



**HAL**  
open science

## Médecine de précision et immunoradiothérapie

C. Chargari, C. Robert, C. Genestie, E. Deutsch

► **To cite this version:**

C. Chargari, C. Robert, C. Genestie, E. Deutsch. Médecine de précision et immunoradiothérapie. Cancer/Radiothérapie, 2021, 25 (6-7), pp.570-575. 10.1016/j.canrad.2021.06.032 . hal-04501541

**HAL Id: hal-04501541**

**<https://hal.science/hal-04501541>**

Submitted on 22 Jul 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Médecine de précision et immunoradiothérapie**  
**Precision medicine and immuno-radiotherapy**

**C. Chargari<sup>1,2,3</sup>, C. Robert<sup>1,3</sup>, C. Genestie<sup>4</sup>, E. Deutsch<sup>1,3</sup>**

1. Service de curiethérapie, Département d'oncologie radiothérapie, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

2. Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Bretigny-sur-Orge, France.

3. Radiothérapie moléculaire et thérapies innovantes, INSERM UMR1030, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris Saclay, Villejuif, France

4. Département d'anatomopathologie, Gustave Roussy Cancer Campus

Auteur correspondant :

Prof. Cyrus Chargari, Brachytherapy Unit, Radiation Oncology Department, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

[cyrus.chargari@gustaveroussy.fr](mailto:cyrus.chargari@gustaveroussy.fr)

## **Résumé**

De nombreuses études cliniques visent à intégrer l'immunothérapie en oncologie radiothérapie, soit pour favoriser des réponses abscopales en association à la radiothérapie chez des patients atteints de cancer métastatique, soit dans le cadre du traitement d'une tumeur localement évoluée. La recherche de biomarqueurs de réponse au traitement est un axe majeur du développement de ces associations thérapeutiques, pour permettre l'identification précoce des patients qui tireront bénéfice du traitement, dans une approche personnalisée. Nous passons en revue certaines des stratégies applicables pour la personnalisation aux traitements associant radiothérapie et immunothérapie.

Mots clé : radiothérapie, oncologie radiothérapie, immunothérapie, biomarqueurs

## **Abstract**

Numerous clinical studies aim to integrate immunotherapy in radiotherapy oncology, either for generating abscopal responses in metastatic patients in combination with radiotherapy, or in the treatment of a locally advanced tumor. The search for biomarkers of response to treatment is a major axis in the development of these therapeutic combinations, to allow the early identification of patients who will benefit from the treatment, in the context of an increasingly personalized approach. We review some of the strategies that can be applied for personalization to combined radiotherapy and immunotherapy treatments.

Keywords: radiotherapy, radiation oncology, immunotherapy, biomarkers

Le développement rapide de l'immunothérapie en oncologie a été associé à des améliorations significatives de la survie dans de nombreuses localisations tumorales solides métastatiques ou hémopathies malignes. Parmi les immunomodulateurs développés dans le cadre d'approches translationnelles, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont été les plus évalués, avec des bénéfices significatifs pour les patients mais des taux de réponse qui demeurent assez faibles en traitement exclusif. Les données précliniques suggérant une synergie locale et/ou systémique entre les inhibiteurs du cycle cellulaire et la radiothérapie ont encouragé l'évaluation de stratégies de ciblage visant à potentialiser chacun de ces traitements. Cette approche a été confortée par le constat préclinique de l'effet immunomodulateur de la radiothérapie, mais surtout par des données précliniques et cliniques confirmant la réalité de l'effet abscopal [1-4].

Initialement développées en situation métastatique, les stratégies de immunoradiothérapie ont progressivement été introduites plus précocement, dans la prise en charge des cancers localement évolués, en association à la radiothérapie. Les résultats des essais cliniques associant une radiothérapie et une immunothérapie ont cependant été variables d'une étude à l'autre, avec parfois des résultats décevants malgré un rationnel préclinique solide [5;6]. Ainsi, une large étude de phase III randomisée a testé l'administration d'ipilimumab ou de placebo en association à une radiothérapie de métastase osseuse (de 8 Gy) de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Cette étude, positive pour la survie sans progression, était négative pour la survie globale (critère de jugement principal). Une analyse en sous-groupe suggérait cependant un bénéfice de survie chez les patients en cas de facteurs de pronostic favorable [6].

