



**HAL**  
open science

# Lymphopénie radio-induite : les lymphocytes comme nouvel organe à risque

P.A. Laurent, É. Deutsch

## ► To cite this version:

P.A. Laurent, É. Deutsch. Lymphopénie radio-induite : les lymphocytes comme nouvel organe à risque. *Cancer/Radiothérapie*, 2023, 27 (6-7), pp.511-518. <10.1016/j.canrad.2023.06.017>. <hal-04501633>

**HAL Id: hal-04501633**

**<https://hal.science/hal-04501633v1>**

Submitted on 1 Oct 2025

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 CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

# **Lymphopénie radio-induite : les lymphocytes comme nouvel organe à risque**

## ***Radiation-induced lymphopenia: lymphocytes as a new organ at risk***

P.A. Laurent<sup>1,2</sup>, É. Deutsch<sup>1\*,2</sup>

<sup>1</sup> Service de radiothérapie oncologique, Gustave-Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

<sup>2</sup> Inserm, U1030 Molecular Radiation Therapy and Therapeutic Innovation, Gustave-Roussy Cancer Campus, université Paris-Saclay, Villejuif, France

\*Auteur correspondant ; e-mail: [eric.deutsch@gustaveroussy.fr](mailto:eric.deutsch@gustaveroussy.fr)

### **Mots clé**

radiothérapie, lymphopénie, organe à risque

### **Keywords**

Radiotherapy, lymphopenia, organs at risk

### **Résumé**

La prise en compte du système immunitaire dans la lutte antitumorale a bouleversé le paradigme de traitement des cancers au 21<sup>e</sup> siècle. Les stratégies de traitements combinés associant la radiothérapie à une immunothérapie sont en implémentation croissante dans la pratique clinique. Dans ce cadre, les lymphocytes, qu'il s'agisse des lymphocytes infiltrant la tumeur, des lymphocytes du sang circulant ou des lymphocytes résidant au sein des ganglions, constituent des acteurs incontournables de l'immunité antitumorale cellulaire et humorale. La radiosensibilité importante des lymphocytes a été mise en évidence dès le début des années 1990. Avec les cellules de la muqueuse digestive, les lymphocytes font ainsi partie des types cellulaires les plus radiosensibles de l'organisme. En comparaison des anciennes pratiques de radiothérapie externe, les traitements actuels avec modulation d'intensité ont permis une amélioration considérable de la toxicités aiguë et tardive, au prix d'une augmentation importante du volume irradié à faible dose. Cela n'est pas sans conséquence sur l'incidence de la lymphopénie radio-induite, avec des implications pronostiques de celle-ci dans de nombreux types tumoraux. Ainsi, pour ne pas entraver l'action de l'immunité antitumorale et l'efficacité de l'immunothérapie, une prise en compte des lymphocytes comme un nouvel organe à risque à part entière s'avère indispensable. Dans cette mise au point, en s'appuyant sur les données actuelles de la littérature, nous commencerons par justifier la prévention nécessaire de la lymphopénie radio-induite, avant d'apporter les outils actuellement connus pour appréhender les lymphocytes comme un nouvel

organe à risque multicompartiments. Enfin, nous élargirons la perspective en exposant des pistes pour faire évoluer la recherche dans ce domaine.

## Summary

Taking the immune system into account in the fight against tumors has upset the cancer treatment paradigm in the 21st century. Combination treatment strategies associating radiotherapy with immunotherapy are being increasingly implemented in clinical practice. In this context, lymphocytes, whether lymphocytes infiltrating the tumour, circulating blood lymphocytes or lymphocytes residing within the lymph nodes, are key players in cellular and humoral anti-tumor immunity. The significant radiosensitivity of lymphocytes was demonstrated in the early 1990s. Along with the cells of the digestive mucosa, lymphocytes are thus among the most radiosensitive cell types in the body. Compared to the old practices of external radiotherapy, current intensity modulated treatments have allowed a considerable improvement in acute and late toxicity, at the cost of a significant increase in the volume irradiated at low doses. This is not without consequence on the incidence of radiation-induced lymphopenia, with prognostic implications for many tumor types. Thus, in order not to hinder the action of antitumor immunity and the efficacy of immunotherapy, it is essential to consider lymphocytes as a new organ at risk in its own right. In this development, based on current data from the literature, we will begin by justifying the necessary prevention of radiation-induced lymphopenia, before providing the tools currently known to apprehend lymphocytes as a new multicompartiments. Finally, we will broaden the perspective by outlining ways to develop research in this area.

### **1. Introduction : la lymphopénie radio-induite, une réalité biologique longtemps négligée, dorénavant à considérer**

La découverte du rôle majeur du système immunitaire dans l'efficacité des traitements anti-tumoraux a considérablement remanié le paysage de la radiothérapie. La combinaison d'une radiothérapie avec un inhibiteur de *checkpoint* immunitaire est maintenant devenue un standard thérapeutique pour le carcinome bronchique non-à-petites cellules localement évolué [1,2]. De nombreuses combinaisons similaires, associant une irradiation focale jusqu'à dix lésions et un inhibiteur de *programmed cell death protein 1* (PD-1), sont à l'étude pour le carcinome bronchique non-à-petites cellules métastatique [NCT05111197], les carcinomes tête et cou et pour de nombreux autres cancers métastatiques, notamment de la sphère urinaire et de la peau, ainsi que les cancers présentant une instabilité des microsatellites (MSI-high) [NCT04902040] [3-5].

À l'inverse du carcinome bronchique non-à-petites cellules, les récents essais expérimentant la combinaison d'une radiothérapie et d'un inhibiteur de PD-1 dans les carcinomes tête et cou localement évolués se sont révélés négatifs [6-9]. Ces résultats sont surprenants si l'on considère la haute charge

mutationnelle présentée par ces tumeurs, reconnue comme un facteur de sensibilité à l'immunothérapie, ainsi que les résultats encourageants montrés avec une administration néoadjuvante de pembrolizumab ou de nivolumab [10-12]. Ils sont moins surprenants si l'on considère l'incidence de la lymphopénie radio-induite chez ces patients recevant pour la plupart d'entre eux une irradiation prophylactique étendue des aires ganglionnaires cervicales. En effet, parmi toutes les localisations traitées par radiothérapie, les patients traités pour un carcinome tête et cou localement évolué sont ceux présentant le plus faible taux de lymphocytes circulants à la fin de leur traitement [13]. En outre, cette lymphopénie radio-induite est une lymphopénie durable, avec un temps de rémission qui peut aller de quelques mois à plusieurs années, et 14 % des patients présentant encore une lymphopénie de grade supérieur ou égal à 3 selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* un an après leur traitement. Ces observations sont à mettre en parallèle avec la forte radiosensibilité des lymphocytes *in vitro*, illustrée par une dose létale médiane (DL50) d'environ 2 Gy [14,15].

