitements systémiques**



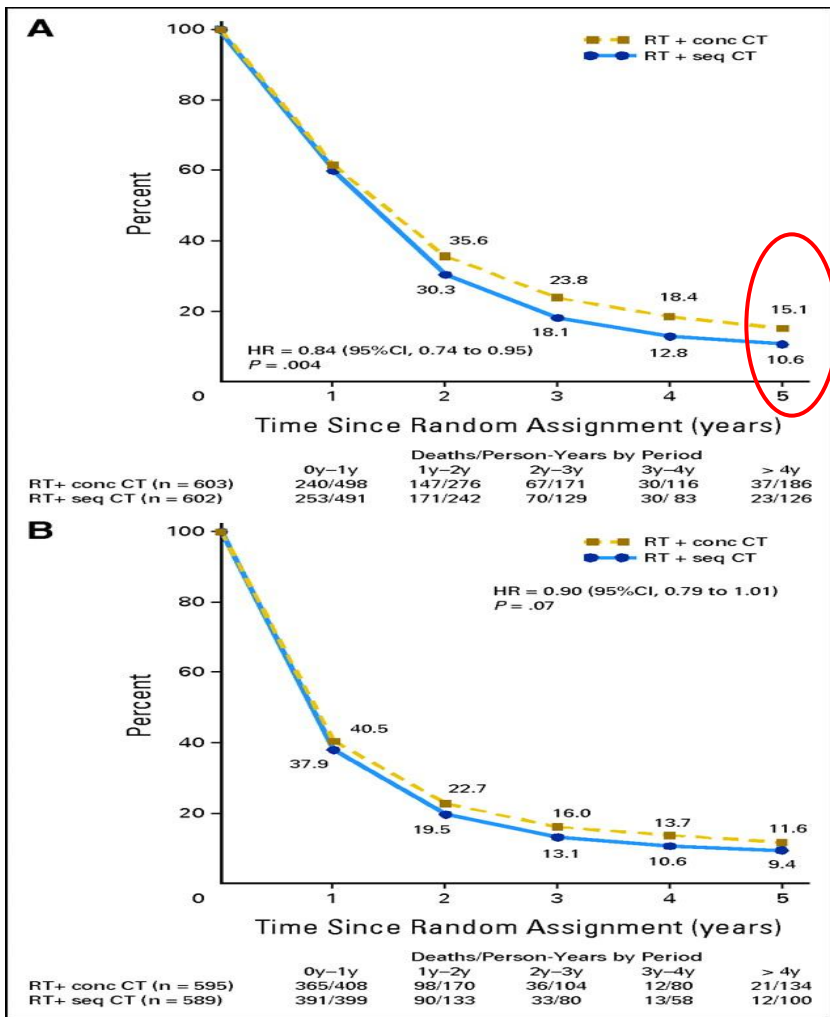
RTCT concomitante pour les CBNPC de stade III au Christie



Survie mediane 31 mois



Méta-analyse sur données individuelles RTCT concomitante vs. séquentielle



(A) Survie globale

(B) Survie sans progression

- 6 essais randomisés
 - 1,205 patients
 - Amélioration de la survie 4.5% at 5 years
 - Amélioration du contrôle local
 - Augmentation de la toxicité oesophagienne
- HR= 4.9 (p < 0.0001)



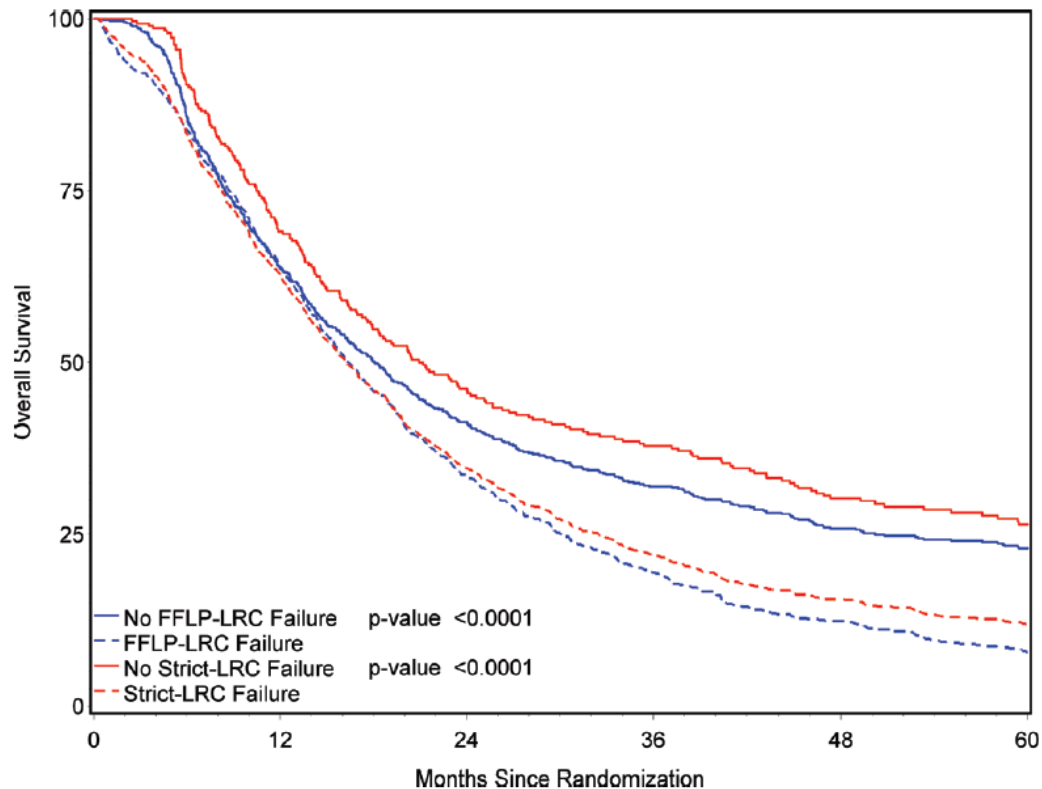
Aupérin. JCO 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

The Christie NHS
NHS Foundation Trust

L'importance du contrôle local

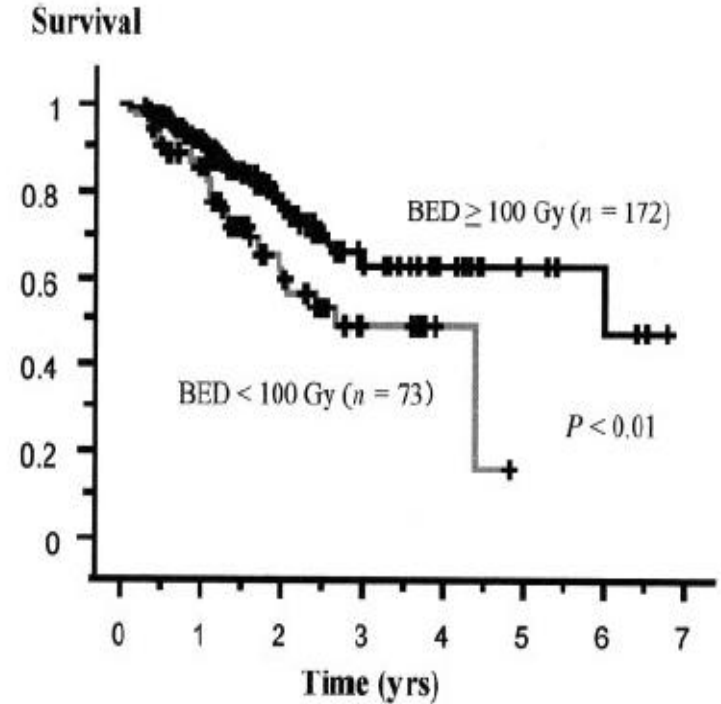
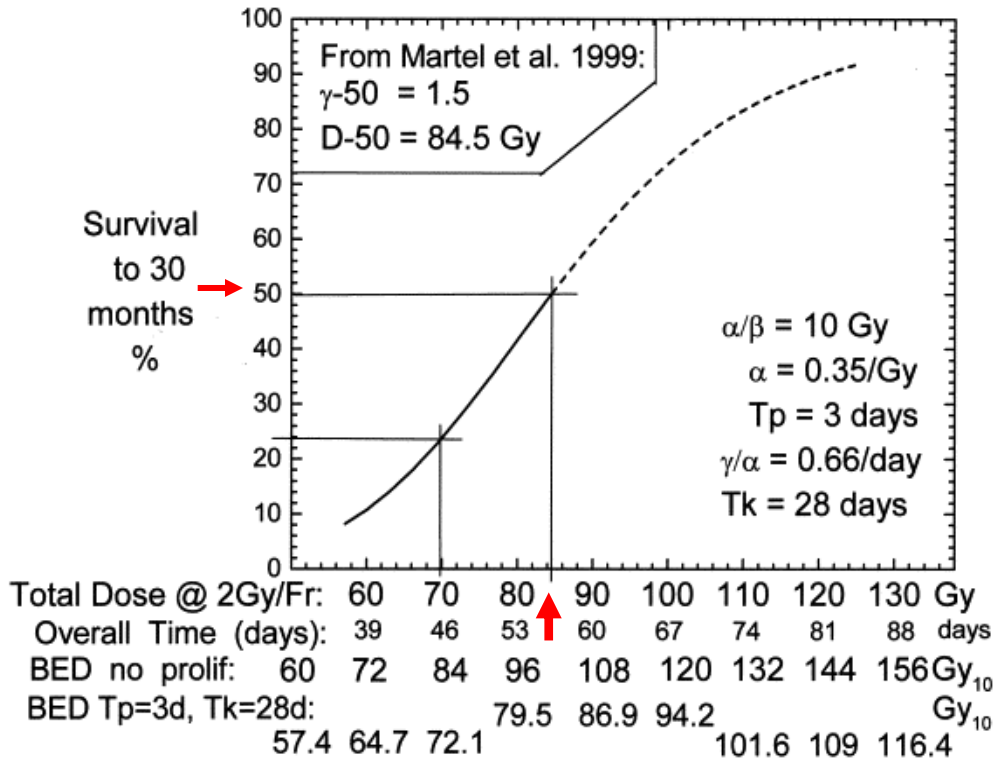
- 7 essais du RTOG, 1309 patients
- Association du contrôle loco-regional et de la survie