Il existe une grande variabilité individuelle dans la réponse des cancers à l'immunothérapie, dépendante en particulier du phénotype des cellules tumorales mais également du microenvironnement, dont l'implication dans la réponse aux traitements immunomodulateurs est un paramètre majeur de l'indice thérapeutique [7-10]. L'identification de biomarqueurs d'efficacité est une étape importante dans l'évaluation des stratégies associant immunothérapie et radiothérapie afin d'éviter d'une part d'exposer les patients à des traitements possiblement toxiques, inefficaces et coûteux, et d'autre part pour permettre de mieux définir les modalités des associations thérapeutiques en termes de doses, fractionnement et volumes d'irradiation. Le choix de la séquence d'association est par ailleurs un paramètre important de l'efficacité thérapeutique des associations de radiothérapie et d'immunothérapie [7-10]. A ce jour, de nombreuses études ont évalué, principalement en rétrospectif, les potentiels biomarqueurs applicables aux traitements immunomodulateurs ou à la radiothérapie. Peu de données cependant existent sur leur valeur dans le contexte de combinaisons thérapeutiques.

Cette revue, non exhaustive, souligne certaines des stratégies applicables à la l'immunoradiothérapie en termes de biomarqueurs.

## Expression de PD-L1

L'interaction entre le ligand PD-L1 (*programmed death-ligand 1*), exprimé à la surface des cellules tumorales et PD-1, récepteur de mort cellulaire programmée exprimé à la surface des lymphocytes B et T, entraîne une inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale. Plusieurs agents pharmacologiques ont été développés, ciblant PD-L1 (ex : atezolizumab, durvalumab) ou PD-1 (nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab), pour inhiber cette interaction et donc restaurer l'immunité anti-tumorale via l'activation des lymphocytes T effecteurs et des cellules NK (*Natural Killers*). Les cellules tumorales surexpriment fréquemment PD-L1. Il existe une corrélation entre le niveau d'expression de PD-L1 en immunohistochimie et l'efficacité de certains inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, tels que le nivolumab. Ainsi, il a été rapporté dès 2012 des taux de réponse de 36 % chez des patients traités pour des tumeurs solides exprimant PD-L1 (définies par un seuil d'expression de 5 %), contre 0 % pour des tumeurs n'exprimant pas PD-L1 [11]. Par la suite, d'autres études ont confirmé la valeur prédictive de cette expression de PD-L1 en termes de réponse et de survie sans progression après traitement par nivolumab ou pembrolizumab, avec cependant des seuils d'expression très variables selon les études. L'absence d'expression de PD-L1 n'est pas cependant synonyme d'absence de réponse aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1, et ainsi dans un essai randomisé à trois bras testant le nivolumab, l'ipilimumab, ou l'association des deux, une synergie d'action a été observée entre les deux agents chez les patients atteints d'une tumeur qualifiée de n'exprimant pas PD-L1[12]. Par ailleurs, le niveau d'expression de PD-L1 dans les tumeurs peut être évolutif dans le temps, ce qui limite son utilisation comme biomarqueur. Ainsi, dans l'étude PACIFIC-1, qui évaluait l'administration de durvalumab en situation adjuvante sur une durée de 12 mois (ou jusqu'à progression si plus précoce) après chimioradiothérapie concomitante pour un cancer bronchique non à petites cellules, le bénéfice observé en termes de survie sans progression ne dépendait pas du niveau d'expression tumorale du PD-L1. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces résultats, l'une d'entre elles étant le fait que l'irradiation est susceptible d'induire l'expression de PD-L1 dans le microenvironnement tumoral. Il est à souligner que dans l'étude PACIFIC-1, les patients étaient randomisés à la fin de la chimiothérapie, dans un contexte où la charge tumorale est normalement la plus faible et après exclusion des patients en situation de progression sous chimioradiothérapie (donc des patients sélectionnés) [13].

## Charge mutationnelle

La charge mutationnelle tumorale correspond au nombre de mutations dans les régions codantes du génome tumoral. Elle se quantifie en fonction du nombre de mutations somatiques non-synonymes (ces mutations étant associées à des modifications de la séquence des acides aminés) par mégabase dans les cellules cancéreuses, par séquençage de nouvelle génération (NGS) et comparaison entre tissu tumoral et cellules mononucléaires sanguines. La charge mutationnelle est très variable d'une tumeur à l'autre, et l'existence d'une charge mutationnelle élevée est associée à une probabilité accrue de génération de néoantigènes tumoraux, qui contribuent à augmenter l'immunogénicité tumorale [14]. De nombreuses données cliniques ont montré qu'une charge mutationnelle élevée était associée à des taux de réponse supérieurs et à un pronostic plus

favorables chez des patients traités par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire [15 ;16]. Par ailleurs, l'association de nivolumab et d'ipilimumab a montré une amélioration de la probabilité de survie sans progression des patients traités pour un cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique à charge mutationnelle élevée, en comparaison à une chimiothérapie. Dans cet essai randomisé, le bénéfice de l'immunothérapie était retrouvé indépendamment de l'expression de PD-L1, validant l'intérêt de la charge mutationnelle comme biomarqueur de sélection des patients candidats à une immunothérapie [17].