Cette lymphopénie présente un impact significatif sur la survie des patients atteints de tumeurs solides, comme observé dans de nombreux types histologiques incluant le glioblastome, les carcinomes du nasopharynx et de l'oropharynx, le carcinome bronchique non-à-petites cellules, les carcinomes de l'œsophage, l'adénocarcinome pancréatique et les carcinomes du col utérin [16–29]. Une méta-analyse récente regroupant 51 études et 13323 patients atteints de 11 types histologiques différents a confirmé et unifié ces observations [30].

Ainsi, après des décennies d'innovations technologiques permettant une escalade de la dose délivrée sur les volumes cibles au prix d'une augmentation de la dose intégrale, la pratique de la radiothérapie se trouve aujourd'hui à la croisée des chemins. À l'ère de la généralisation des traitements combinés impliquant la radiothérapie et les inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires, les lymphocytes, qu'ils soient circulants ou résidents, doivent être considérés comme un organe à risque à part entière. Cependant, s'agissant d'un organe à risque multiple et présent de manière hétérogène au sein de l'organisme, son appréhension en pratique clinique constitue un challenge. Dans ce point de vue, en nous appuyant sur l'état actuel des connaissances dans le domaine, nous détaillons les facteurs de risque connus et supposés de la lymphopénie radio-induite et nous proposons des moyens de prévention de celle-ci. En outre, nous expliquerons comment les moyens technologiques actuels doivent faire de la radiothérapie du petit animal un outil central en recherche sur la lymphopénie radio-induite, en complément des données rétrospectives des patients et des procédés de modélisation *in silico*.

## **2. Évaluer le risque de lymphopénie radio-induite : les facteurs de risque et les scores prédictifs**

### ***2.1. Facteurs liés au patient***

Indépendamment du traitement effectué, le patient peut présenter de manière intrinsèque des facteurs de risque de lymphopénie radio-induite. Ainsi, l'âge, le tabagisme, le sexe féminin et la numération

lymphocytaire préthérapeutique représentent des facteurs de risque simples et rapides à évaluer dès la première consultation [31–34]. D'autres facteurs impliquant des polymorphismes génétiques sont plus difficiles à rechercher. Ils concernent essentiellement les gènes de réparation de l'ADN parmi lesquels la protéine *X-ray repair cross-complementing protein 1* (XRCC1) [35].

## 2.2. Facteurs liés à la radiothérapie

### 2.2.1. Organes à épargner

Au-delà des facteurs de risque cliniques, une attention particulière doit être portée aux paramètres de traitement et à la planification dosimétrique. A ce titre, deux types d'organes sont à protéger particulièrement en vue de prévenir le risque de lymphopénie radio-induite :

- Les organes directement impliqués dans la lymphopoïèse et le processus de maturation des lymphocytes : il s'agit des organes lymphoïdes primaires (thymus et moelle osseuse) et secondaires (rate, ganglions). À l'inverse de la rate, des aires ganglionnaires et du thymus qui ont des localisations anatomiques bien définies, la moelle osseuse est une structure diffuse, prédominant au sein de la diaphyse des os longs. Ainsi, les principales structures osseuses qui ont été étudiées dans le cadre de la prévention de la lymphopénie radio-induite sont les vertèbres et les os du bassin.
- Les organes drainant un flux sanguin important, à l'image du cœur, des poumons, du foie et de l'encéphale. Le cas des tumeurs cérébrales primitives est particulier en raison de la prescription fréquente en association avec la radiothérapie du témozolomide et d'une corticothérapie, tous deux présentant des propriétés lymphopéniantes. Cela peut constituer un facteur de confusion important de lymphopénie en cours de radiothérapie cérébrale et après celle-ci.

Les données d'incidence de la lymphopénie radio-induite dans différentes localisations permettent d'établir des recommandations de contraintes dosimétriques utiles pour la prévention de la lymphopénie radio-induite. Ces contraintes ont été synthétisées au sein de la revue de la littérature LymphoTEC [36], dont un résumé est rapporté dans le **Tableau 1**. Bien que reposant exclusivement sur des données rétrospectives, ces contraintes dosimétriques permettent d'appréhender plus facilement les points critiques à surveiller chez des patients et localisations à risque.

### 2.2.2. Volumes d'irradiation

À l'image des essais négatifs d'association radiothérapie-immunothérapie dans les carcinomes tête et cou, le volume d'irradiation occupe une place cruciale dans la génération de la lymphopénie radio-induite. Ainsi, le volume total d'irradiation à faible dose ( $V_{2Gy}$ : volume recevant 2 Gy) présente une corrélation significative avec l'incidence de la lymphopénie radio-induite dans plusieurs cancers[13]. En outre, les résultats d'une étude récente sur 589 patients atteints de cancer du sein ont montré que le

volume d'irradiation représente un risque de lymphopénie radio-induite plus important que la dose d'irradiation elle-même, cela étant à mettre en parallèle avec l'importante radiosensibilité des lymphocytes et leur mort pour des doses inférieures à 4 Gy [33]. À ce titre, les traitements de protonthérapie sont rapportés comme étant moins à risque de provoquer une lymphopénie radio-induite par rapport aux traitements en photons avec modulation d'intensité, à localisation traitée équivalente [62]. Cela est à mettre au crédit d'une dose intégrale inférieure dans le cas des protons par rapport aux photons, et se traduit par une réduction du risque de lymphopénie radio-induite de grade 4 de 20 à 30% dans des cohortes de patients pris en charge pour un carcinome œsophagien [25,54,63].

### 2.2.3. Conditions d'irradiation : fractionnement et débit

Pour un volume d'irradiation donné, le temps total de traitement est un paramètre important. En effet, plus le patient reste longtemps en position de traitement avec le faisceau activé (« beam-on time »), plus la probabilité d'irradiation des lymphocytes circulant au sein du champ d'irradiation est grande. Ainsi l'hypofractionnement, par la réduction du nombre de séances et donc de la durée totale du traitement, diminue l'incidence de la lymphopénie radio-induite selon les résultats de deux études rétrospectives chez des patients pris en charge pour un cancer du pancréas et une étude chez des femmes prises en charge pour un cancer du sein[64-66].

Bien qu'ayant actuellement une accessibilité restreinte en clinique, la radiothérapie en ultra-haut débit de dose, ou radiothérapie *flash*, peut aussi permettre de diminuer l'exposition des lymphocytes circulants aux radiations ionisantes[67]. Cependant, cette technique émergente montre des résultats contradictoires dans ce domaine. Certains résultats montrent qu'elle induit moins de dommages sur des lymphocytes *ex vivo* en comparaison d'une irradiation à débit classique, pendant que d'autres résultats ont montré des résultats plus mitigés [68-70]. Ainsi, pour la préservation des tissus sains comme pour la prévention de la lymphopénie radio-induite, les mécanismes à l'origine de l'effet *flash* nécessitent une caractérisation plus complète avant un transfert en recherche clinique[71].