L'escalade de dose dans le CBNPC localement avancé



Rationnel



Martel. Lung cancer 1999

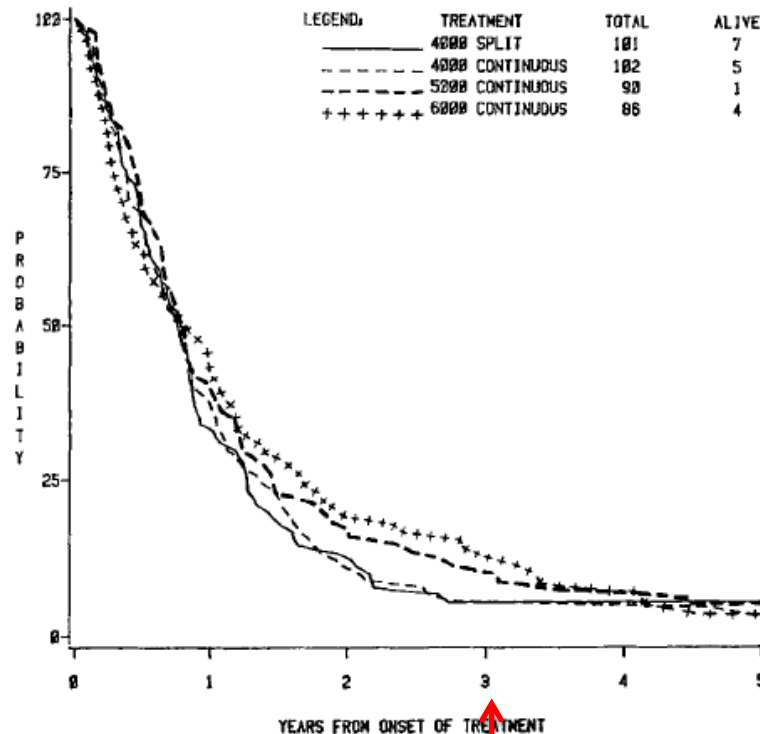
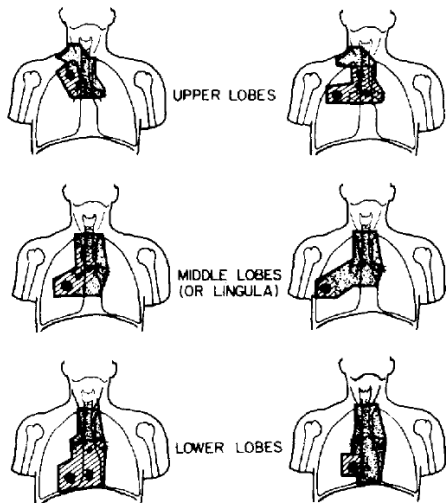
Mehta. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001

Onishi. Cancer 2004



RTOG 7301

Traitement	n	ORR	Médiane de survie (semaines)	Survie à 2 ans
40 Gy split	101	46%	36.8	10%
40 Gy cont	102	51%	45.5	11%
50 Gy cont	90	65%*	41.0	19%
60 Gy cont	85	61%*	47.2	19%



*p 0.008 comparé à 40 Gy



Etudes d'escalade de dose de phase I/II

Groupe	n	Dose RT	Technique	V ₂₀ médiane	GTV	Chimiothérapie	Survie médiane (mois)
RTOG 0117 ¹¹ Phase I/II	55 (44 stadell)	75.25-74 Gy (74 Gy MTD in phase I)	3DCRT Pas ENI	24.4%	NS	Carboplatine (AUC=2)/ Paclitaxel (50 mg/m ²) hebdomadaire et concomitant	21.6 (stade III)
NCCTG N0028 ¹² Phase I	13	70-78 Gy (MTD 74 Gy)	3DCRT Pas d'ENI	24%	NS	Carboplatine (AUC=2)/ Paclitaxel (50 mg/m ²) hebdomadaire et concomitant	37
CALGB 30105 ¹³ Paclitaxel/Carboplatine /74 Gy Gemcitabine/Carboplatine /74 Gy Phase II	69 (43) (26)	74 Gy	3DCRT Pas d'ENI	32%	NS	Carboplatine (AUC=6) /Paclitaxel (225 mg/m ²) inductionx2 cycles. Carboplatine (AUC= 2)/ Paclitaxel (45 mg/m ²) hebdomadaire et concomitant Carboplatine (AUC= 5) induction/Gemcitabine (1000 mg/m ²) x 2 cycles. Gemcitabine (35 mg/m ²) Bi-hebdomadaire et concomitant	24.3 12.5
University North Carolina Phase I/II ¹⁴	62	60-74 Gy	3DCRT ENI limitée	NS	NS	Carboplatine (AUC=6) induction/Paclitaxel (225 mg/m ²) x2 cycles. Carboplatin (AUC=2)/ Paclitaxel (45 mg/m ²) hebdomadaire et concomitant	26



RTOG 0617

S T R A T I F I C A T I O N	Technique RT 1. 3D-CRT 2. IMRT	R A N D O M I S A T I O N	Traitement concomitant	Treatment de consolidation
			Arm A Chimiothérapie concomitante* RT 74 Gy, 5 x par semaine, 6 s	Arm A Chimiothérapie de consolidation*
			Arm B Chimiothérapie concomitante* RT 74 Gy, 5 x par semaine, 7.5 s	Arm B Chimiothérapie de consolidation*
			Arm C Chimiothérapie concomitante* et Cetuximab RT 60 Gy, 5 x par semaine, 6 s	Arm C Chimiothérapie de consolidation* et Cetuximab
			Arm D Chimiothérapie concomitante* et Cetuximab RT 74 Gy, 5 x par semaine, 7.5 s	Arm D Chimiothérapie de consolidation* et Cetuximab
	Ps (Zubrod) 1. 0 2. 1			
	PET 1. No 2. Yes			
	Histologie 1. Epidermoïde 2. Non-epidermoïde			

FUTILITE



*Carboplatine et paclitaxel **TEP 90% patients** 185 centres
n=464 (74Gy vs. 66Gy; n=544 cetuximab vs. sans cetuximab)

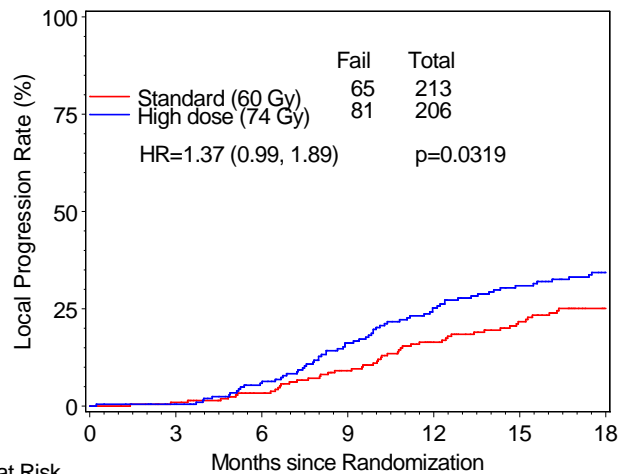
Bradley. ASTRO 2011



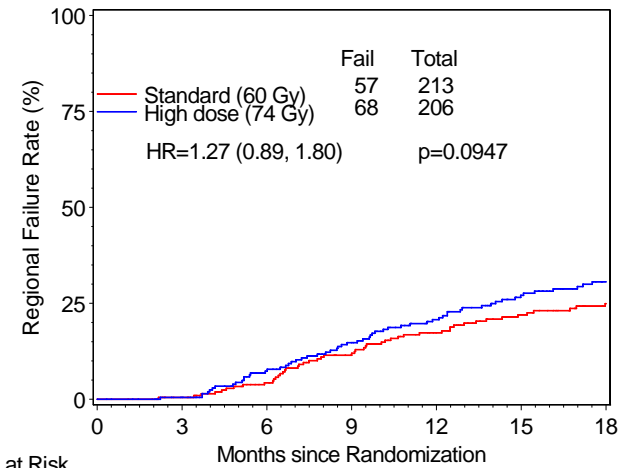


RTOG 0617

Pourquoi le contrôle local and loco-régional est-il inférieur dans les bras 74 Gy?



Patients at Risk	Months since Randomization							
	0	3	6	9	12	15	18	
Standard	213	205	187	165	137	113	85	
High dose	206	197	170	134	105	80	62	



Patients at Risk	Months since Randomization							
	0	3	6	9	12	15	18	
Standard	213	206	183	159	136	112	88	
High dose	206	196	168	141	111	84	62	

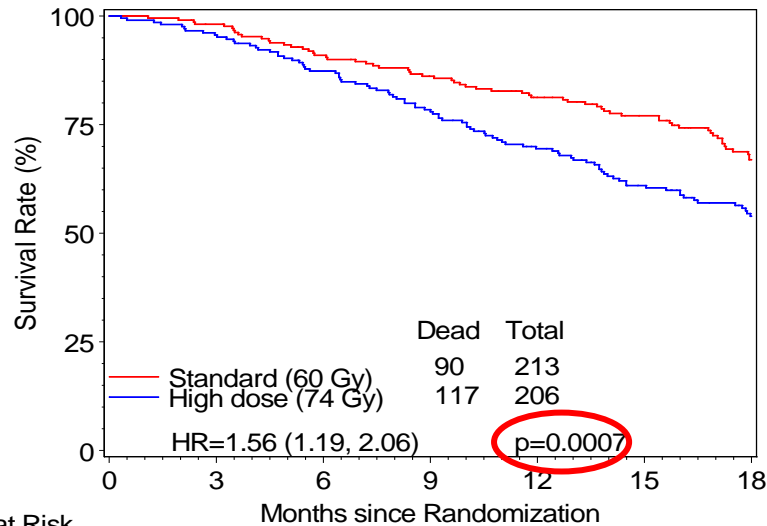
- Evaluation du contrôle local
- La compliance
- La planification de la RT et l'assurance de qualité
- Repopulation tumorale accélérée

Augmentation de 37% du risque de rechute locale dans les bras 74 Gy



RTOG 0617

Pourquoi la survie est-elle inférieure dans les bras 74 Gy?



Patients at Risk	Months since Randomization						
	0	3	6	9	12	15	18
Standard	213	207	190	177	161	141	108
High dose	206	197	178	159	135	112	87