Cependant, des données récentes incluant différentes tumeurs primitives incluses dans le TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) n'ont pas montré d'association entre la charge mutationnelle et la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, l'impact de la charge mutationnelle élevée n'étant significatif que dans le sous-groupe des tumeurs pour lesquelles le taux de lymphocytes T CD8 était positivement corrélé à la charge néo-antigénique. Ainsi, pour ces tumeurs (ex : cancers du poumon, de la vessie, mélanome), le taux de réponses objectives après traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire était de 38,9%, avec un impact significatif de la charge mutationnelle (odds ratio (OR) = 4.1 ; intervalle de confiance à 95 % : 2.9-5.8 ;  $p < 2 \times 10^{-16}$ ). Pour les tumeurs sans corrélation entre le taux de lymphocytes T CD8 et la charge néoantigénique, le taux de réponse était inférieur à 20 % [18].

Peu de données sont disponibles sur l'impact de la charge mutationnelle dans la réponse à la radiothérapie, mais des données rétrospectives publiées en 2021 et étudiant l'impact de la charge mutationnelle tumorale et de l'aneuploïdie tumorale en termes de prédiction de l'efficacité de la radiothérapie suggèrent, à partir d'études de séquençage de l'exome entier, que ces deux déterminants de l'immunogénicité tumorale seraient associés respectivement positivement et négativement avec la survie des patients traités par irradiation. Par ailleurs, ces deux altérations génomiques étaient synergiques en termes de prédiction du risque de décès, ouvrant des perspectives en termes de stratification des patients et de meilleure personnalisation des traitements [19].

### **Système Mismatch Repair**

Parmi les événements à l'origine d'une charge mutationnelle élevée, les défauts de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) jouent un rôle majeur. En particulier, l'existence d'un déficit du système de réparation des erreurs de base ou des erreurs insertions/délétions de base (système MMR : *mismatch repair*) entraîne une accumulation de mutations tumorales immunogéniques. Ce phénotype tumoral s'évalue par amplification PCR (*polymerase chain reaction*) des régions de l'ADN contenant les microsatellites ou par quantification immunohistochimique. Pour le cancer colorectal, il existe une concordance supérieure à 98 % entre l'évaluation immunohistochimique des quatre protéines et le test moléculaire d'instabilité microsatellitaire (MSI, Pentaplex) [20]. Il a ainsi été montré que les patients traités par pembrolizumab et présentant un défaut du système MMR ou une instabilité microsatellitaire (statut MSI, par mutation germinale ou somatique) avaient des réponses prolongées

et parfois spectaculaires au pembrolizumab ou au nivolumab [21 ;22]. L'existence d'un défaut du système MMR est à présent validée comme biomarqueur d'efficacité aux anti-PD-1. Bien qu'il puisse exister des différences entre tumeur primitive et métastases, la comparaison aux études immunohistochimiques montre une reproductibilité dans près de 80 % des cas entre les sites primitif et secondaire [23]. Par ailleurs, l'existence d'un défaut du système MMR pourrait avoir un impact chez les patients recevant une radiothérapie. Ainsi, une étude rétrospective récente conduite chez des patients pris en charge pour un cancer rectal montre que chez les patients en situation de défaut du système MMR, le pronostic est plus favorable lorsqu'ils reçoivent une chimiothérapie néoadjuvante que s'ils reçoivent une chimioradiothérapie préopératoire. A l'inverse, chez les patients en situation de système MMR fonctionnel, le pronostic était plus favorable lorsqu'ils étaient pris en charge par chimioradiothérapie, en particulier en cas de maladie de stade III ( $P = 0.02$ ). Ces données ne sont à l'heure actuelle qu'exploratoires et le rationnel sous-jacent n'est pas clair [24]. Une hypothèse soulevée serait la survenue fréquente de mutations BRAF chez les patients en situation de défaut du système MMR, susceptible d'entraîner une résistance à la chimioradiothérapie [25].