### 2.3. Nomogrammes, scores prédictifs et modélisations

Comme nous l'avons exposé précédemment, l'incidence, la sévérité et la longévité de la lymphopénie après irradiation reposent sur une multitude de critères qui incombent à la fois aux caractéristiques du patient, aux traitements concomitants (chimiothérapie, corticothérapie), et aux paramètres de l'irradiation. En ce qui concerne ce dernier point, des approches récentes proposent de compiler les différentes données du traitement afin d'extraire les facteurs de risque les plus significatifs et de proposer des nomogrammes ou des scores prédictifs pouvant aiguiller le médecin oncologue-radiothérapeute. D'autres outils peuvent utiliser des approches basées sur l'intelligence artificielle. Une vue d'ensemble de ces outils est exposée dans le **Tableau 2**.

Parmi ces différents outils, c'est la dose effective aux cellules immunitaires (en anglais : *effective dose to immune cells* [EDIC]) qui a fait l'objet du plus grand nombre d'explorations basées sur des données rétrospectives. Elle propose d'estimer la dose totale reçue par l'ensemble des cellules immunitaires de l'organisme à l'aide de la formule suivante :

$$EDIC (Gy) = 0,12 * MLD + 0,08 \times MHD + 0,15 * 0,85 \times \left(\frac{n}{45}\right)^{\frac{1}{2}} \times MID + \left[0,45 + 0,35 * 0,85 \times \left(\frac{n}{45}\right)^{\frac{1}{2}}\right] \times \frac{ITD}{61,8 * 10^3}$$

Où MLD correspond à la dose moyenne reçue dans les poumons (*mean lung dose*), MHD correspond à la dose moyenne dans le cœur (*mean heart dose*), MID correspond à la dose moyenne dans le foie (*mean liver dose*),  $n$  correspond au nombre de séances de radiothérapie réalisées (valable pour un traitement d'au moins 25 séances en schéma normo-fractionné), ITD correspond à la dose intégrale totale reçue par le corps, et  $(61,8 \times 10^3)$  correspond au volume moyen en centimètres cubes du corps entier d'un individu pesant 63 kg.

En plus d'être un indicateur du risque de lymphopénie radio-induite, l'EDIC a été montrée comme étant un facteur pronostique négatif indépendant de survie sans progression et de survie globale dans le carcinome œsophagien (EDIC > 4,2 Gy), le carcinome bronchique à petites cellules (EDIC > 7,34 Gy) et le carcinome bronchique non à petites cellules (EDIC > 6 Gy) [46,72,73]. Pour le cancer du sein, une valeur EDIC supérieure ou égale à 3,7 Gy était associée à un risque supérieur à 50% de développer une lymphopénie radio-induite de grade 3 et plus, sans donnée disponible sur les conséquences pronostiques de celle-ci [74].

### **3. Au-delà des données rétrospectives, l'utilisation des modèles animaux comme futur de la recherche sur la lymphopénie radio-induite**

#### **3.1. Nouveaux irradiateurs précliniques : la radiothérapie guidée par l'image sur les modèles animaux**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'incidence de la lymphopénie radio-induite est étroitement liée à la dose et au volume d'irradiation de certains organes et structures. La recherche préclinique dans ce domaine nécessite donc des schémas expérimentaux dans lesquels ces paramètres peuvent être contrôlés avec précision. Dans ce cadre, l'utilisation d'irradiateurs récents présentant un système d'imagerie embarquée similaire à celui des accélérateurs linéaires utilisés en pratique clinique s'avère nécessaire. Deux irradiateurs présentant ces caractéristiques sont actuellement disponibles (**Figure 1**).

La *small animal radiation research platform* (SARRP, Xstrahl®), développée par l'équipe de l'université Johns-Hopkins, a été le premier irradiateur commercialisé permettant de faire de la radiothérapie guidée par l'image chez le petit animal [78,79]. En plus d'une imagerie tridimensionnelle embarquée, il permet également le calcul d'une dosimétrie inverse comparable à la radiothérapie en modulation d'intensité grâce à un système de planification dosimétrique (TPS) dédié.

La délivrance du traitement s'effectue sous anesthésie générale, chez un animal allongé, par un bras rotatif pouvant délivrer au choix des faisceaux fixes ou des arcs modulés grâce à différents collimateurs fixes et un collimateur variable.

Le X-Rad *small animal radiotherapy* (SmART ; Precision X-ray Inc<sup>®</sup>), a été développé à l'origine par l'équipe du Princess-Margaret Hospital de Toronto [80]. D'un point de vue matériel, il présente des caractéristiques similaires à la SARRP. D'un point de vue logiciel, son système de planification dosimétrique repose sur une simulation Monte-Carlo, tandis que celui de la SARRP repose sur un algorithme de superposition/convolution[81].

L'utilisation de ces nouveaux irradiateurs a permis l'irradiation des tumeurs orthotopiques chez l'animal, facilitant ainsi la recherche translationnelle en radiothérapie. Il est à noter que, sur 50 études réalisées entre 2007 et 2021 s'intéressant à l'irradiation de tumeurs orthotopiques chez le petit animal, environ 80 % ont été réalisées à l'aide de la SARRP [82].

En outre, il est maintenant possible de réaliser une dosimétrie *in vivo* chez la souris grâce à l'amélioration et la miniaturisation des dispositifs de mesure de la dose, parmi lesquels les dosimètres photoluminescents (TLD) [83], présentant une grande sensibilité dans la mesure de la dose et une petite taille compatible avec leur utilisation aussi bien sur des fantômes de patient ou des modèles animaux.

### ***3.2. ImmunoTEP : l'imagerie fonctionnelle au service de l'exploration de la lymphopénie radio-induite***

Chez l'homme comme chez la souris, le suivi des lymphocytes après leur marquage *ex vivo* à l'aide de radiotraceurs ou de gènes rapporteurs a fait l'objet de nombreuses publications[84–86].

En parallèle de cette innovation, l'imagerie fonctionnelle se propose désormais, à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP) de suivre *in vivo* les lymphocytes à l'aide d'anticorps couplés à des radionucléides. Une première approche de cette stratégie d'immunoTEP utilisant un anticorps anti-CD3 couplé au zirconium <sup>89</sup>Zr a permis de mettre en évidence l'infiltration en lymphocytes T au sein de tumeurs colorectales murines [87]. Une approche similaire peut également être utilisée pour visualiser *in vivo* les lymphocytes au sein des organes lymphoïdes, qu'il s'agisse du thymus, de la rate ou des ganglions [88]. Outre le suivi des lymphocytes T, les radiotraceurs disponibles dans cette application sont nombreux et permettent de suivre de façon spécifique la grande majorité des sous-populations immunitaires, incluant les lymphocytes B, les *natural killers* (NK), les macrophages, ou les cellules myéloïdes [89-95]. Enfin, des radiotraceurs ciblant les checkpoints inhibiteurs de PD-1, de *programmed death-ligand 1* (PD-L1) ou de *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) à la surface des lymphocytes peuvent déterminer *in vivo* le degré d'activation des

lymphocytes infiltrant la tumeur, et ainsi fournir une valeur prédictive de réponse à l'immunothérapie, cela restant cependant à confirmer sur des études de plus grande ampleur [96–106].