Augmentation de 56% du risque de décès dans les bras 74 Gy

Le nombre d'évènements de G5 > dans les bras HD mais la différence NS

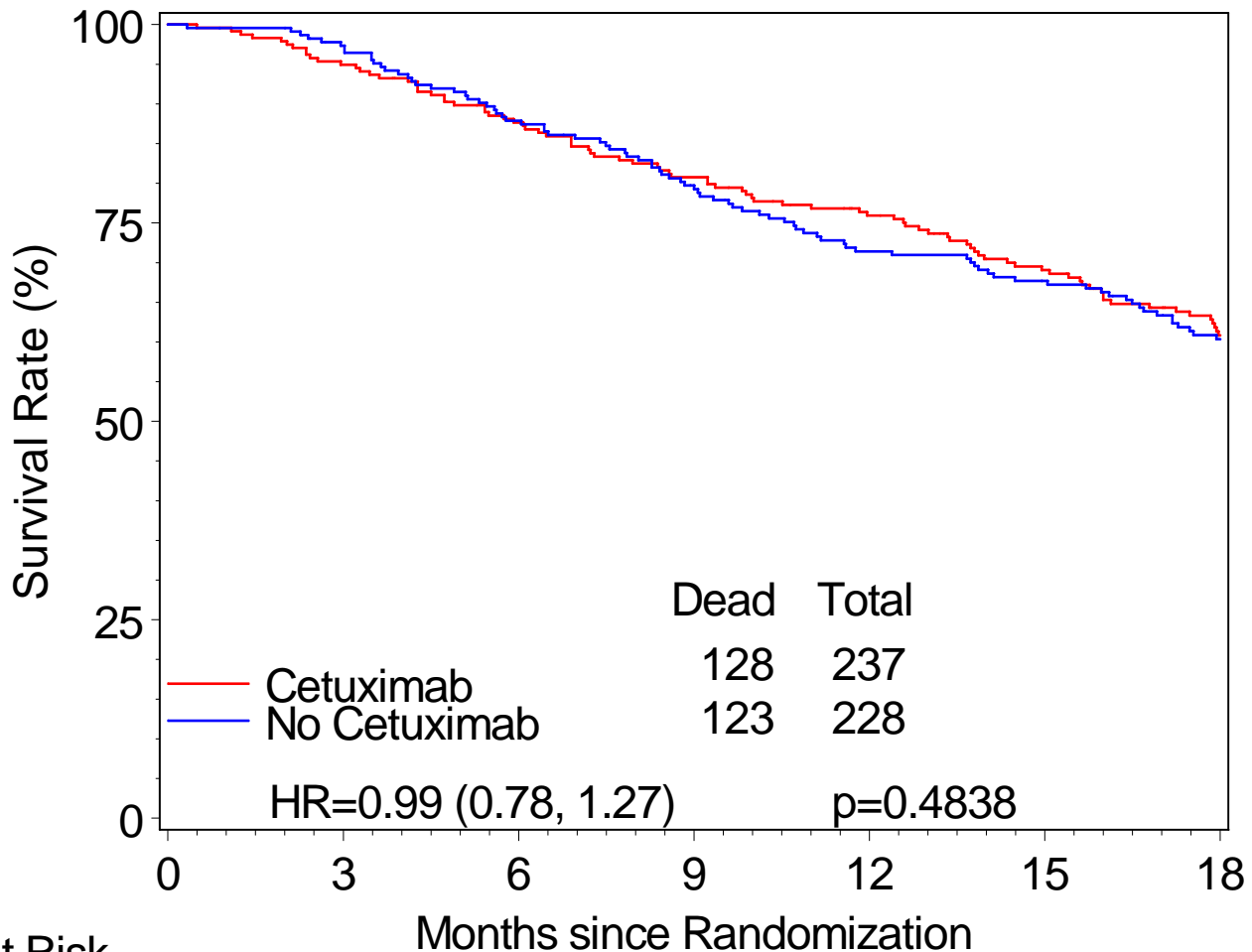
MS (95% CI)	28.7 mois (22.0, NR)	19.5 mois (16.5, 23.2)
-------------	----------------------	------------------------

- Contrôle local inférieur dans les bras 74 Gy
- Augmentation des décès liés au traitement dans les bras 74 Gy ?

	Etude dosimétrique	
	60 Gy	74 Gy
Coeur	V50 7% (0.0 - 44.2)	V50 11% (0.0 - 56.1)
Poumon	V20 28.7% (0.0 - 71.6) MLD 16.4 Gy (3.2 - 43.1)	V20 30.9% (8.4 - 55.5) MLD 18.9 Gy (4.8 - 32.2)



RTOG 0617 - Cetuximab



Patients at Risk

	0	3	6	9	12	15	18
Cetuximab	237	225	203	187	169	149	122
No Cetuximab	228	217	195	174	154	144	120



RTOG 0617

Messages à retenir

- Une médiane de survie de **28.7 mois** a été rapportée (patients stadifiés par la TEP)
- Le Cetuximab ne doit pas être intégré dans le traitement standard
- Les hypothèses principales concernant la survie inférieure des bras haute dose incluent des toxicités sévères qui n'ont pas été rapportées, des doses poumon et cœur élevées, la prolongation du temps de traitement ou très probablement **une combinaison de ces facteurs**
- Leçons pour le future
 - Contraintes de doses plus strictes concernant le cœur et le poumon
 - Programme d'assurance de qualité plus stricts dans les essais multicentriques
 - Nombres de centres dans les essais multicentriques
- Il est clair que la stratégie d'escalade de doses utilisant un fractionnement conventionnel n'est plus une voie à suivre.... cependant l'évaluation de l'intensification des traitements de RT grâce aux nouvelles technologies continue

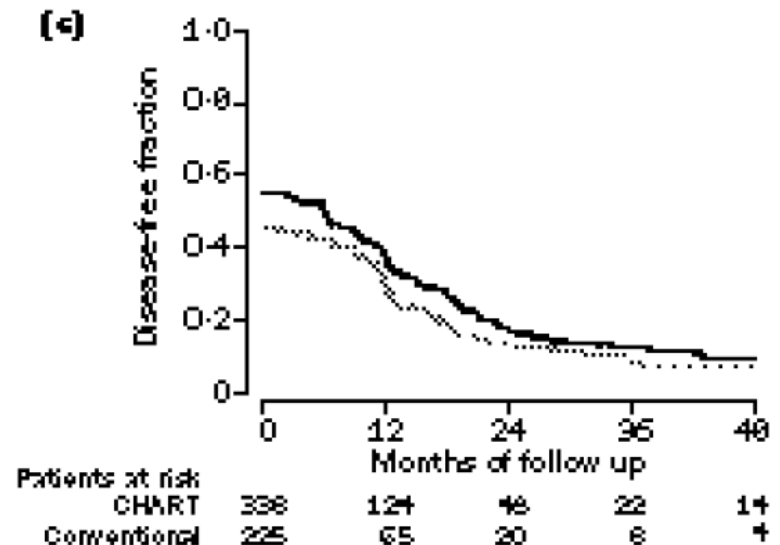
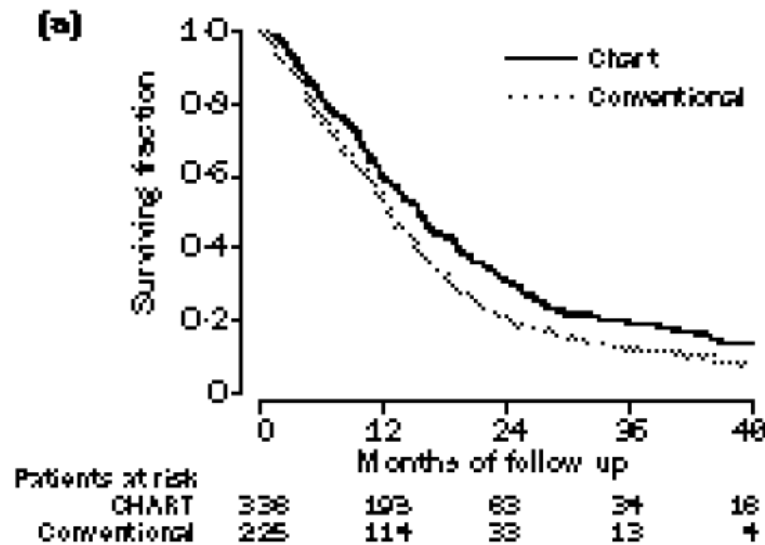


La radiothérapie à fractionnement modifié



CHART

- 563 patients (1990-1995). PS 0-1
- Randomisation (ratio 3:2)
 - CHART (56 Gy, 1.5 Gy 3 fois/jour, 12j)
 - RT conventionnelle (60 Gy/2 Gy/6s)
- Pas de chimiothérapie



(a) Overall survival, (b) local tumour control



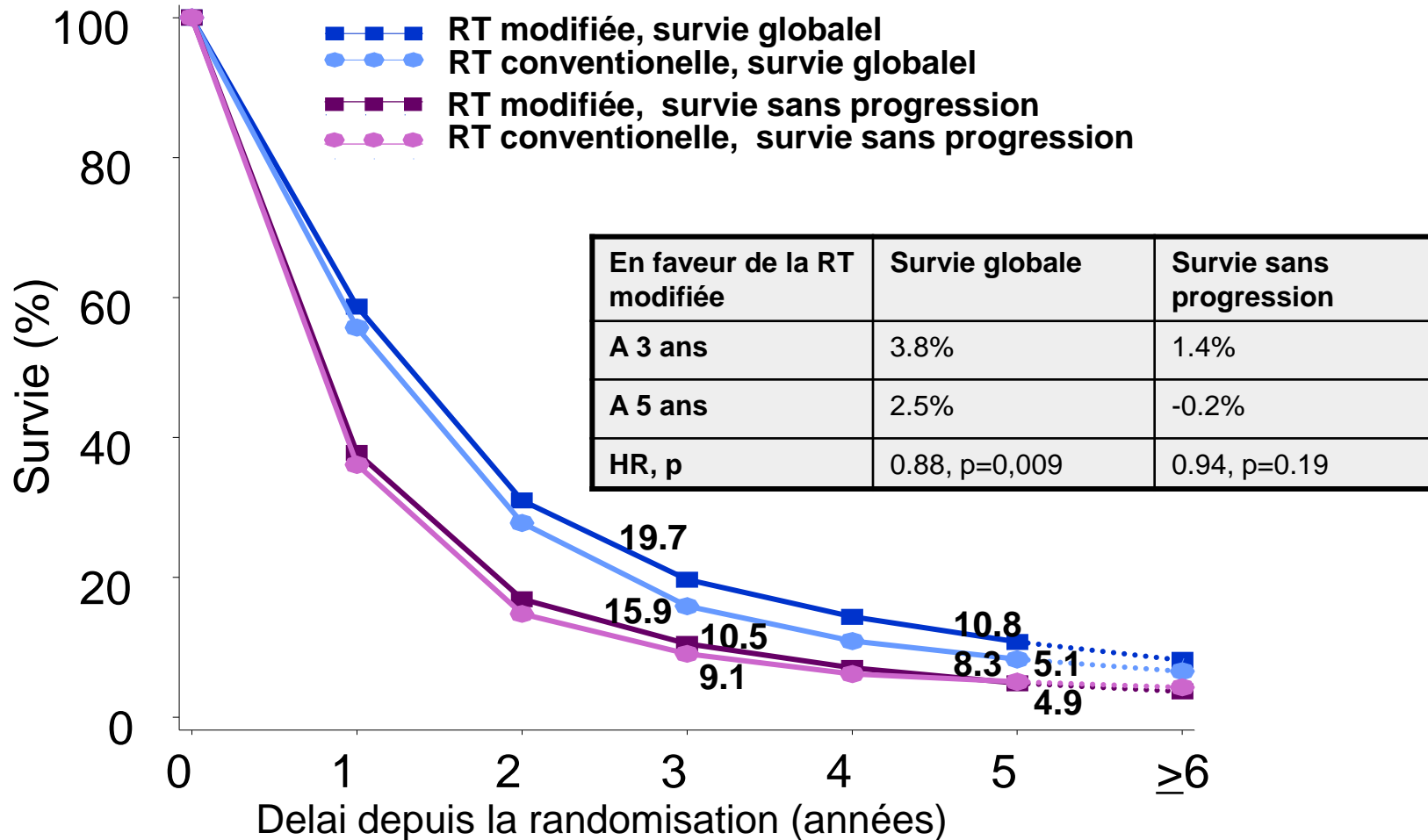
Méta-analyse sur données individuelles de la RT à fractionnement modifié

- 8 essais randomisés (58-563 pt) : 2,000 pts, 1989 and 2005
 - **RT très accélérée** : 6 essais (1,296 pts) CHART:28% du total
 - **RT modérément accélérée**: 1 essai (58 pts)
 - **RT Hyperfractionnée (dose identique)**: 2 essais (320 pts)
 - **RT Hyperfractionnée avec augmentation de la dose**: 1 essai (326 pts)
- Suivi median=6.9 years
- 4 essais incluant de la chimiothérapie dans les 2 bras (carboplatine, cisplatine-etoposide ou carboplatine-paclitaxel)