### **Infiltrat leucocytaire**

La réponse aux traitements immunomodulateurs varie en fonction de différents facteurs liés au microenvironnement tumoral. Il a été montré que des niveaux élevés de lymphocytes CD8+ T cytotoxiques dans une tumeur étaient prédictifs de sa réponse à l'immunothérapie et/ou à la radiothérapie [1]. Par ailleurs, l'irradiation entraîne une régulation positive des gènes contenant des mutations oncogéniques dans des modèles murins de tumeurs peu immunogéniques, avec une synergie démontrée entre vaccination avec des néoépitopes inducteurs d'une réponse T et l'irradiation, les lymphocytes CD8+ T induits par la vaccination détruisant préférentiellement les cellules tumorales irradiées [4]. Les TILs (*tumors-infiltrating lymphocytes*) sont impliqués dans la progression tumorale après radiothérapie et chimiothérapie. Dans une étude portant sur 64 patients pris en charge pour un cancer du rectum par chimioradiothérapie ou chimiothérapie néoadjuvante, il a été montré qu'une faible densité de CD8+ TILs dans les échantillons biopsiques préthérapeutiques était associée à une moins bonne réponse tumorale au traitement néoadjuvant. Dans le groupe des patients traités par radiochimiothérapie néoadjuvante, la densité de CD8+ TILs au niveau des pièces opératoires réséquées était augmentée, en comparaison aux prélèvements préthérapeutiques, suggérant d'une part que les réactions immunitaires impliquant les lymphocytes T auraient un rôle important dans la réponse à la chimioradiothérapie, et d'autre part que l'irradiation est susceptible d'activer la réponse immunitaire anti-tumorale [26]. D'autres données montrent que la densité de lymphocytes NK dans les tissus tumoraux est inférieure à celle des tissus sains, avec cependant une augmentation après la chimioradiothérapie [27]. Par ailleurs, l'augmentation de la population de lymphocytes NK est corrélée positivement à la réponse à la chimioradiothérapie et à la survie [28]. Il a été montré dans une étude portant sur 46 patients pris en charge par immunothérapie anti PD-1 pour un mélanome que l'expression tumorale de l'axe immuno-suppresseur PD-1/PD-L1 était corrélée à la présence de cellules CD8+ T au niveau des marges de résection tumorale et pouvait possiblement prédire la réponse au traitement (pembrolizumab). Les patients qui répondaient au traitement avaient

une prolifération de lymphocytes T CD8+ dans la tumeur et à ses marges, avec une grande proximité entre les foyers d'expression de PD-1/PD-L1 et ceux du répertoire clonal TCR (*T cell receptor*) [29]. Des études rétrospectives suggèrent qu'une densité élevée de lymphocytes CD8+ dans le stroma de tumeurs rectales réséquées après chimioradiothérapie préopératoire serait associée à un pronostic plus favorable. Par ailleurs, un *ratio* élevé au moment du diagnostic entre les cellules intraépithéliales CD8+ et les cellules régulatrices T exprimant FOXP3 (*forkhead box P3*) est également associé à une réponse tumorale favorable [30]. L'immunoscore, test immunologique basé sur les densités de cellules lymphocytaires CD3+ et CD8+ et validé dans une large cohorte indépendante, permet de quantifier l'infiltrat de cellules immunitaires dans les tumeurs. L'immunoscore a montré sa valeur pronostique dans les cancers colorectaux, permettant de classer les patients en fonction de leur risque de récurrence en trois groupes (haut risque, risque intermédiaire, risque faible) [31]. D'autres données, plus préliminaires, suggèrent que ce score immunologique, permettrait de prédire la réponse histologique après chimioradiothérapie préopératoire pour des cancers du rectum [32]. La leucocytose systémique paranéoplasique, facteur de pronostic défavorable dans plusieurs localisations tumorales prises en charge par chimioradiothérapie, est par ailleurs inversement corrélée à l'infiltration intratumorale en lymphocytes CD8+ [33].