Ainsi, chez le petit animal, une radiothérapie guidée par l'image réalisée grâce aux irradiateurs de dernière génération, associée à une approche de suivi *in vivo* des lymphocytes par imagerie fonctionnelle immunoTEP permettrait de quantifier la présence des lymphocytes au sein des différents compartiments lymphoïdes ainsi que de la tumeur irradiée, et de corrélérer cette donnée à la dose de radiothérapie reçue par chaque structure. En outre, après irradiation, il serait possible de différencier une disparition des lymphocytes (lymphopénie radio-induite) d'une relocalisation de ceux-ci au sein d'autres compartiments, qu'il s'agisse du sang circulant ou des organes lymphoïdes.

Ainsi, l'utilisation d'irradiateurs précliniques de dernière génération est au cœur du projet de recherche en radio-immunothérapie guidée par l'intelligence artificielle Lysairi coordonné par Gustave-Roussy et le centre Léon-Bérard.

#### **4. Conclusion : la lymphopénie radio-induite, un enjeu majeur de la radiothérapie d'aujourd'hui et de demain**

L'implémentation en pratique clinique des traitements combinés associant la radiothérapie et des inhibiteurs de checkpoints immunitaires a rendu nécessaire la prise en compte de la lymphopénie radio-induite. En effet, qu'il s'agisse des lymphocytes infiltrant la tumeur (*tumor infiltrating lymphocytes*, TILs), des lymphocytes du sang circulant ou des lymphocytes résidents des organes lymphoïdes primaires ou secondaires, ces cellules figurent parmi les plus radiosensibles de l'organisme et constituent la clé de voûte de l'immunité antitumorale locale et systémique. Chez l'homme, les études dans ce domaine reposent exclusivement sur des données rétrospectives, et montrent pour la quasi totalité d'entre elles l'incidence pronostique péjorative de la lymphopénie radio-induite sur la survie sans progression et/ou la survie globale.

Face aux nombreux facteurs influençant le risque lymphopénie radio-induite, un travail en profondeur est nécessaire afin de différencier les facteurs sur lesquels le médecin oncologue-radiothérapeute peut agir directement (dose, fractionnement, contraintes dosimétriques dans les organes à risque) et ceux qui sont intrinsèques au patient (âge, comorbidités, numération lymphocytaire préthérapeutique). Compte-tenu de la place essentielle de l'immunité dans la lutte antitumorale, les patients présentant un nombre important de facteurs de risque devraient faire l'objet d'une vigilance accrue sur la dose reçue aux principaux organes à risque de lymphopénie radio-induite.

L'enjeu crucial des recherches dans ce domaine reste l'individualisation des traitements de radiothérapie. En s'appuyant sur l'apport de l'intelligence artificielle (approches telles que le « machine-learning » et « deep-learning ») ainsi que sur une radiothérapie des modèles animaux au plus proche de la radiothérapie clinique à l'aide d'irradiateurs de dernière génération, le projet de

radio-immunothérapie guidée par l'intelligence artificielle Lysairi coordonné par Gustave-Roussy (Villejuif) et le centre Léon Bérard (Lyon) et labellisé dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA) du plan France 2030, a pour vocation d'apporter aux médecins oncologues-radiothérapeutes des solutions pour la préservation de la réponse immunitaire antitumorale chez leurs patients.

### **Liens d'intérêts**

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels relations/activités/liens d'intérêt.

### **Financement**

Ce travail a bénéficié d'un financement en partie par l'Agence nationale pour la recherche, dans le cadre du plan France 2030 (dossier n° ANR-21-RHU5-0005).

### **Références**

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29.
2. 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;379(24):2342-50.
3. Doyen J, Besse B, Texier M, Bonnet N, Levy A. PD-1 inhibitor and chemotherapy with concurrent irradiation at varied tumor sites in advanced non-small cell lung cancer: the prospective randomized phase 3 NIRVANA-lung trial. *Clin Lung Cancer* 2022;23(3):e252-6.
4. Welsh J, Menon H, Chen D, Verma V, Tang C, Altan M, et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001001.
5. Bahig H, Aubin F, Stagg J, Gologan O, Ballivy O, Bissada E, et al. Phase I/II trial of durvalumab plus tremelimumab and stereotactic body radiotherapy for metastatic head and neck carcinoma. *BMC Cancer* 2019;19(1):68.
6. Bourhis J, Tao Y, Sun X, Sire C, Martin L, Liem X, et al. LBA35 Avelumab–cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial. *Ann Oncol* 2021;32:S1310.
7. Tao Y, Biau J, Sun XS, Sire C, Martin L, Alfonsi M, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. *Ann Oncol* 2023;34(1):101-10.

8. Machiels JP, Tao Y, Burtness B, Tahara M, Rischin D, Alves GV, et al. LBA5 Primary results of the phase III KEYNOTE-412 study: Pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs. placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 2022;33:S1399.
9. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):450-62.
10. Uppaluri R, Chernock R, Mansour M, Jackson R, Rich J, Pipkorn P, et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):6008-6008.
11. Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, Gonçalves A, Martens UM, Kyi C, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002568.
12. Knochelmann HM, Horton JD, Liu S, Armeson K, Kaczmar JM, Wyatt MM, et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med* 2021;2(10):100426.
13. Terrones-Campos C, Ledergerber B, Vogelius IR, Helleberg M, Specht L, Lundgren J. Hematological toxicity in patients with solid malignant tumors treated with radiation – Temporal analysis, dose response and impact on survival. *Radiother Oncol* 2021;158:175-83.
14. Pouliliou SE, Lialiaris TS, Dimitriou T, Giatromanolaki A, Papazoglou D, Pappa A, et al. Survival fraction at 2 Gy and  $\gamma$ H2AX expression kinetics in peripheral blood lymphocytes from cancer patients: relationship with acute radiation-induced toxicities. *Int J Radiat Oncol* 2015;92(3):667-74.
15. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 Positive Human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Radiat Res* 1990;123(2):224.
16. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, Wild AT, Herman JM, Laheru D, et al. Survival in patients with severe lymphopenia following treatment with radiation and chemotherapy for newly diagnosed solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(10):1225-31.
17. Rahman R, Catalano PJ, Arvold ND, Aizer AA, Weiss SE, Pinnell N, et al. Chemoradiation-related lymphopenia is common among glioblastoma patients and is associated with worse progression-free and overall survival. *Int J Radiat Oncol* 2016;96(2):E123.