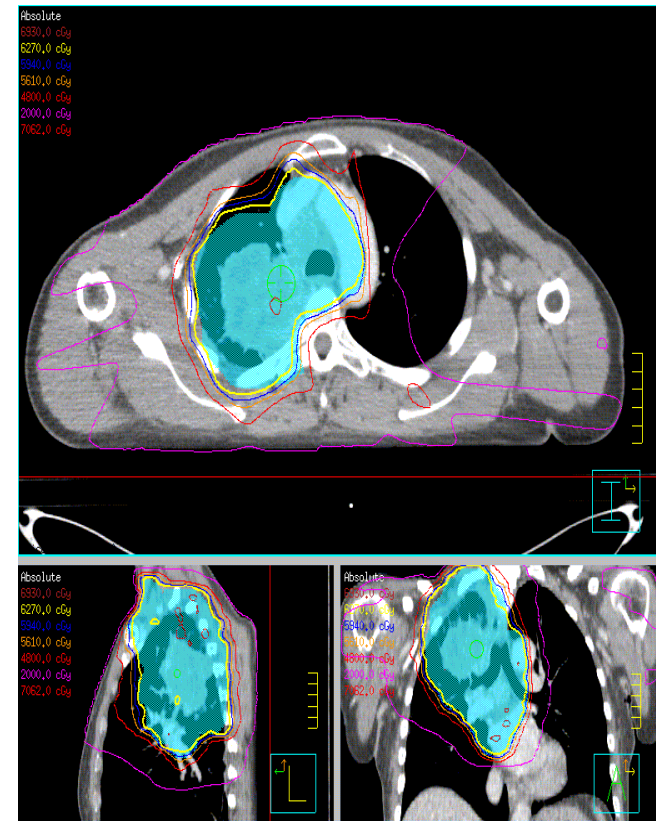
Maugen. JCO 2012



Méta-analyse sur données individuelles de la RT à fractionnement modifié



Est ce que la RT doit être individualisée dans le CBNPC localement avancé?



Stage III NSCLC

Cas clinique

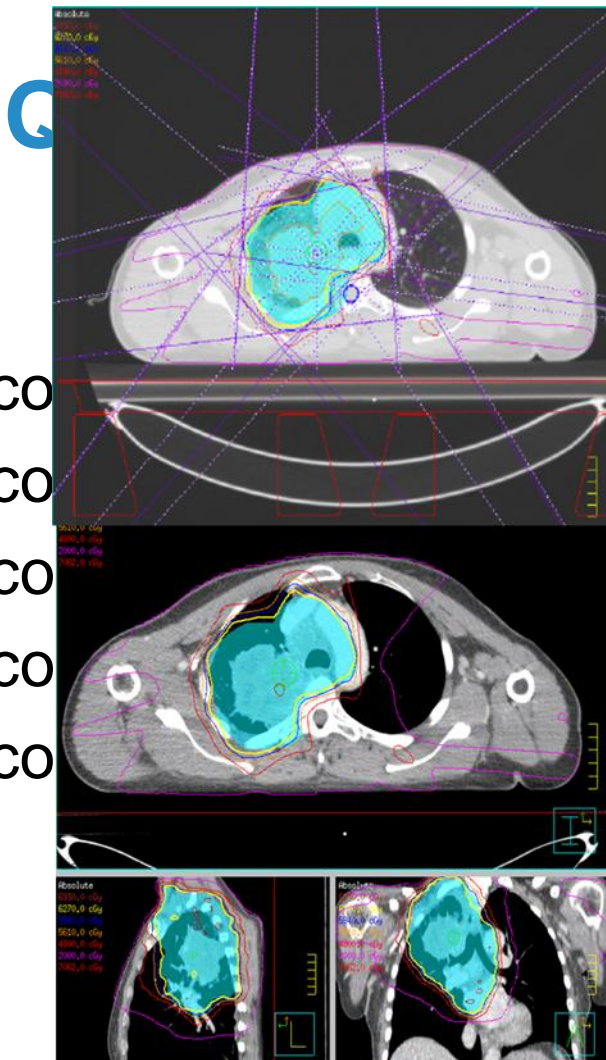
- Femme de 53 ans
- 3 semaines de douleurs faciales
- Hernie hiatale, non fumeuse
- WHO PS=0, MRC RS 0

- **EFR** - FEV1 80%; KCO 105%
- **Bronchoscopie** - normale
- **CT scan** – masse dans le lobe supérieur droit, ADP>1cm 4R, 7 – T3 N2 M0
- **Echoendoscopie bronchique** –4R adénocarcinome moyennement différencié
- **TEP** – SUV 9 au niveau de la fosse supraclaviculaire T3 N3 M0
- **IRM cérébrale** - normale
- **Mutation de l'EGFR**



GTV volume 274cc





Q

nt?

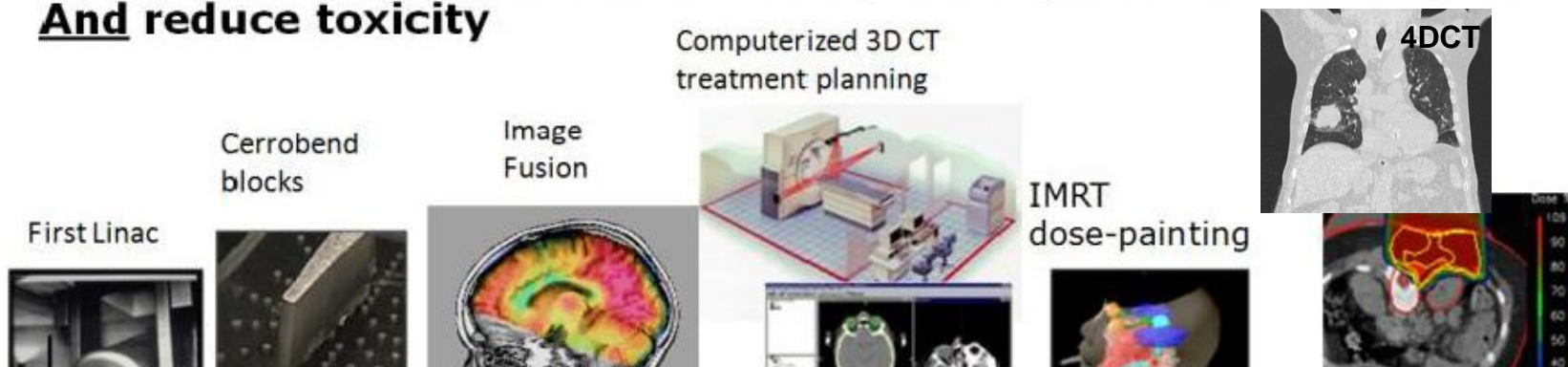
1. RTCT conco
2. RTCT conco
3. RTCT conco
4. RTCT conco
5. RTCT conco

neur de l'EGFR
 temetrexed
 nab
 sels de platine
 e chirurgie

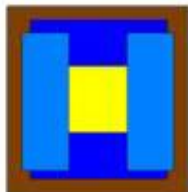


The Evolution of Radiation Therapy

Drive to increase conformal delivery to irregular tumour targets
And reduce toxicity



Meilleur controle local=amélioration de la survie



Standard collimator



Shaped electron fields



Multileaf collimator

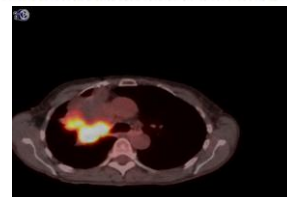


High resolution IGRT



Stereotactic Radiotherapy

The Christie 
NHS Foundation Trust



PETCT



RT individualisée

L'expérience de la Maastrro clinic

n=166

Inclusion

- Stade III ou stade I-II inopérables
- WHO-PS: 0-2
- Pas candidats pour une RTCT concomitante

3D CRT

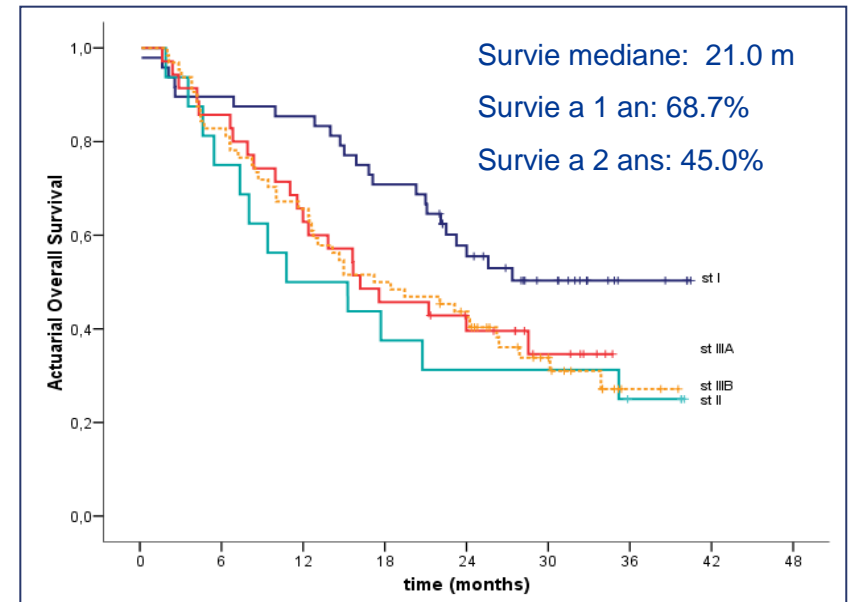
- Deux fractions par jour de 1.8 Gy

Individualisation de la dose

- Dose pulmonaire moyenne

FEV ₁ et DLCO ≥ 50%	19 Gy
FEV ₁ et DLCO ≥ 40% < 50%	15 Gy
FEV ₁ et DLCO ≥ 30% < 40%	10 Gy

- Moelle 54 Gy
- Plexus Brachial 66 Gy
- Bronches principales 70.2 Gy



- 60% stade III
- Age médian 69 (42-88)
- GTV 50.3 cc (1.1-2286.9)
- Dose délivrée 64.8 Gy (5.4-79.2) avec 3DCRT
- 55% chimio d'induction