Il a été montré une corrélation entre l'infiltration en macrophages associés aux tumeurs (*tumors associated macrophages*, TAM) et le pronostic [34]. Cet infiltrat tumoral est lui-même corrélé à la leucocytose para-néoplasique, facteur de pronostic défavorable dans plusieurs localisations tumorales localement avancées traitées par rayonnements ionisants [35-37]. La plupart des études montrent que l'infiltration en TAMs est associée à un pronostic défavorable. Ces cellules activent en effet la croissance tumorale, la néoangiogenèse tumorale, et inhibent les mécanismes de réponse immunitaire [34]. Selon une classification discutable d'un point de vue biologique, les macrophages peuvent avoir une fonction différente selon leur polarisation en macrophages M1, aux fonctions cytotoxiques, et macrophages M2, impliqués dans la réparation tissulaire. Les macrophages M1 exercent une fonction antitumorale par la voie de l'interféron gamma, alors que les macrophages M2 ont classiquement une activité inhibitrice de la réponse immunitaire antitumorale [38]. Les données de la littérature sont cependant parfois contradictoires. Ainsi, chez des patients traités par radiochimiothérapie ou bioradiothérapie (cetuximab concomitant) pour un cancer de l'oropharynx, il a été montré qu'une densité intraépithéliale en macrophages M2 élevée était corrélée à une survie sans progression plus élevée. Par ailleurs, la probabilité de survie sans progression à 5 ans chez les patients en situation de densité stromale en macrophages M2 faible était supérieure après chimioradiothérapie (par comparaison à la bio-adiothérapie), alors qu'il n'était pas retrouvé de différence lorsque les tumeurs présentaient une densité stromale en macrophages élevée. De plus, dans le sous-groupe des patients atteints de tumeur exprimant p16, une densité stromale élevée était corrélée à une probabilité de survie à 5 ans sans progression améliorée (par comparaison à une densité faible) [39]. Ces données, encore exploratoires et nécessitant validation dans une cohorte indépendante, montrent quoiqu'il en soit la complexité de l'étude de biomarqueurs, qui peuvent avoir une valeur pronostique et/ou prédictive dépendant du contexte d'évaluation (type tumoral, modalités de traitement).



## **Interféron de type I**

L'irradiation entraîne un relargage par les cellules tumorales d'interféron de type I, acteur important de la réponse immunitaire. Il a par ailleurs été montré dans une étude de phase précoce associant pembrolizumab et radiothérapie stéréotaxique chez des patients pris en charge pour des cancers solides métastatiques une corrélation entre la réponse abscopale des lésions non irradiées (mesurées selon les RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]) et l'expression de quatre gènes associés à la voie de l'interféron-gamma au niveau des biopsies réalisées après irradiation [40]. En effet, l'induction de la réponse interféron de type I après irradiation est essentielle au fonctionnement des lymphocytes T CD8+, et par ailleurs la voie de l'interféron gamma régule l'expression de PD-L1 [41]. Cependant, d'autres données montrent que l'activation chronique de la voie de l'interféron gamma est corrélée à la résistance aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, la voie de signalisation de l'interféron gamma régulant des programmes multigéniques de résistance aux inhibiteurs de CTLA4 [42]. L'activation de la voie cGAS/STING (STimulator of INterferon Genes) est primordiale dans la réponse interféron. Composante du système immunitaire inné, cette voie est activée par la détection de fragments d'ADN dans le cytosol. L'irradiation induit un stress cellulaire et crée des cassures de l'ADN, et l'activation de cGAS/STING conduit à l'induction d'une réponse à l'interféron gamma. La voie STING favorise une réponse immunitaire antitumorale, favorisant le recrutement et l'activation dans le microenvironnement tumoral de cellules dendritiques spécialisées dans la présentation croisée d'antigènes aux lymphocytes T CD8+. L'effet antitumoral de l'inhibition de PD-L1 semble dépendre de l'activation de cGAS [43;44]. Lorsque la dose par fraction est supérieure à 8 Gy, la capacité de l'ADN cytosolique à générer une réponse interféron via la voie cGAS/STING semble plus faible, possiblement en rapport avec l'activation d'une l'exonucléase (Trex) qui diminue ainsi la synergie entre les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire et l'irradiation. Ces données, qui possiblement expliquent les données précliniques sur modèles murins suggérant que l'effet abscopal est observé préférentiellement pour des doses par fraction  $\leq 8$  Gy, montrent la complexité des interactions entre la radiothérapie et le système immunitaire, soulignant également les perspectives en termes de pharmacomodulation et d'identification du schéma optimal d'association pour potentialiser les effets systémiques de la radiothérapie [45;46]