18. Mendez JS, Govindan A, Leong J, Gao F, Huang J, Campian JL. Association between treatment-related lymphopenia and overall survival in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2016;127(2):329-35.
19. Cho O, Oh YT, Chun M, Noh OK, Hoe JS, Kim H. Minimum absolute lymphocyte count during radiotherapy as a new prognostic factor for nasopharyngeal cancer: Lymphopenia during RT in nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 2016;38(S1):E1061-7.
20. Liu LT, Chen QY, Tang LQ, Guo SS, Guo L, Mo HY, et al. The Prognostic Value of Treatment-Related Lymphopenia in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Cancer Res Treat* 2017;50(1):19-29.
21. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer: Treatment-related lymphopenia in head and neck cancer. *Head Neck* 2014;36(12):1747-53.
22. Joo JH, Song SY, Park J, Choi EK, Jeong SY, Choi W. Lymphocyte depletion by radiation therapy alone is associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol* 2016;96(2):E478.
23. Tang C, Liao Z, Gomez D, Levy L, Zhuang Y, Gebremichael RA, et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes. *Int J Radiat Oncol* 2014;89(5):1084-91.
24. Jiang W, Davuluri R, Fang P, Xu C, Welsh JW, Crane CH, et al. Circulating Lymphocyte count during neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal cancer as a predictive biomarker of pathologic complete response. *Int J Radiat Oncol* 2016;96(2):S151.
25. Shiraishi Y, Xu C, Song J, Komaki R, Hobbs BP, Lin SH. The impact of proton beam therapy on blood cell count nadir during neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(4\_suppl):137-137.
26. Balmanoukian A, Ye X, Herman J, Laheru D, Grossman SA. The association between treatment-related lymphopenia and survival in newly diagnosed patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Invest* 2012;30(8):571-6.
27. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, Smith JA, Narang AK, Garg T, et al. The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: *Am J Clin Oncol* 2015;38(3):259-65.
28. Wu ES, Oduyebo T, Cobb LP, Cholokian D, Kong X, Fader AN, et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):76-82.
29. Cho O, Chun M, Chang SJ, Oh YT, Noh OK. Prognostic value of severe lymphopenia during pelvic concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer. *Anticancer Res* 2016;36(7):3541-7.

30. El Houat Y, Massard C, Quillien V, de Crevoisier R, Castelli J. Meta-analysis and critical review: association between radio-induced lymphopenia and overall survival in solid cancers. *Adv Radiat Oncol* 2023;8(2):101038.
31. Monti S, Xu T, Liao Z, Mohan R, Cella L, Palma G. On the interplay between dosiomics and genomics in radiation-induced lymphopenia of lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2022;167:219-25.
32. Mallick S, V.R A, Giridhar P, Upadhyay R, Kim BK, Sharma A, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of radiation-related lymphopenia on outcomes in high-grade gliomas. *South Asian J Cancer* 2022;11(04):361-9.
33. Yu H, Chen F, Lam KO, Yang L, Wang Y, Jin JY, et al. Potential determinants for radiation-induced lymphopenia in patients with breast cancer using interpretable machine learning approach. *Front Immunol* 2022;13:768811.
34. Zhao Q, Li T, Chen G, Zeng Z, He J. Prognosis and risk factors of radiation-induced lymphopenia in early-stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Front Oncol* 2020;9:1488.
35. Xie X, Lin SH, Welsh JW, Wei X, Jin H, Mohan R, et al. Radiation-induced lymphopenia during chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer is linked with age, lung V5, and XRCC1 rs25487 genotypes in lymphocytes. *Radiother Oncol* 2021;154:187-93.
36. Venkatesulu B, Giridhar P, Pujari L, Chou B, Lee JH, Block AM, et al. Lymphocyte sparing normal tissue effects in the clinic (LymphoTEC): A systematic review of dose constraint considerations to mitigate radiation-related lymphopenia in the era of immunotherapy. *Radiother Oncol* 2022;177:81-94.
37. Abravan A, Faivre-Finn C, Kennedy J, McWilliam A, Van Herk M. Radiotherapy-Related lymphopenia affects overall survival in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15(10):1624-35.
38. Chen D, Patel RR, Verma V, Ramapriyan R, Barsoumian HB, Cortez MA, et al. Interaction between lymphopenia, radiotherapy technique, dosimetry, and survival outcomes in lung cancer patients receiving combined immunotherapy and radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020;150:114-20.
39. Xie X, Lin SH, Welsh JW, Wei X, Jin H, Mohan R, et al. Radiation-induced lymphopenia during chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer is linked with age, lung V5, and XRCC1 rs25487 genotypes in lymphocytes. *Radiother Oncol* 2021;154:187-93.
40. Jing W, Liu Y, Zhu H, Welsh J, Gandhi S, Jeter M, et al. Prognosis of severe lymphopenia after postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Results of a long-term follow up study. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;28:54-61.
41. Kim N, Myoung Noh J, Lee W, Park B, Park H, Young Park J, et al. Proton beam therapy reduces the risk of severe radiation-induced lymphopenia during chemoradiotherapy for locally advanced non-small

- cell lung cancer: A comparative analysis of proton versus photon therapy. *Radiother Oncol* 2021;156:166-73.
42. Zhang E, Deng M, Egleston B, Wong JK, Su S, Denlinger C, et al. Dose to heart, spine, aorta, and body predict for severe lymphopenia and poor survival in patients undergoing chemoradiation for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol* 2019;105(1):E206-7.
  43. Xu H, Lin M, Hu Y, Zhang L, Li Q, Zhu J, et al. Lymphopenia during definitive chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma: association with dosimetric parameters and patient outcomes. *Oncologist* 2021;26(3):e425-34.
  44. Wang X, Zhao Z, Wang P, Geng X, Zhu L, Li M. Low lymphocyte count is associated with radiotherapy parameters and affects the outcomes of esophageal squamous cell carcinoma patients. *Front Oncol* 2020;10:997.
  45. Post A, Bowen SR, Nguyen BN, Logan W, Zeng J, Apisarnthanarax S. Correlation of heart dose with lymphopenia in esophageal cancer patients treated with chemoradiation. *J Clin Oncol* 2020;38(4\_suppl):346-346.
  46. Xu C, Jin JY, Zhang M, Liu A, Wang J, Mohan R, et al. The impact of the effective dose to immune cells on lymphopenia and survival of esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2020;146:180-6.
  47. Huang J, DeWees TA, Badiyan SN, Speirs CK, Mullen DF, Fergus S, et al. Clinical and Dosimetric Predictors of Acute Severe Lymphopenia During Radiation Therapy and Concurrent Temozolomide for High-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol* 2015;92(5):1000-7.
  48. Rudra S, Hui C, Rao YJ, Samson P, Lin AJ, Chang X, et al. Effect of radiation treatment volume reduction on lymphopenia in patients receiving chemoradiotherapy for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2018;101(1):217-25.
  49. Byun HK, Kim N, Yoon HI, Kang SG, Kim SH, Cho J, et al. Clinical predictors of radiation-induced lymphopenia in patients receiving chemoradiation for glioblastoma: clinical usefulness of intensity-modulated radiotherapy in the immuno-oncology era. *Radiat Oncol* 2019;14(1):51.
  50. Hui CY, Rudra S, Ma S, Campian JL, Huang J. Impact of overall corticosteroid exposure during chemoradiotherapy on lymphopenia and survival of glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2019;143(1):129-36.
  51. Ye L, Fan X, Hu C, He X, Wang X, Shen C, et al. Dosimetry of the brain and hypothalamus predicting acute lymphopenia and the survival of glioma patients with postoperative radiotherapy. *Cancer Med* 2019;8(6):2759-68.