Médiane de survie globale

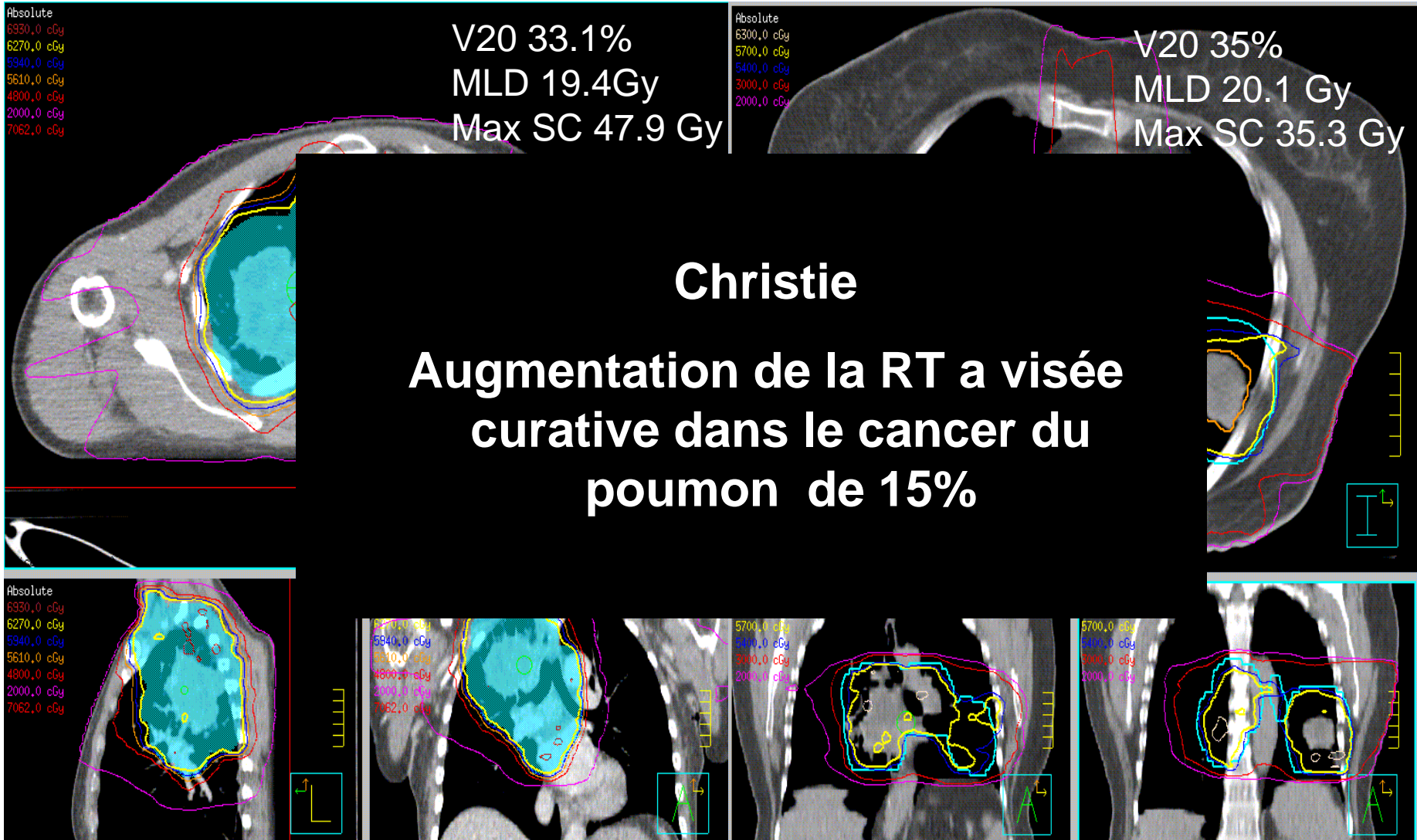
- IIIA 16.2 mois
- IIIB 17.2 mois

Survie à 2 ans

- IIIA 39.6%
- IIIB 42.0%



La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)



La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)



- **Le Role de l'IMRT**

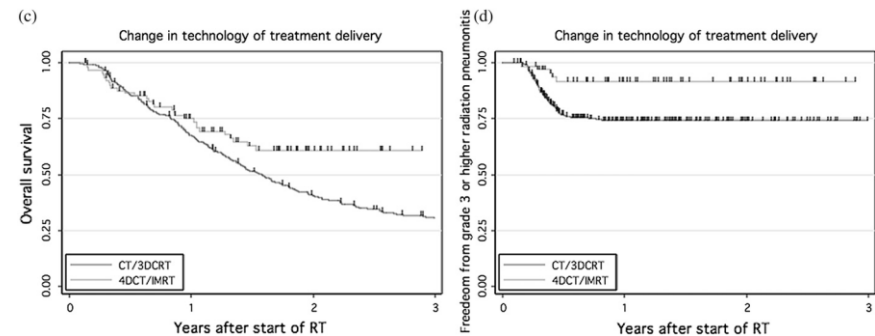
Bezjak et al , and members of the IMRT Indications Expert Panel, 2010

- L'IMRT a des avantages dosimétriques et probablement cliniques dans le cadre de la radiothérapie a visée curative
- Les données actuelles sont trop limitées pour déterminer l'avantage de l'IMRT par rapport a la RT conventionnelle

L'expérience du MD Anderson

Liao Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010. Jiang Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012

- 496 NSCLC patients, tous stades
- Traités entre 1999 and 2006 avec une RTCT
- Dose médiane e 63 Gy (50-73)
- 318 avec CT/3DCRT et 91 avec 4DCT/IMRT



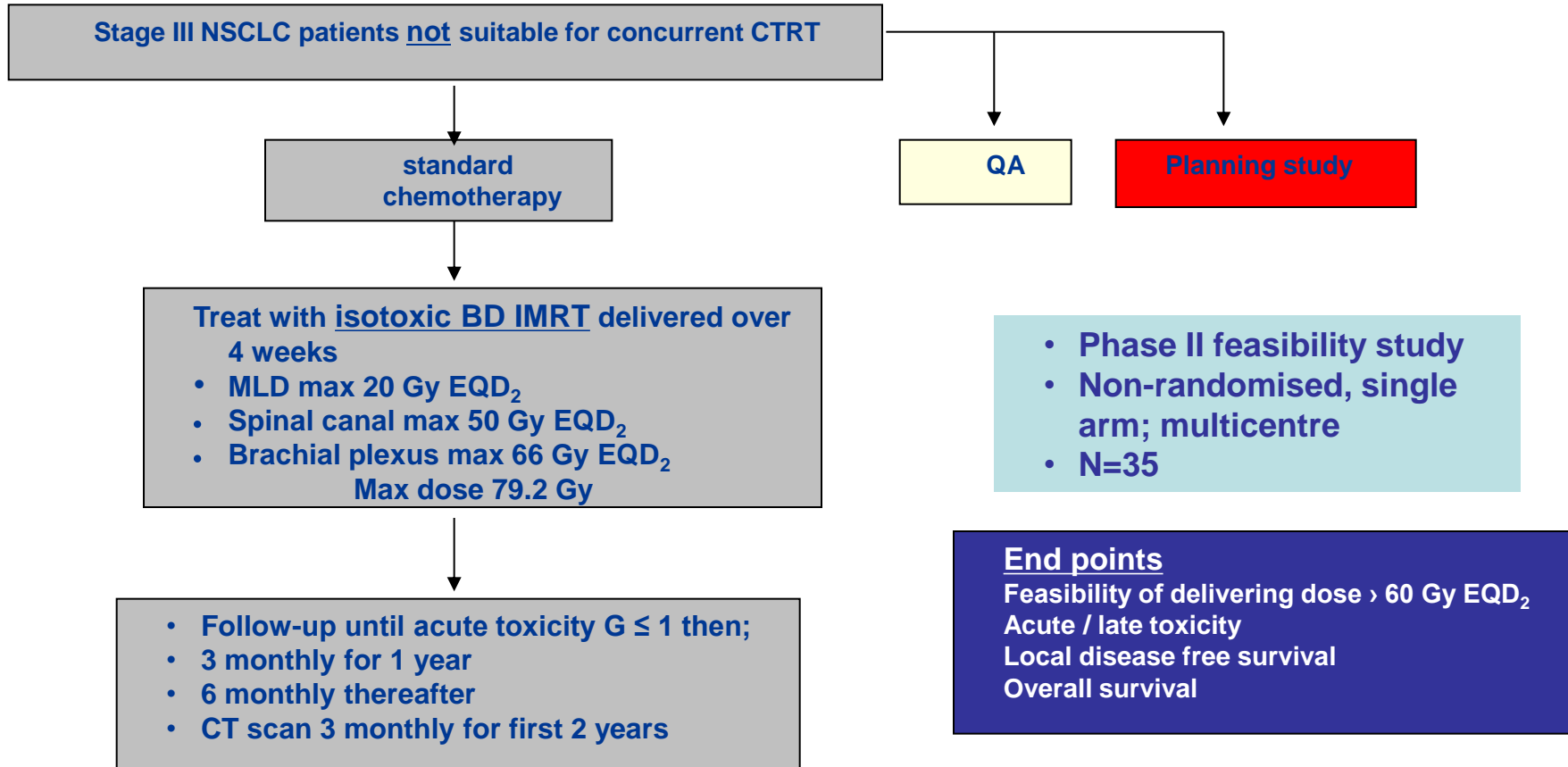
Toxicité á long terme- 165 pts traités entre 2005-6 4DCT/IMRT

Tous stades (76% stage 3). Dose ≥ 60 Gy, 92% chimio
GTV médian 124.6 (4.3-730)

- 1% pneumopathie radique de G5
- 18% oesophagite G3+
- 10% strictures oesophagienne G2+



Combinaison de strategies:
Escalade de dose, Individualisation, Accélération, facilité par l'IMRT



ASCAN

Etudes de Phase II testants de nouveaux régimes de RT

Patients sélectionnés pour un traitement séquentiel

Randomisation

Traitement standard:
Chimio à base de sels
de platine x 3
Suivi de :
55Gy en 20 fractions

CHART-ED
(Matthew Hatton)

IDEAL
(David Landau)

I-START
(Jason Lester)

ISOTOXIC
IMRT
(Corinne
Faivre-Finn)

Les centres peuvent sélectionner un des bras expérimentaux ou plus

Randomisation
ratio:

2

1

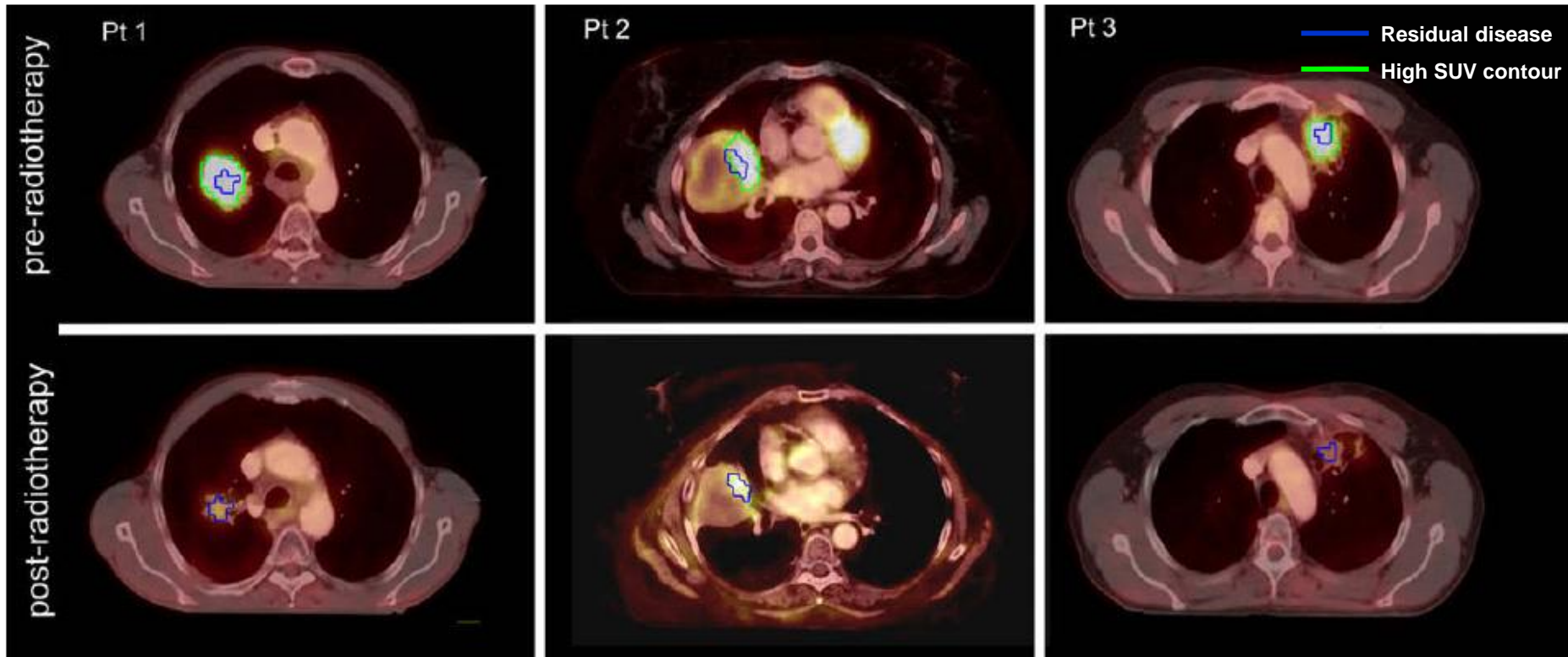
1

1

1



Identification des zones de resistances avant la radiothérapie



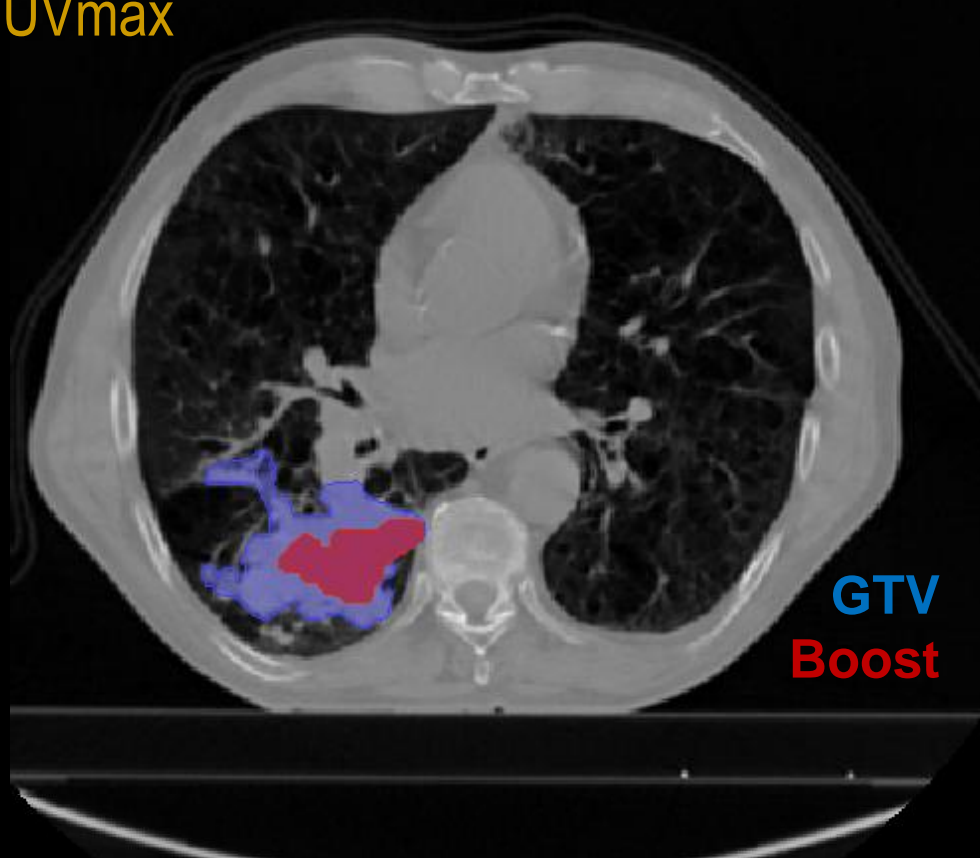
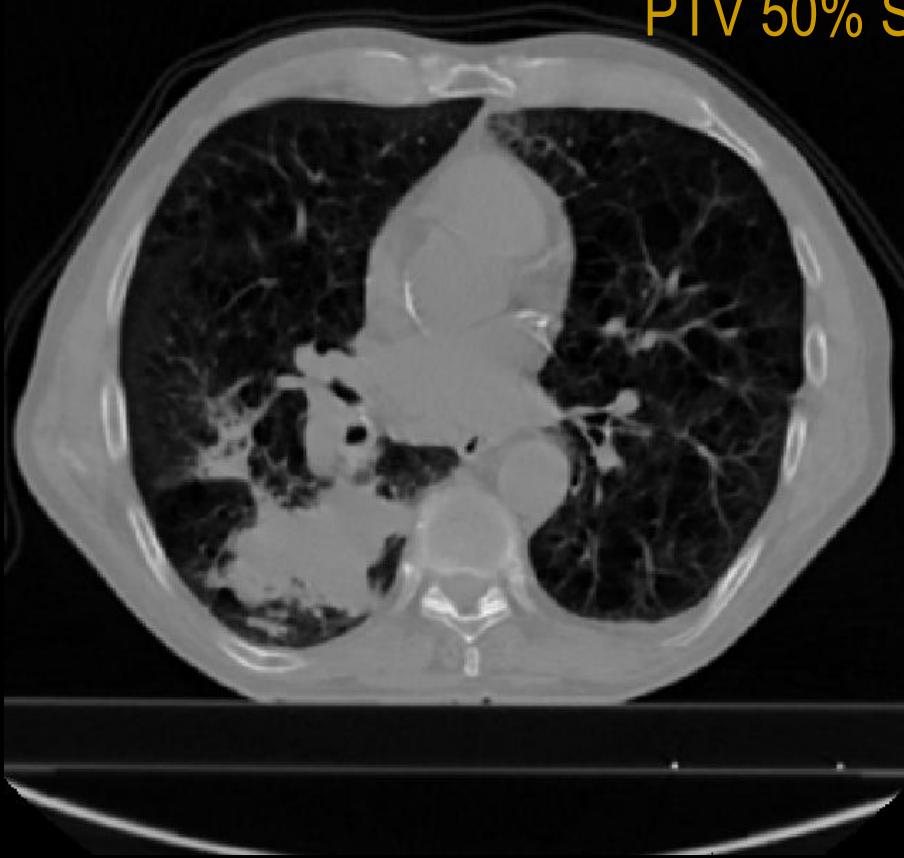
- Maladie résiduelle correspond a la zone de fixation 50% SUV high pre-RT (TEP FDG)
- Maladie résiduelle localisée presque exclusivement au niveau du GTV

ARTFORCE

Etude PET boost

CT scan

PTV tumour primitive Scanner de planification
PTV 50% SUVmax



GTV
Boost

Protons

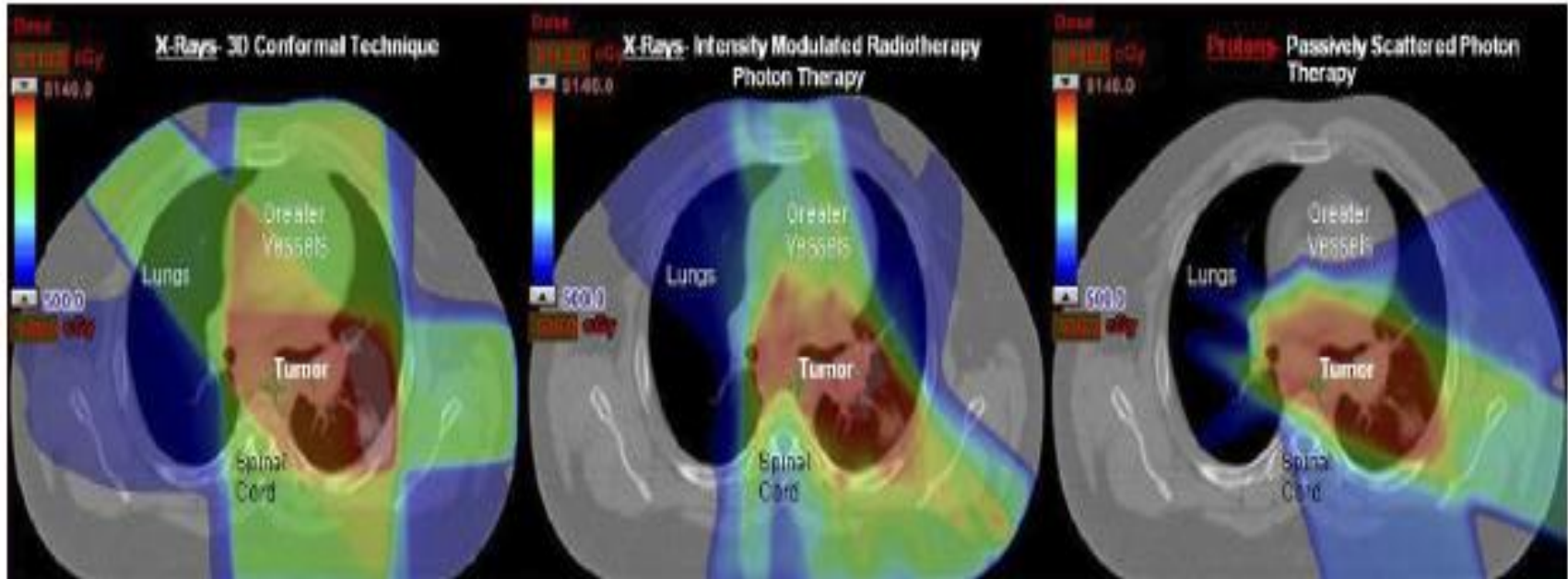


Figure 1 Passive-scattering proton therapy spares more heart, esophagus, spinal cord, and contralateral lung, compared with 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. (Color version of figure is available online.)