## **Caractérisation tumorale radiomique**

L'analyse quantitative des images médicales est l'objet de nombreuses études pour permettre de mieux prédire la réponse aux traitements par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires [47 ;48]. A partir d'images scanographiques, une étude rétrospective a développé puis validé sur plusieurs cohortes indépendantes une signature radiomique de l'infiltration en lymphocytes CD8+, la densité de ces cellules immunitaires ayant elle-même été définie à partir de données génomiques RNA-seq. Cette étude montre la possibilité de différencier les tumeurs riches en cellules inflammatoires de celles qui en sont pauvres. Les auteurs ont par ailleurs montré que la présence d'un score radiomique élevé avant traitement était corrélée à une meilleure survie globale chez les patients traités en phases précoces par des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 [49]. Ces données montrent la

possibilité d'utiliser l'outil radiomique comme biomarqueur non invasif de réponse aux traitements immunomodulateurs. En association à une irradiation, des données récentes suggèrent qu'une signature radiomique CD8 pourrait permettre d'identifier les patients à inclure dans les essais d'immunoradiothérapie ainsi que les lésions à irradier atteints de lésions multiples (100 lésions irradiées en conditions stéréotaxiques, 189 lésions non irradiées) a montré que l'hétérogénéité des scores radiomiques des lésions à l'échelle du patient était corrélée à la survie sans progression et à la survie globale [50]. De plus, les lésions présentant la plus faible infiltration en lymphocytes CD8+ en prétraitement seraient les plus à même de bénéficier d'un traitement local par irradiation.

### **Biomarqueurs périphériques**

Pour ce qui est de la réponse à l'immunothérapie, les données récentes montrent que l'éosinophilie est un facteur de pronostic favorable chez les patients pris en charge pour un mélanome métastatique traités par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. En analyse en sous-groupes, les patients ayant une éosinophilie supérieure à 20% avaient une survie médiane prolongée de 35 mois. Ces données doivent être confirmées dans une cohorte indépendante, et l'impact en immunoradiothérapie n'est pas démontré [51]. Plusieurs paramètres biologiques présents avant immunothérapie ont été associés à une réponse au traitement (ex : fréquence accrue de cellules CD8T Bim+ au baseline, CD8 EM1, faible expression de PD-L1 sur les lymphocytes CD4/8+ T, faible présence de lymphocytes mémoire CD14+ CD16b<sup>-</sup> HLA-DR<sup>hi</sup>, taux élevé de cellules CD8 CM, augmentation transitoire sous traitement de MIP-1  $\alpha$  (Macrophage Inflammatory Protein) et  $\beta$ , augmentation des lymphocytes B CD21<sup>lo</sup>, faible fréquence des cellules MDSCs (Myeloid Derived Stem Cells), taux faible de lymphocytes Treg, régulateurs], [etc.] [52]. Une minorité de ces marqueurs ont cependant fait l'objet de validations dans des cohortes indépendantes et la plupart des données disponibles concernent le traitement par ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique. Les données en association à la radiothérapie sont cependant, à ce jour, uniquement exploratoires.

### **Conclusion**

Les perspectives de l'immunoradiothérapie sont nombreuses, mais leur exploitation nécessite de mieux comprendre les mécanismes de l'interaction entre immunothérapie, stroma tumoral, et irradiation. A ce jour, plusieurs études sont en cours pour mieux étudier ces associations, avec réalisation de prélèvements multiples tumoraux et périphériques visant à mettre en évidence des biomarqueurs de réponse à l'association. L'intégration des outils radiomiques est également une voie de recherche prometteuse dans la personnalisation des traitements en immunothérapie. De nombreuses questions demeurent, et les nombreux facteurs pronostiques qui ont été proposés dans la littérature récente ne doivent pas être confondus avec des biomarqueurs de réponse au traitement, qui nécessitent l'application d'une méthodologie stricte, avec validation dans des cohortes indépendantes. Par ailleurs, il n'est pas certain que les biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie puissent être utilisés tels quels pour les associations de immunoradiothérapie. L'intégration de ces

outils biologiques dans la méthodologie des essais thérapeutiques pourrait à terme permettre d'optimiser la prise en charge des patients.