52. Mohan R, Liu AY, Brown PD, Mahajan A, Dinh J, Chung C, et al. Proton therapy reduces the likelihood of high-grade radiation-induced lymphopenia in glioblastoma patients: phase II randomized study of protons vs photons. *Neuro-Oncol* 2021;23(2):284-94.
53. Saito T, Toya R, Yoshida N, Shono T, Matsuyama T, Ninomura S, et al. Spleen Dose–volume parameters as a predictor of treatment-related lymphopenia during definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *In Vivo* 2018;32(6):1519-25.
54. Routman DM, Garant A, Lester SC, Day CN, Harmsen WS, Sanhezuza CT, et al. A comparison of grade 4 lymphopenia with proton versus photon radiation therapy for esophageal cancer. *Adv Radiat Oncol* 2019;4(1):63-9.
55. Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N, Okada M. Association between unintentional splenic radiation and lymphopenia and high neutrophil/lymphocyte ratio after radiotherapy in patients with esophageal cancer. *Transl Cancer Res* 2021;10(12):5076-84.
56. Anderson JL, Newman NB, Anderson C, Sherry AD, Yock AD, Osmundson EC. Mean cardiopulmonary dose and vertebral marrow dose differentially predict lineage-specific leukopenia kinetics during radiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2020;152:169-76.
57. Yalamanchali A, Zhang H, Huang KC, Mohan R, Lin SH, Zhu C, et al. Patient-specific lymphocyte loss kinetics as biomarker of spleen dose in patients undergoing radiation therapy for upper abdominal malignancies. *Adv Radiat Oncol* 2021;6(1):100545.
58. Liu M, Li X, Cheng H, Wang Y, Tian Y. The impact of lymphopenia and dosimetric parameters on overall survival of esophageal cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Cancer Manag Res* 2021;Volume 13:2917-24.
59. Sumiya T, Ishikawa H, Hiroshima Y, Nakamura M, Murakami M, Mizumoto M, et al. The impact of lymphopenia during chemoradiotherapy using photons or protons on the clinical outcomes of esophageal cancer patients. *J Radiat Res (Tokyo)*. 11 oct 2021;rrab094.
60. Newman NB, Anderson JL, Sherry AD, Osmundson EC. Dosimetric analysis of lymphopenia during chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2020;12(5):2395-405.
61. Xu H, You G, Zhang M, Song T, Zhang H, Yang J, et al. Association of pre-surgery to pre-radiotherapy lymphocyte counts ratio with disease-free survival in rectal cancer patients receiving neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):199.
62. Ellsworth SG. Field size effects on the risk and severity of treatment-induced lymphopenia in patients undergoing radiation therapy for solid tumors. *Adv Radiat Oncol* 2018;3(4):512-9.

63. Zhu C, Mohan R, Lin SH, Jun G, Yaseen A, Jiang X, et al. Identifying individualized risk profiles for radiotherapy-induced lymphopenia among patients with esophageal cancer using machine learning. *JCO Clin Cancer Inform* 2021;(5):1044-53.
64. Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, Moningi S, Lu Y, Rosati LM, et al. Lymphocyte-sparing effect of stereotactic body radiation therapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol* 2016;94(3):571-9.
65. Crocenzi T, Cottam B, Newell P, Wolf RF, Hansen PD, Hammill C, et al. A hypofractionated radiation regimen avoids the lymphopenia associated with neoadjuvant chemoradiation therapy of borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Cancer* 2016;4(1):45.
66. Yuan C, Wang Q. Comparative analysis of the effect of different radiotherapy regimes on lymphocyte and its subpopulations in breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2018;20(9):1219-25.
67. Jin JY, Gu A, Wang W, Oleinick NL, Machtay M, (Spring) Kong FM. Ultra-high dose rate effect on circulating immune cells: A potential mechanism for flash effect? *Radiother Oncol* 2020;149:55-62.
68. Cooper CR, Jones D, Jones GD, Petersson K. Flash irradiation induces lower levels of DNA damage ex vivo, an effect modulated by oxygen tension, dose, and dose rate. *Br J Radiol* 2022;95(1133):20211150.
69. Venkatesulu BP, Sharma A, Pollard-Larkin JM, Sadagopan R, Symons J, Neri S, et al. Ultra high dose rate (35 Gy/sec) radiation does not spare the normal tissue in cardiac and splenic models of lymphopenia and gastrointestinal syndrome. *Sci Rep* 2019;9(1):17180.
70. Zhu H, Xie D, Yang Y, Huang S, Gao X, Peng Y, et al. Radioprotective effect of X-ray abdominal FLASH irradiation: Adaptation to oxidative damage and inflammatory response may be benefiting factors. *Med Phys* 2022;49(7):4812-22.
71. Vozenin MC, Bourhis J, Durante M. Towards clinical translation of flash radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(12):791-803.
72. Yu Y, Fu P, Jin JY, Gao S, Wang W, Machtay M, et al. Impact of effective dose to immune cells (EDIC) on lymphocyte nadir and survival in limited-stage SCLC. *Radiother Oncol* 2021;162:26-33.
73. Jin JY, Hu C, Xiao Y, Zhang H, Paulus R, Ellsworth SG, et al. Higher radiation dose to the immune cells correlates with worse tumor control and overall survival in patients with stage III NSCLC: A secondary analysis of RTOG0617. *Cancers* 2021;13(24):6193.
74. Chen F, Jin JY, Hui TSK, Jing H, Zhang H, Nong Y, et al. Radiation induced lymphopenia is associated with the effective dose to the circulating immune cells in breast cancer. *Front Oncol.* 28 avr 2022;12:768956.

75. van Rossum PSN, Deng W, Routman DM, Liu AY, Xu C, Shiraishi Y, et al. Prediction of severe lymphopenia during chemoradiation therapy for esophageal cancer: development and validation of a pretreatment nomogram. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(1):e16-26.
76. Zhu C, Lin SH, Jiang X, Xiang Y, Belal Z, Jun G, et al. A novel deep learning model using dosimetric and clinical information for grade 4 radiotherapy-induced lymphopenia prediction. *Phys Med Biol* 2020;65(3):035014.
77. Xu Z, Yang L, Yu H, Guo L. A machine learning model for grade 4 lymphopenia prediction during pelvic radiotherapy in patients with cervical cancer. *Front Oncol* 2022;12:905222.
78. Ngwa W, Korideck H, Chin LM, Makrigiorgos GM, Berbeco RI. MOSFET assessment of radiation dose delivered to mice using the Small Animal Radiation Research Platform (SARRP). *Radiat Res* 2011;176(6):816-20.
79. Wong J, Armour E, Kazanzides P, Iordachita I, Tryggestad E, Deng H, et al. High-resolution, small animal radiation research platform with x-ray tomographic guidance capabilities. *Int J Radiat Oncol* 2008;71(5):1591-9.
80. Clarkson R, Lindsay PE, Ansell S, Wilson G, Jelveh S, Hill RP, et al. Characterization of image quality and image-guidance performance of a preclinical microirradiator: Characterization of a preclinical microirradiator. *Med Phys* 2011;38(2):845-56.
81. Tillner F, Thute P, Bütof R, Krause M, Enghardt W. Pre-clinical research in small animals using radiotherapy technology – a bidirectional translational approach. *Z Für Med Phys* 2014;24(4):335-51.
82. Brown KH, Ghita M, Dubois LJ, De Ruyscher D, Prise KM, Verhaegen F, et al. A scoping review of small animal image-guided radiotherapy research: Advances, impact and future opportunities in translational radiobiology. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;34:112-9.
83. Kadoya N, Shimomura K, Kitou S, Shiota Y, Fujita Y, Dobashi S, et al. Dosimetric properties of radiophotoluminescent glass detector in low-energy photon beams: Properties of RGD in low-energy photons. *Med Phys* 2012;39(10):5910-6.
84. Mall S, Yusufi N, Wagner R, Klar R, Bianchi H, Steiger K, et al. Immuno-PET Imaging of Engineered Human T Cells in Tumors. *Cancer Res* 2016;76(14):4113-23.
85. Keu KV, Witney TH, Yaghoubi S, Rosenberg J, Kurien A, Magnusson R, et al. Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma. *Sci Transl Med* 2017;9(373):eaag2196.
86. Yusufi N, Mall S, Bianchi H de O, Steiger K, Reder S, Klar R, et al. In-depth characterization of a TCR-specific tracer for sensitive detection of tumor-directed transgenic T cells by immuno-PET. *Theranostics* 2017;7(9):2402-16.

