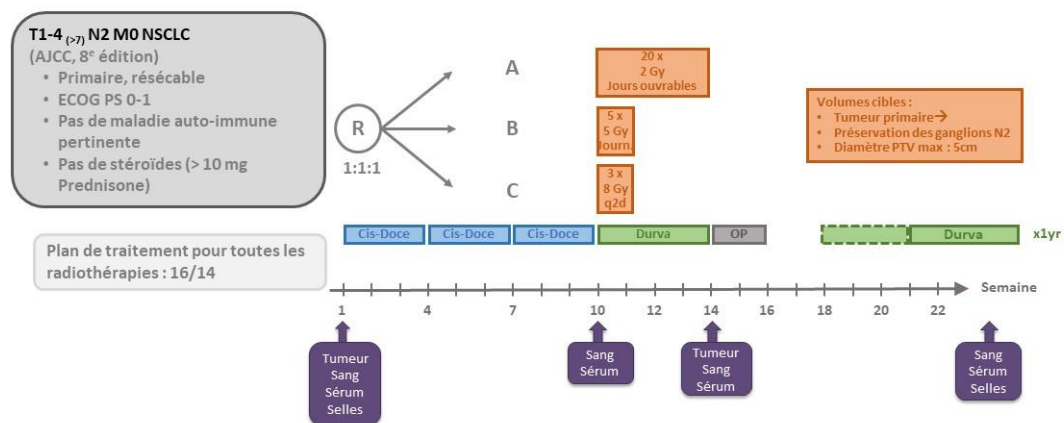


SAKK 16/18 : Renforcement des effets d'un blocage néo-adjuvant de PD-L1 suite à une chimiothérapie néo-adjuvante chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) de stade III (N2) résécable moyennant une radiothérapie immunomodulatrice. Un essai multicentrique de phase II

Projet

PD Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild

Le projet de recherche décrit ci-après représente la partie translationnelle de l'étude clinique SAKK 16/18, soutenue par le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK). Cette étude examine le rôle de la radiothérapie immunomodulatrice en combinaison avec le durvalumab, un inhibiteur anti-PD-L1, dans le contexte d'un traitement néo-adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade localement avancé (NSCLC stade IIIA (N2)). Par le biais de diverses études effectuées au cours des dernières décennies, le SAKK a su contribuer de manière significative à l'établissement de thérapies standard pour cette maladie. L'étude SAKK 16/14 a conduit à une amélioration importante de ces résultats par l'addition d'une immunothérapie péri-opératoire avec l'inhibiteur anti-PD-L1 durvalumab. L'étude SAKK 16/18 a été lancée il y a quelques mois sur la base de ces résultats. Elle comprendra 90 patients.



Notre essai actuel compte parmi les premiers au monde à examiner l'efficacité thérapeutique d'une inhibition du PD-L1 en combinaison avec une radiothérapie immunomodulatrice dans le contexte néo-adjuvant. L'utilisation néo-adjuvante de l'anticorps anti-PD-L1 durvalumab en combinaison avec une radiothérapie immunomodulatrice permet d'une part de vérifier l'hypothèse de l'étude qui prédit une amélioration du taux de guérison. D'autre part, par une dissection des modifications immunologiques dans le micro-environnement tumoral avant et après le traitement, elle rend possible des recherches translationnelles approfondies. Nous

cherchons à mieux comprendre les mécanismes *in vivo* chez les patients atteints de NSCLC et traités au durvalumab en combinaison avec une radiothérapie immunomodulatrice. Notre but est de caractériser plus en détail l'éventuelle propriété immunomodulatrice de l'irradiation et d'étudier les possibles mécanismes de résistance.

L'essai est unique en son genre et très innovant : jusqu'à présent, la combinaison d'inhibiteurs de checkpoint immunitaire avec une radiothérapie immunomodulatrice n'a été examinée que dans le cadre d'études précliniques ou de petites études cliniques précoces. En outre, ces travaux n'ont été effectués que dans le contexte de la maladie métastatique, où la résection de la tumeur ne joue aucun rôle et les tissus tumoraux sont rares. Par ailleurs, les tissus disponibles ne reflètent pas nécessairement la composition du micro-environnement tumoral au moment de l'inhibition du checkpoint immunitaire, puisque les biopsies tumorales ne sont généralement prélevées qu'une seule fois, lors du diagnostic de la maladie métastatique. Notre objectif est d'analyser de manière exhaustive l'immuno-cancer (c'est-à-dire le réseau très complexe et diversifié des sous-ensembles de cellules immunitaires infiltrant la tumeur) après l'inhibition du point de contrôle immunitaire. Pour ce faire, nous tirerons parti des résections tumorales dont nous disposons pour effectuer un séquençage d'ARN à haut débit, une analyse quantitative de l'expression des gènes et un profilage immunitaire multidimensionnel de cellules uniques moyennant la cytométrie de masse et l'immunohistochimie en couleurs. Nous sommes d'avis qu'une image globale de la dynamique complexe des interactions entre la tumeur et le système immunitaire est indispensable 1) à l'élucidation des mécanismes moléculaires et immunitaires sous-tendant l'inhibition d'un checkpoint immunitaire en combinaison avec une radiothérapie immunomodulatrice, et 2) à la formulation d'une définition immunologique précise des modifications dans le micro-environnement tumoral. Ces connaissances sont nécessaires pour une mise en œuvre optimale de ces nouveaux agents dans l'arsenal des thérapies oncologiques. Les résultats de notre projet devraient contribuer à concevoir, au profit des patients, de nouveaux essais cliniques combinant inhibiteurs de checkpoint immunitaire et radiothérapie immunomodulatrice.