## REFERENCES

1. Lhuillier C, Vanpouille-Box C, Galluzzi L, Formenti SC, Demaria S. Emerging biomarkers for the combination of radiotherapy and immune checkpoint blockers. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct; 52(Pt 2): 125–134.
2. Chargari C, Levy A, Paoletti X, Soria JC, Massard C, Weichselbaum RR, Deutsch E. Methodological Development of Combination Drug and Radiotherapy in Basic and Clinical Research. *Clin Cancer Res.* 2020 Sep 15;26(18):4723-4736.
3. Deutsch E, Chargari C, Galluzzi L, Kroemer G. Optimising efficacy and reducing toxicity of anticancer radioimmunotherapy. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):e452-e463.
4. Lhuillier C, Rudqvist NP, Yamazaki T, Zhang T, Charpentier M, Galluzzi L, et al. Radiotherapy-exposed CD8+ and CD4+ neoantigens enhance tumor control. *J Clin Invest.* 2021 Mar 1; 131(5): e138740.
5. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):795-803. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00054-6. Epub 2015 Jun 18.
6. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):700-12.
7. Levy A, Chargari C, Cheminant M, Simon N, Bourgier C, Deutsch E. Radiation therapy and immunotherapy: implications for a combined cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 278-287.
8. Hader M, Frey B, Fietkau R, Hecht M, Gaipl US. Immune biological rationales for the design of combined radio- and immunotherapies. *Cancer Immunol Immunother.* 2020 Feb;69(2):293-306.
9. Demaria S, Formenti SC (2012) Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol* 2:153
10. Lhuillier C, Vanpouille-Box C, Galluzzi L, Formenti SC, Demaria S. Emerging biomarkers for the combination of radiotherapy and immune checkpoint blockers. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 2):125-134.

11. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28; 366(26):2443-54.
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34.
13. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
14. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69–74.
15. Shi Y, Lei Y, Liu L, Zhang S, Wang W, Zhao J, et al. Integration of comprehensive genomic profiling, tumor mutational burden, and PD-L1 expression to identify novel biomarkers of immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2021 Apr;10(7):2216-2231
16. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2500-2501.
17. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018 ;378:2093–2104.
18. McGrail DJ, Pilié PG, Rashid NU, Voorwerk L, Slagter M, Kok M, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol*. 2021 May;32(5):661-672.
19. Jia Q, Chu Q, Zhang A, Yu J, Liu F, Qian K, et al. Mutational burden and chromosomal aneuploidy synergistically predict survival from radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Commun Biol*. 2021 Jan 29;4(1):131.
20. Guyot D'Asnières De Salins A, Tachon G, Cohen R, Karayan-Tapon L, Junca A, Frouin E, et al. Discordance between immunochemistry of mismatch repair proteins and molecular testing of microsatellite instability in colorectal cancer. *ESMO Open*. 2021 Apr 27;6(3):100120.
21. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–413.
22. Hewish M, Lord CJ, Martin SA, Cunningham D, Ashworth A. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(4):197–208.

23. Jung J, Kang Y, Lee YJ, Kim E, Ahn B, Lee E, et al. Comparison of the Mismatch Repair System between Primary and Metastatic Colorectal Cancers Using Immunohistochemistry. *J Pathol Transl Med*. 2017 Mar;51(2):129-136.
24. Ye SH, Cheng YK, Zhang L, Zou YF, Chen P, Deng YH, et al. Association of mismatch repair status with survival and response to neoadjuvant chemo(radio)therapy in rectal cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2020 Sep 7;4:26.
25. Jiang D, Wang X, Wang Y, Philips D, Meng W, Xiong M, al. Mutation in BRAF and SMAD4 associated with resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Virchows Arch*. 2019;475, 39–47.
26. Matsutani S, Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Nakao S, et al. Significance of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Cancer Sci*. 2018 Apr;109(4):966-979. doi: 10.1111/cas.13542. Epub 2018 Mar 25.
27. Lim SH, Chua W, Cheng C, Descallar J, Ng W, Solomon M, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on tumor-infiltrating/associated lymphocytes in locally advanced rectal cancers. *Anticancer Res*. 2014 Nov;34(11):6505-13.
28. Alderdice M, Dunne PD, Cole AJ, O'Reilly PG, McArt DG, Bingham V, et al. Natural killer-like signature observed post therapy in locally advanced rectal cancer is a determinant of pathological response and improved survival. *Mod Pathol*. 2017 Sep;30(9):1287-1298. doi: 10.1038/modpathol.2017.47. Epub 2017 Jun 16.
29. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov 27; 515(7528):568-71.
30. Shinto E, Hase K, Hashiguchi Y, Sekizawa A, Ueno H, Shikina A, et al. CD8+ and FOXP3+ tumor-infiltrating T cells before and after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21 Suppl 3:S414-21.
31. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*. 2018 May 26;391(10135):2128-2139.
32. Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B, Marliot F, Haicheur N, Tosi AM, et al. Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2014 Apr 1;20(7):1891-9.
33. Martin D, Rödel F, Winkelmann R, Balerspås P, Rödel C, Fokas E. Peripheral Leukocytosis Is Inversely Correlated with Intratumoral CD8+ T-Cell Infiltration and Associated with Worse Outcome after Chemoradiotherapy in Anal Cancer. *Front Immunol*. 2017 Sep 29;8:1225.

34. Mantovani A, Marchesi F, Jaillon S, Garlanda C, Allavena P. Tumor-associated myeloid cells: diversity and therapeutic targeting. *Cell Mol Immunol*. 2021 Mar;18(3):566-578.
35. Schernberg A, Huguet F, Moureau-Zabotto L, Chargari C, Rivin Del Campo E, Schlienger M, Escande A, Touboul E, Deutsch E. External validation of leukocytosis and neutrophilia as a prognostic marker in anal carcinoma treated with definitive chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2017 Jul;124(1):110-117. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.009. Epub 2017 Jun 26. PubMed PMID: 28662871.
36. Schernberg A, Moureau-Zabotto L, Rivin Del Campo E, Escande A, Ducreux M, Nguyen F, Goere D, Chargari C, Deutsch E. Leukocytosis and neutrophilia predict outcome in locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Oncotarget*. 2017 Feb 14;8(7):11579-11588. doi: 10.18632/oncotarget.14584. PubMed PMID: 28086222; PubMed Central PMCID: PMC5355287.
37. Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, Gouy S, Mazon R, Leroy T, Bentivegna E, Morice P, Deutsch E, Chargari C. Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy? *Oncotarget*. 2016 Nov 15;7(46):74886-74894. doi: 10.18632/oncotarget.12440. PubMed PMID: 27713124; PubMed Central PMCID: PMC5342709.
38. Shia X, Shiao SL. The Role of Macrophage Phenotype in Regulating the Response to Radiation Therapy. *Transl Res*. 2018 Jan; 191: 64–80.
39. Ou D, Adam J, Garberis I, Blanchard P, Nguyen F, Levy A, et al. Influence of tumor-associated macrophages and HLA class I expression according to HPV status in head and neck cancer patients receiving chemo/bioradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019 Jan;130:89-96. doi: 10.1016/j.radonc.2018.08.013. Epub 2018 Aug 29.
40. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, Pitroda SP, Melotek JM, Zha Y, Al-Hallaq HA, Arina A, Khodarev NN, Janisch L, Chang P, Patel JD, Fleming GF, Moroney J, Sharma MR, White JR, Ratain MJ, Gajewski TF, Weichselbaum RR, Chmura SJ. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1611-1618.
41. Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, Saco J, Escuin-Ordinas H, Rodriguez GA, et al. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Rep*. 2017 May 9;19(6):1189-1201. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.031.
42. Benci JL, Xu B, Qiu Y, Wu TJ, Dada H, Twyman-Saint Victor C, et al. Tumor Interferon Signaling Regulates a Multigenic Resistance Program to Immune Checkpoint Blockade. *Cell*. 2016 Dec 1;167(6):1540-1554.e12.
43. Chen Q, Sun L, Chen ZJ. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat Immunol*. 2016 Sep 20;17(10):1142-9.
44. Wang H, Hu S, Chen X, Shi H, Chen C, Sun L, et al. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Feb 14;114(7):1637-1642.

45. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, 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 Sep 1;15(17):5379-88.
46. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun*. 2017 Jun 9;8:15618. doi: 10.1038/ncomms15618.
47. Sun R, Limkin EJ, Dercle L, Reuzé S, Zacharaki EI, Chargari C, Schernberg A, Dirand AS, Alexis A, Paragios N, Deutsch É, Ferté C, Robert C. Computational medical imaging (radiomics) and potential for immuno-oncology. *Cancer Radiother*. 2017 Oct;21(6-7):648-654.
48. Zhang C, de A F Fonseca L, Shi Z, Zhu C, Dekker A, Bermejo I, et al. Systematic review of radiomic biomarkers for predicting immune checkpoint inhibitor treatment outcomes. *Methods*. 2021 Apr;188:61-72.
49. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1180-1191.
50. Sun R, Sundahl N, Hecht M, Putz F, Lancia A, Rouyar A, et al. Radiomics to predict outcomes and abscopal response of patients with cancer treated with immunotherapy combined with radiotherapy using a validated signature of CD8 cells. *J Immunother Cancer*. 2020 Nov;8(2):e001429.
51. Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy*. 2017 Jan;9(2):115-121. doi: 10.2217/imt-2016-0138.
52. Nixon AB, Schalper KA, Jacobs I, Potluri S, Wang IM, Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 27;7(1):325.