Etudes cliniques- Protons

Trial identifier and status	Study Phase	Stage	Treatment regimen	Primary endpoints
NCT00881712 University of Florida Currently recruiting	II	IIIA/IIIB	1.PET-positive nodal disease $\geq 15\text{mm}$ \rightarrow 74 Gy in 2-Gy fractions concurrently with weekly chemotherapy 2.PET-positive nodal disease $< 15\text{mm}$ \rightarrow 60 Gy in 2-Gy fractions concurrently with weekly chemotherapy 3.Potentially resectable disease \rightarrow RT in 2-Gy fractions, re-evaluation between days 18-22 \rightarrow if resectable RT is stopped after a total of 50Gy \rightarrow surgery	Rate of ≥ 3 non-hematologic, acute treatment-related toxicities
NCT01770418 Proton Collaborative Group Currently recruiting	I II	II-III	Maximum of 60 Gy in 4-Gy fractions Concurrent weekly Paclitaxel (45 mg/m ²)/Carboplatin (AUC=2) or Cisplatin (50 mg/m ²)/Etoposide (50 mg/m ²)	MTD 1-year survival
NCT00614484 Loma Linda University Terminated (low accrual)	I II	II-IIIB	Induction chemotherapy Taxol/Carboplatin x 2 cycles \rightarrow 5 weeks of proton RT, once daily for first 2 weeks and bi-daily for the next 3 weeks. Concurrent weekly Carboplatin/Taxol	Local control, OS, DFS, pattern of relapse
NCT01565772 Massachusetts General Hospital Currently recruiting	I	IIIA	45-55 Gy in 25 fractions Concurrent Cisplatin (50mg/m ²)/Etoposide (50mg/m ²) x2 cycles \rightarrow \pm surgery \rightarrow \pm Cisplatin/Etoposide x2 cycles	MTD
NCT00495170 M.D. Anderson Cancer Center Not recruiting	II	IIIA/IIIB	74 Gy in 2-Gy fractions Concurrent weekly Carboplatin (AUC=2)/Paclitaxel 50mg/m ²	Median survival
NCT00915005 M.D. Anderson Cancer Center not recruiting	II	II-IIIB	1.Photon RT: 74 Gy in 37 fractions 2.Proton RT: 74 Gy in 2 CGE per fraction 3.Proton RT: 66 Gy conventional fractionation	Tumour recurrence
NCT01993810 RTOG 1308 Currently recruiting	III	II-IIIB	1. Photon dose—70 Gy, at 2 Gy once daily plus platinum-based doublet chemotherapy 2. Proton dose—70 Gy, at 2 Gy once daily plus platinum-based doublet chemotherapy	Overall survival

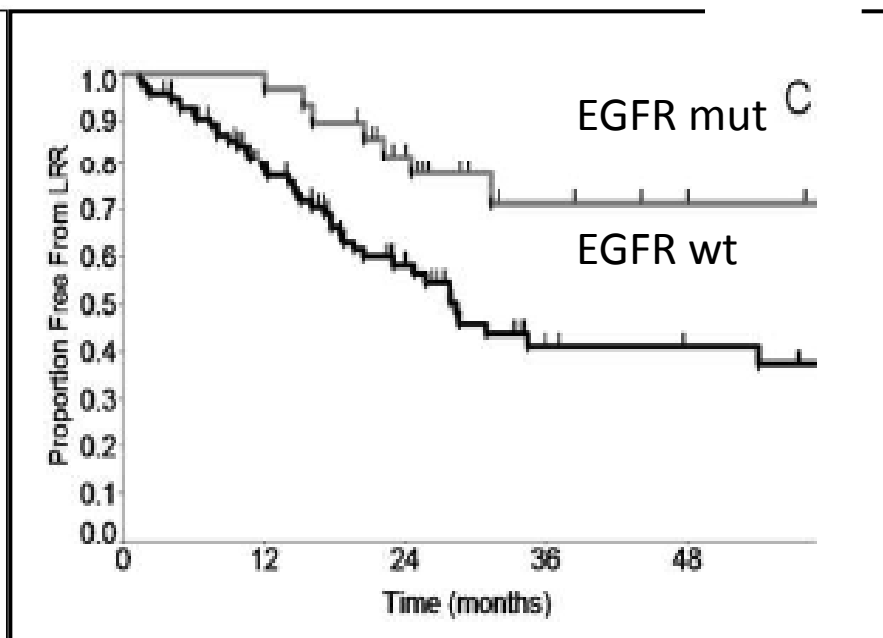
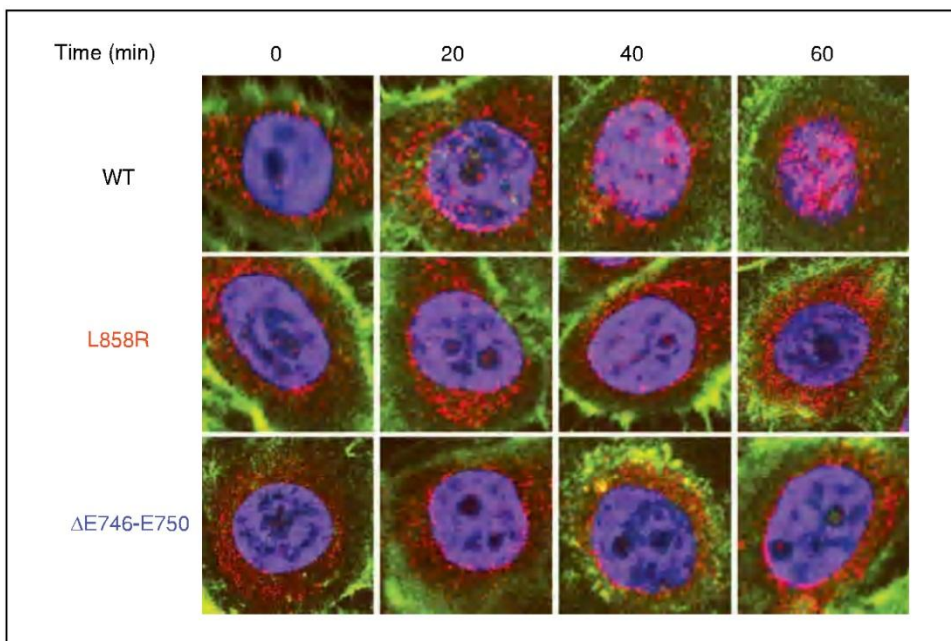
Quel traitement systémique avec la RT?

- Chimiothérapie à base de sels de platine
 - Cisplatine - etoposide
 - Cisplatine - vinorelbine
 - Carboplatine - paclitaxel (common in the US)
 - Cisplatine daily (NKI)
- Pemetrexed-cisplatine ~~et~~ etoposide-cisplatine
Proclaim. Communiqué de presse Lilly
- Pas de rôle pour la chimiothérapie d'induction
Vokes. JCO 2007
- Pas de rôle pour la chimiothérapie de consolidation
Yamamoto. JCO 2013
- Pas de rôle défini pour les agents ciblés
Koh, Faivre-Finn. Cancer Treat Rev 2012



Comment intégrer les EGFR TKIs dans le traitements des patients avec des CBNPC localement avancés et une mutation de l'EGFR?

- Mutation EGFR stades III: 12-29%
- Translocation gene ALK stades III: 8%



Les cellules mutantes dans le domaine de l'EGFR sont plus radiosensibles

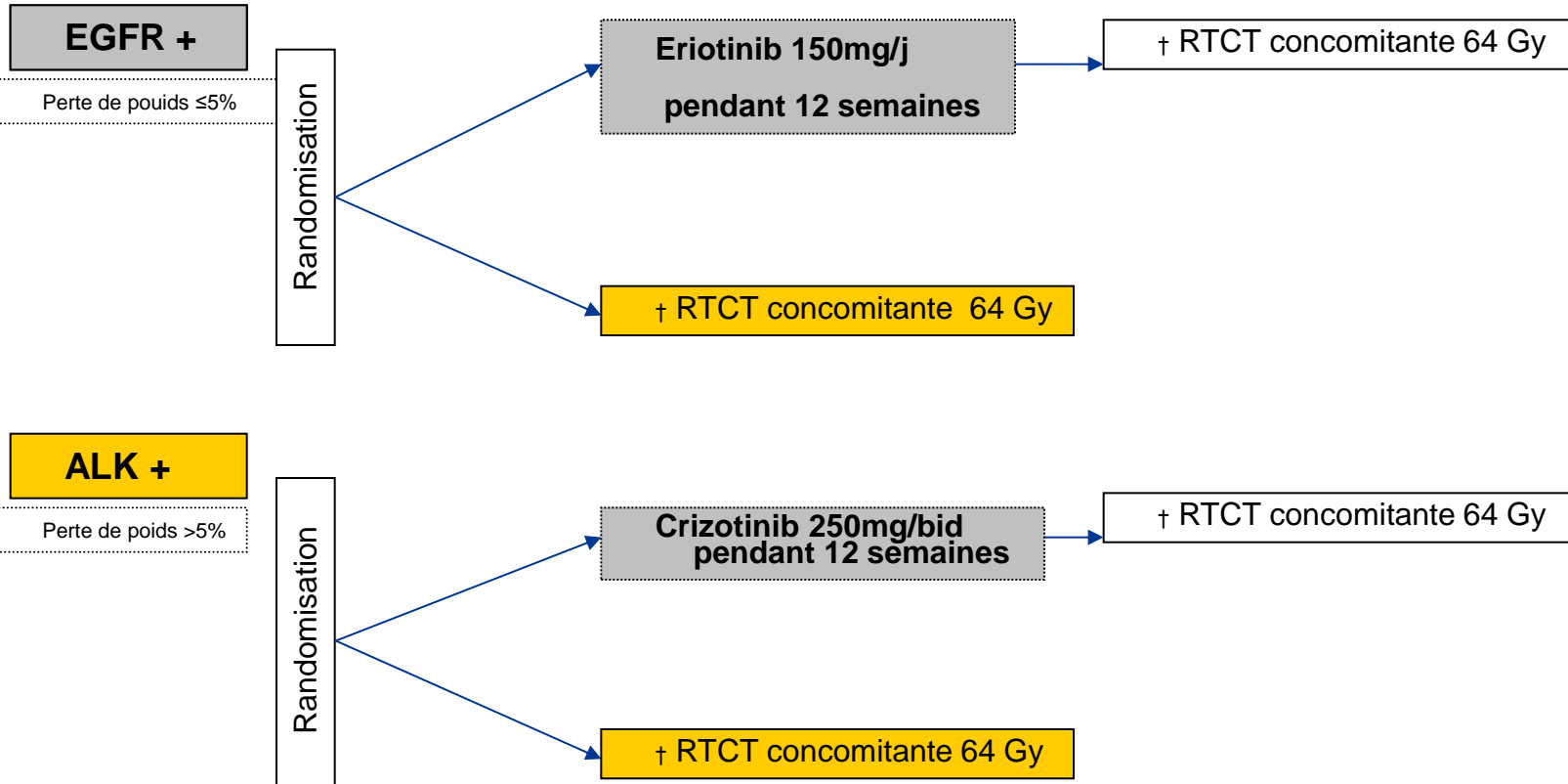
**Controle locoregionale EGFR mut vs sauvage
stade III ; rétrospectif (n=123 pts)
88% AK; 25% mutations de l'EGFR**



Das AK, Cancer Res 2007
Mak, Oncologist 2011

Etude de phase II randomisée du RTOG CBNPC de stades III avec une mutation de l'EGFR ou une translocation du gene ALK

Patients avec une mutation de l'EGFR ou une translocation du gene ALK



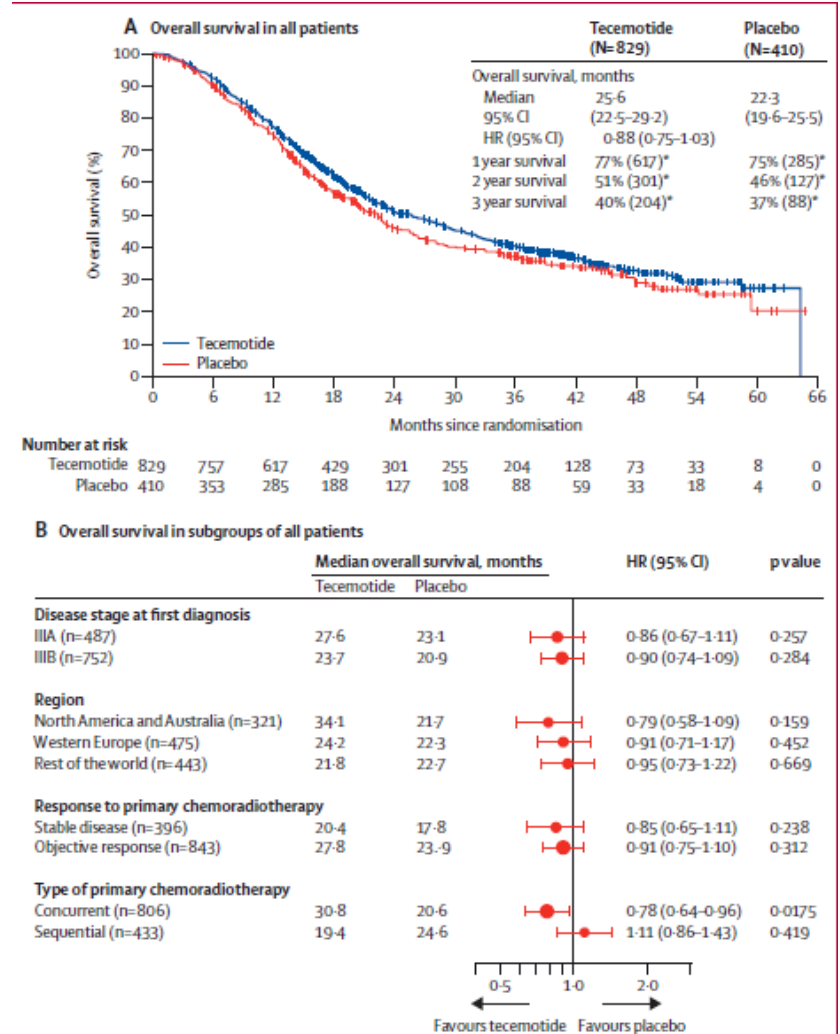
†Chimiothérapie au choix du clinicien:

- Cisplatine et etoposide toutes les 4 semaines, 2 cycles
- Paclitaxel et carboplatine hebdomadaire, 6 semaines suivi de 2 cycles de consolidation
- Pemetrexed 500 mg/m² et carboplatine AUC-5 toutes les 3 semaines, maximum 4 cycles



Immunothérapie START trial

	Tecemotide (N=829)	Placebo (N=410)
Sex		
Men	566 (68%)	280 (68%)
Women	263 (32%)	130 (32%)
Ethnic origin		
White	764 (92%)	379 (92%)
Asian or Pacific Islander	38 (5%)	19 (5%)
Other or missing	27 (3%)	12 (3%)
Age, years	61.0 (19.0-89.0)	61.5 (24.0-83.0)
Smoking status		
Current	201 (24%)	99 (24%)
Past	578 (70%)	286 (70%)
Never	50 (6%)	25 (6%)
ECOG performance status		
0	398 (48%)	167 (41%)
1	427 (52%)	239 (58%)
Disease stage at first diagnosis		
IIIA	327 (39%)	160 (39%)
IIIB	502 (61%)	250 (61%)
Duration of NSCLC, months		
Median	6.24	6.14
IQR	5.22-7.49	5.13-7.59
Range	2.8-67.1	2.8-18.4
Histology		
Adenocarcinoma	289 (35%)	163 (40%)
Squamous-cell carcinoma	401 (48%)	171 (42%)
Other or unknown	139 (17%)	76 (19%)
Response to initial chemoradiotherapy		
Stable disease	265 (32%)	131 (32%)
Objective response	564 (68%)	279 (68%)
Type of initial chemoradiotherapy		
Concurrent	538 (65%)	268 (65%)
Sequential	291 (35%)	142 (35%)



The anti-tumour immune response generated by radiation therapy may be limited by tumour cell adaptive resistance and can be circumvented by PD-L1 blockade

S. J. Dovedi^{1*}, G.L. Lipowska-Bhalla¹, E. J. Chedale¹, E. Poon², M. Morrow², R. Stewart², R.W. Wilkinson², J. Honeychurch¹, T. M. Illidge¹

¹Targeted Therapy Group, Institute for Cancer Sciences, Manchester Cancer Research Centre, University of Manchester, United Kingdom, UK. M20 4BX. ²MedImmune Ltd, Granta Park, Cambridge, UK, CB21 6GH. *simon.dovedi@ics.manchester.ac.uk

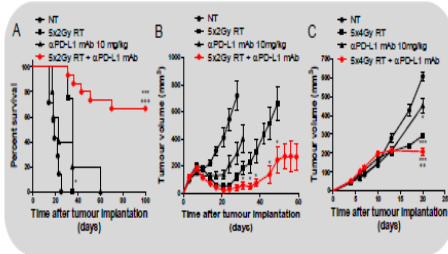
Background

Radiation Therapy (RT) is administered to around 50% of all cancer patients making it one of the most important treatment modalities for cancer. In addition to the direct cytoreductive effect of RT there is increasing evidence that RT-induced tumour cell death can be immunogenic. Despite this, immune-escape frequently occurs with tumour recurrence remaining the leading cause of mortality in patients receiving RT. The inhibition of key drivers of immunosuppression in this context using novel immunotherapeutic approaches may augment anti-tumour immune responses generated by RT with the potential to improve patient outcome.

The PD-1/PD-L1 axis is involved in the maintenance of peripheral tolerance and modulation of acute inflammatory responses through inhibition of T cell function such as loss of T cell receptor (TCR) signal transduction, or through apoptosis of activated T cells. Although barely detectable in most normal tissues expression of PD-L1 has been described in multiple malignancies.

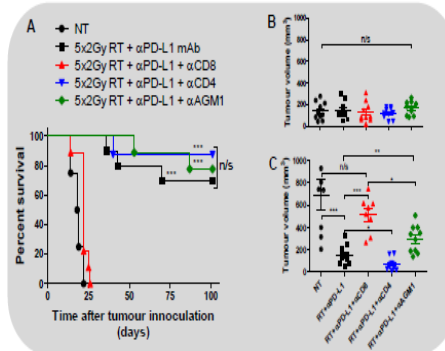
This preclinical study demonstrates the potential to enhance the efficacy of both conventional fractionated RT and α PD-L1 monoclonal antibody (mAb) therapy through combination. This novel combination warrants clinical evaluation.

Results



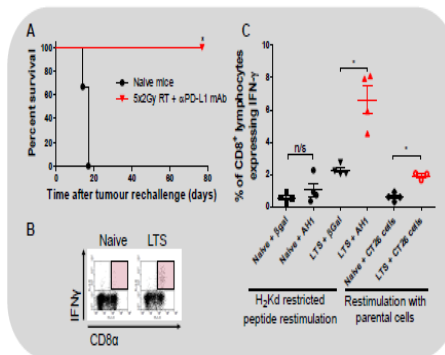
Blockade of the PD-1/PD-L1 axis potentiates the efficacy of fractionated RT.

A-C, CT26 (A), 4A34 (B) and 4T1 (C) tumour bearing mice received local RT delivered in 5 daily fractions of 2/4 Gy either alone or in combination with α PD-L1 mAb dosed at 10 mg/kg 3qw for up to 3 weeks. *, significance vs. control. +, significance vs. monotherapy. A, Log-rank (Mantel-Cox) test. B & C, Mann-Whitney test.



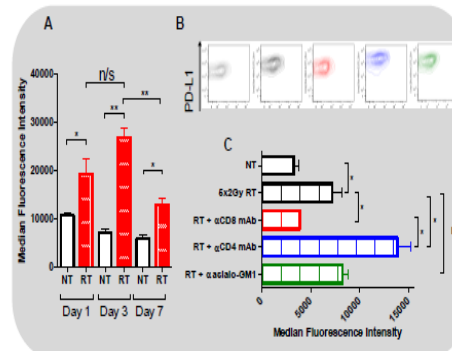
NK cells contribute to local tumour control following combination therapy but long-term survival is dependent on CD8+ T cells.

A-C) CT26 tumour bearing mice received local RT in combination with α PD-L1 mAb with immune cells depleted 1 day prior to therapy and maintained for 2 weeks. A, Survival curve of therapy. B & C, Tumour volumes on day of therapy (B) and 11 days post therapy (C). A, Log-rank (Mantel-Cox) test. B & C, Mann-Whitney test.



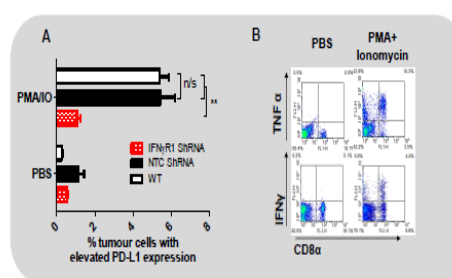
Combination therapy with RT and α PD-L1 mAb generates protective immunity.

A) Rechallenge of long-term surviving (LTS) mice originally treated with RT/ α PD-L1 therapy. B & C, Co-culture of splenocytes from naive or long-term surviving (LTS) mice with either peptide or tumour cells. A, Log-rank (Mantel-Cox) test. C, Mann-Whitney test.



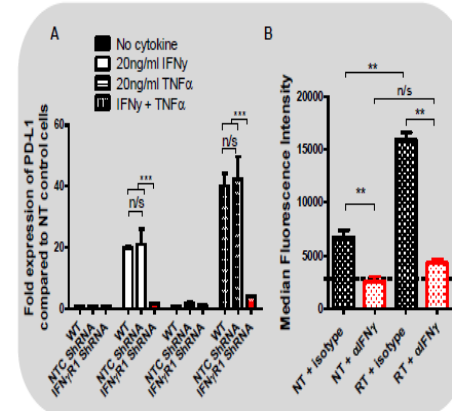
Tumour cell expression of PD-L1 is increased following RT *in vivo* and is dependent on CD8+ T cells.

A, Tumour cell expression (gated as CD45) of PD-L1 1, 3 or 7 days after treatment with fractionated RT. B & C, Representative contour plots (B) and median fluorescence intensity (C) of PD-L1 expression on CT26 cells isolated from tumours 3 days after RT in combination with CD8, CD4 or NK cell depleting antibodies. A & C, Mann-Whitney test.



CD8+ T cell production of IFN- γ and TNF- α mediate upregulation of tumour cell expression of PD-L1 *in vitro*.

A, Expression of PD-L1 on WT, non-targeting ShRNA (NTC) and IFN- γ /R1 ShRNA transduced CT26 cells following 24 hr co-culture with either PBS or PMA/ionomycin activated splenocytes. B, representative density plots showing expression of IFN- γ and TNF- α by CD8+ T cells following treatment with either PBS or PMA/ionomycin A, Mann-Whitney test.



IFN- γ is responsible for the upregulation of PD-L1 on tumour cells following RT expression but can be further augmented by TNF- α .

A, Expression of PD-L1 on WT, non-targeting ShRNA (NTC) and IFN- γ /R1 ShRNA transduced CT26 cells following co-culture with 20 ng/ml IFN- γ and/or TNF- α . B, PD-L1 expression on CT26 tumour cells isolated 72 hours after treatment with RT (10 Gy in 5 fractions) in combination with an IFN- γ blocking mAb (or isotype control) *in vivo*. A & B, Mann-Whitney test.

Conclusions

- Treatment with low-dose fractionated RT leads to upregulation of tumour cell PD-L1 expression through CD8+ T cell production of IFN- γ .
- Blockade of the PD-1/PD-L1 axis can enhance the immune response to RT in preclinical syngeneic models.

CBNPC localement avancés

Comment améliorer la survie avec la RT?

- Améliorer l'accès
 - à la RTCT concomitante
 - aux techniques de RT de pointe
 - aux essais cliniques
- Identification des marqueurs moléculaires/imagerie de radio-chimiorésistance
- Individualisation des traitements de RT/RTCT
- Incorporation de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique