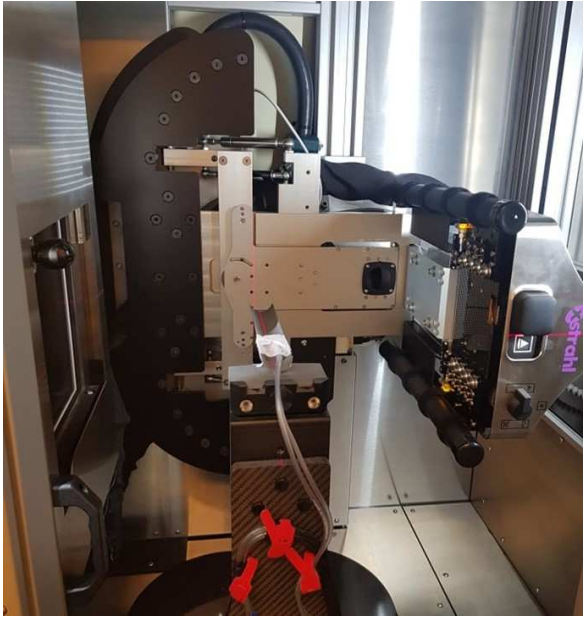
87. Larimer BM, Wehrenberg-Klee E, Caraballo A, Mahmood U. Quantitative CD3 PET imaging predicts tumor growth response to anti-CTLA-4 therapy. *J Nucl Med* 2016;57(10):1607-11.
88. Beckford Vera DR, Smith CC, Bixby LM, Glatt DM, Dunn SS, Saito R, et al. Immuno-PET imaging of tumor-infiltrating lymphocytes using zirconium-89 radiolabeled anti-CD3 antibody in immune-competent mice bearing syngeneic tumors. *PloS One* 2018;13(3):e0193832.
89. Walther M, Gebhardt P, Grosse-Gehling P, Würbach L, Irmeler I, Preusche S, et al. Implementation of <sup>89</sup>Zr production and in vivo imaging of B-cells in mice with <sup>89</sup>Zr-labeled anti-B-cell antibodies by small animal PET/CT. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med* 2011;69(6):852-7.
90. Galli F, Rapisarda AS, Stabile H, Malviya G, Manni I, Bonanno E, et al. In vivo imaging of natural killer cell trafficking in tumors. *J Nucl Med* 2015;56(10):1575-80.
91. Sato N, Stringaris K, Davidson-Moncada JK, Reger R, Adler SS, Dunbar C, et al. In vivo tracking of adoptively transferred natural killer cells in rhesus macaques using (<sup>89</sup>zirconium)-oxine cell labeling and PET imaging. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2573-81.
92. Blykers A, Schoonooghe S, Xavier C, D'hoë K, Laoui D, D'Huyvetter M, et al. PET Imaging of macrophage mannose receptor-expressing macrophages in tumor stroma using (<sup>18</sup>F)-radiolabeled camelid single-domain antibody fragments. *J Nucl Med* 2015;56(8):1265-71.
93. Xavier C, Blykers A, Laoui D, Bolli E, Vaneyken I, Bridoux J, et al. Clinical translation of (<sup>68</sup>Ga)-Ga-NOTA-anti-MMR-sdAb for PET/CT imaging of protumorigenic macrophages. *Mol Imaging Biol* 2019;21(5):898-906.
94. Cao Q, Huang Q, Mohan C, Li C. Small-animal PET/CT imaging of local and systemic immune response using <sup>64</sup>Cu- $\alpha$ CD11b. *J Nucl Med* 2019;60(9):1317-24.
95. Nigam S, McCarl L, Kumar R, Edinger RS, Kurland BF, Anderson CJ, et al. Preclinical immunoPET imaging of glioblastoma-infiltrating myeloid cells using zirconium-89 labeled anti-CD11b antibody. *Mol Imaging Biol* 2020;22(3):685-94.
96. Natarajan A, Mayer AT, Reeves RE, Nagamine CM, Gambhir SS. Development of novel immunoPET tracers to image Human PD-1 checkpoint expression on tumor-infiltrating lymphocytes in a humanized mouse model. *Mol Imaging Biol* 2017;19(6):903-14.
97. England CG, Ehlerding EB, Hernandez R, Rekoske BT, Graves SA, Sun H, et al. Preclinical pharmacokinetics and biodistribution studies of (<sup>89</sup>Zr-)labeled pembrolizumab. *J Nucl Med* 2017;58(1):162-8.
98. Cole EL, Kim J, Donnelly DJ, Smith RA, Cohen D, Lafont V, et al. Radiosynthesis and preclinical PET evaluation of (<sup>89</sup>Zr)-nivolumab (BMS-936558) in healthy non-human primates. *Bioorg Med Chem* 2017;25(20):5407-14.

99. González Trotter DE, Meng X, McQuade P, Rubins D, Klimas M, Zeng Z, et al. In vivo imaging of the programmed death ligand 1 by (<sup>18</sup>F)-PET. *J Nucl Med* 2017;58(11):1852-7.
100. Li D, Cheng S, Zou S, Zhu D, Zhu T, Wang P, et al. Immuno-PET Imaging of <sup>89</sup>Zr labeled anti-PD-L1 domain antibody. *Mol Pharm* 2018;15(4):1674-81.
101. Lv G, Sun X, Qiu L, Sun Y, Li K, Liu Q, et al. PET imaging of tumor PD-L1 expression with a highly specific nonblocking single-domain antibody. *J Nucl Med* 2020;61(1):117-22.
102. Ehlerding EB, Lee HJ, Jiang D, Ferreira CA, Zahm CD, Huang P, et al. Antibody and fragment-based PET imaging of CTLA-4+ T-cells in humanized mouse models. *Am J Cancer Res.* 2019;9(1):53-63.
103. Higashikawa K, Yagi K, Watanabe K, Kamino S, Ueda M, Hiromura M, et al. <sup>64</sup>Cu-DOTA-anti-CTLA-4 mAb enabled PET visualization of CTLA-4 on the T-cell infiltrating tumor tissues. *PloS One* 2014;9(11):e109866.
104. Ingram JR, Blomberg OS, Rashidian M, Ali L, Garforth S, Fedorov E, et al. Anti-CTLA-4 therapy requires an Fc domain for efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(15):3912-7.
105. Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, Bahce I, Hoekstra OS, van Dongen GAMS, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2018;9(1):4664.
106. Vento J, Mulgaonkar A, Woolford L, Nham K, Christie A, Bagrodia A, et al. PD-L1 detection using (<sup>89</sup>Zr)-atezolizumab immuno-PET in renal cell carcinoma tumorgrafts from a patient with favorable nivolumab response. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):144.

**Légende de la figure**

**Figure 1.** Différents irradiateurs précliniques disponibles, compatibles avec la radiothérapie guidée par l'image ; a,b : vue extérieure et intérieure de la *small animal radiation research platform* (SARRP, Xstrahl© ; crédit photo : Lisa Sitterlé, Gustave-Roussy) ; c : vue extérieure du *small animal radiotherapy* (SmART, Precision X-ray© ; crédit photo : Precision X-ray©).







**Tableau 1.** Principales contraintes dosimétriques pour la prévention de la lymphopénie radio-induite proposées dans le cadre de la méta-analyse LymphoTEC [36].

Organe concerné (fractionnement conventionnel)	Contraintes de dose proposées	Autres contraintes (optionnel)	Commentaires	Références
Poumons (volume total)	$D_{\text{moy}} < 12 \text{ Gy}$ $V_{5\text{Gy}} < 45 \%$ $V_{10\text{Gy}} < 30 \%$		Si $V_{10\text{Gy}} > 80\%$ : 50% de lymphopénie de grade 4 Si $V_{10\text{Gy}} < 55\%$ : 25% de lymphopénie de grade 4	[23,34,37–43]
Cœur	$D_{\text{moy}} < 5.2 \text{ Gy}$ $V_{5\text{Gy}} < 38 \%$ $V_{10\text{Gy}} < 25 \%$	$V_{15\text{Gy}} < 70\%$ Aorte : $V_{5\text{Gy}} < 90\%$	Si $V_{10\text{Gy}} > 80\%$ : 25% de lymphopénie de grade 4	[35,42–45]
<i>Estimated dose to immune cells,</i> (EDIC, cf. plus loin)	EDIC < 4 Gy		EDIC > 4 Gy : 50% de lymphopénie de grade 3-4	[46]
Encéphale	$V_{25\text{Gy}} < 40 \%$ Si impossible : $V_{25\text{Gy}} < 56 \%$ $D_{\text{moy}} < 34 \text{ Gy}$ $D_{\text{min}} < 2 \text{ Gy}$ Hypothalamus : $D_{\text{max}} < 56 \text{ Gy}$		Risque de lymphopénie de grade 3-4 : $V_{25\text{Gy}} < 40\%$ : 12% $V_{25\text{Gy}} < 56\%$ : 20%	[47–52]
Rate	$D_{\text{moy}} < 2,27 \text{ Gy}$ $V_{5\text{Gy}} < 17 \%$ $V_{10\text{Gy}} < 16 \%$ $V_{15\text{Gy}} < 9 \%$ $V_{20\text{Gy}} < 5 \%$		Une augmentation de la dose moyenne de 1 Gy augmente le risque de lymphopénie de	[53–57]

			grade 3-4 de 18,6%	
Moelle osseuse	Vertèbres thoraciques : $D_{\text{moy}} < 28.94 \text{ Gy}$ $V_{10\text{Gy}} < 289 \text{ cm}^3$ $V_{20\text{Gy}} < 270 \text{ cm}^3$ ou 26 % $V_{30\text{Gy}} < 197 \text{ cm}^3$ Moelle osseuse pelvienne : $V_{10\text{Gy}} < 80 \%$ $V_{40\text{Gy}} < 600 \text{ cm}^3$	Vertèbres thoraciques : $V_{5\text{Gy}} < 72 \%$ $V_{20\text{Gy}} < 80 \%$	Pour chaque augmentation de 10 cc du volume $V_{10\text{Gy}}$ , le risque de lymphopénie de grade 4 augmente de 10 %	[37,58–61]

$V_{x\text{Gy}}$  ; volume recevant  $x$  Gy ;  $D_{\text{moy}}$  : dose moyenne ;  $D_{\text{max}}$  : dose maximale.

**Tableau 2.** Résumé des principales approches utilisées dans la modélisation du risque et les scores prédictifs de lymphopénie radio-induite.

Référence	Région traitée	Nombre de patients	Approche retenue	Facteurs de risque de lymphopénie retenus
Van Rossum et al. [75]	Œsophage	Entraînement : 860 patients Validation : 144 patients	Nomogramme	Âge PTV par rapport à l'indice de masse corporelle Numération lymphocytaire préthérapeutique Modalité d'irradiation : photons ou protons
Xu et al. [46]	Œsophage	488 patients	EDIC : « effective dose to immune cells »	$D_{mean}$ aux poumons, au cœur, au foie Dose intégrale Nombre de fractions
Jin et al. [73]	CBNPC	456 patients (essai prospectif RTOG 0617)		
Yu et al. [72]	CBPC	503 patients		
Chen et al. [74]	Sein	735 patients		
Zhu et al [76]	Œsophage	Entraînement : 505 patients Validation : 216 patients	<i>Machine learning</i>	49 paramètres inclus en tout Dont 27 paramètres de dose reçue aux poumons, au cœur et à la rate
Zhu et al [63]	Œsophage	746 patients Photons : 500 patients Protons : 246 patients		

Yu et al[33]	Sein	Entraînement : 589 patients Validation : 203 patients		Numération lymphocytaire préthérapeutique basse Poumon homolatéral et poumon total : $V_{5Gy}$ Dose intégrale Chimiothérapie par anthracycline et taxane Cœur : $D_{max}$ et $D_{mean}$ RCMI de type RapidArc®
Xu et al[77]	Col utérin	130 patients		Score de performance ECOG Hémoglobine préthérapeutique basse Numération lymphocytaire pré- thérapeutique basse Chimiothérapie concomitante Volume corporel total Volume des ganglions envahis traités à haute dose (GTV_N) $D_{max}$ au volume cible

CBPC : carcinome bronchique à petites cellules ; CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules ; PTV ; volume cible prévisionnel ; GTV N : volume tumoral macroscopique ganglionnaire ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ;  $D_{mean}$  : dose moyenne ;  $D_{max}$  : dose maximale ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ;  $V_{x Gy}$  : volume recevant  $x$  Gy ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.