

La génomique (tumorale) n'intéresse pas seulement les oncologues médicaux: il est grand temps de financer cet axe de recherche en radiothérapie aussi!

Philippe A. Coucke

Service de radiothérapie, CHU de Liège

La convergence technologique – qui caractérise la 4^e révolution industrielle (l'hyperconnexion, l'analyse intelligente et l'automatisation flexible) – provoque une vague disruptive qui influence fortement le monde des soins et donc également l'oncologie (1). On a déjà eu l'occasion, il y a quelques années, de faire brièvement mention de l'apport potentiel de la génomique en oncologie, en particulier dans le domaine de la radiothérapie (2). Toutefois, force est de constater que les avancées dans ce domaine se font nettement moins rapidement qu'en oncologie médicale, illustrant clairement une fois de plus le manque d'investissement et l'absence de support industriel dans cette spécialité. Et pourtant, si nous voulons un jour réellement parler de médecine personnalisée, il faudra consentir à faire l'effort dans tous les domaines de la cancérologie, et pas seulement en matière de traitements systémiques. Et même si nous venons de plaider il y a quelques mois dans cette même revue pour une approche beaucoup plus holistique – l'avènement de la maladie, son évolution et la réponse au traitement dépendent de l'interaction complexe de multiples facteurs internes (propres à l'individu) et externes («l'exposome», en ce y compris les déterminants socio-économiques) (3) –, il est grand temps pour les radio-oncologues d'investir le domaine de la génomique.

Prise en charge personnalisée du cancer du sein?

Différents biomarqueurs potentiels

Le principe du *one size fits all* a du plomb dans l'aile. Les radiothérapeutes en sont plus que conscients quand ils mettent tout en œuvre pour optimiser la distribution de la dose, en tenant compte des caractéristiques morphologiques de chaque patient et des changements anatomiques en fonction du cycle respiratoire chez un individu en particulier.

Nous ne voulons pas discuter des aspects purement techniques, qui permettent d'adapter la délivrance des rayonnements ionisants à chaque patiente souffrant d'un cancer du sein. Par contre, nous voulons faire l'état des lieux des connaissances ou initiatives qui visent à déterminer l'intérêt de la radiothérapie et qui permettent de prédire la réponse ou la toxicité individuelle aux radiations ionisantes.

La littérature foisonne de publications sur le potentiel intérêt prédictif (réponse à un traitement) et pronostique (survie, survie sans métastases ou sans rechute locale) de l'analyse du génome dans le domaine des traitements systémiques. C'est loin d'être le cas en radiothérapie! Il serait plus qu'utile d'avoir à disposition des «biomarqueurs» fiables (issus des domaines de l'imagerie, de l'analyse biologique et de l'analyse du tissu tumoral) permettant d'identifier a priori ces patientes qui bénéficient, plus

que d'autres, d'un traitement adjuvant. Tout comme il serait tout aussi intéressant, certainement dans le contexte d'une tumeur en place (ce qui n'est donc – dans la grande majorité des indications – pas le cas pour la radiothérapie mammaire), de pouvoir utiliser des biomarqueurs (image ou biologie) qui mettent rapidement le doigt sur des signes précurseurs de réponse ou de toxicité pendant l'irradiation. Et pour couvrir l'intégralité du trajet de soins, nous avons besoin de biomarqueurs sanguins qui permettent de détecter précocement les signes d'une éventuelle rechute ou l'avènement d'une toxicité quelconque.

Les biomarqueurs en imagerie ont l'avantage de ne pas nécessiter une approche invasive. À l'opposé, les biomarqueurs issus de l'analyse d'une biopsie et de la pièce opératoire sont ponctuels et ne peuvent pas facilement être répétés puisqu'il s'agit d'un acte invasif. Par contre, les biomarqueurs liquides offrent l'avantage d'une analyse en temps réel, peu invasive et que l'on peut raisonnablement et aisément multiplier au cours du temps.

Que se passe-t-il en oncologie médicale?

Pour le cancer du sein, il existe différents types de tests déjà disponibles sur le marché qui permettent d'ajuster un traitement systémique (comme par exemple, dans l'ordre alphabétique, EndoPredict®, OncotypeDX®, MammaPrint® et Prosigna®). Nous n'allons pas en faire la revue exhaustive, mais au contraire nous limiter à quelques exemples.

Le score de rechute OncotypeDX® basé sur un panel de 21 gènes (dont 16 reliés au cancer et 5 utilisés comme gènes de référence) a été utilisé dans l'essai randomisé TAILORx pour démontrer (N = 10.273) la non-infériorité de l'hormonothérapie par rapport à la chimiothérapie chez certaines patientes sans atteinte ganglionnaire, avec des tumeurs mammaires hormono-sensibles, n'exprimant pas HER2 et avec un score de rechute entre 11 et 25 (4). RxPONDER a montré que les patientes ménopausées avec atteinte ganglionnaire et un score de rechute entre 0 et 25 n'avaient aucun bénéfice à retirer de la



chimiothérapie. Par contre, les patientes pré-ménopausées avec atteinte ganglionnaire (1 à 3 ganglions) et avec ce même score de 0-25 en tiraient un bénéfice (5).

Le test MammaPrint®, basé sur une signature de 70 gènes, permet de décider quel traitement systémique proposer chez des patientes porteuses d'un cancer du sein (T1 à T3, jusqu'à 3 ganglions positifs, M0, en bon état général avec un indice de performance OMS de 0 à 1). Dans l'étude MINDACT (EORTC 10041 BIG 3-04), le risque a été calculé avec Adjuvant! Online et avec le test MammaPrint® (6). MINDACT montre d'excellents chiffres de survie pour les patientes classées à haut risque selon les critères clinico-pathologiques habituels (Adjuvant! Online), mais considérées à faible risque selon la signature génique (le groupe cible le plus important dans l'essai MINDACT). Quand ces patientes ont été allouées par randomisation au bras d'hormonothérapie seule (sans chimiothérapie), la survie sans métastases à distance à 5 ans a atteint 94,7% (intervalle de confiance à 95%: 92,5-96,2). Dans la vie réelle, ce type de test guide déjà depuis quelques années les décisions des oncologues, du moins selon plusieurs études prospectives de cohortes (7, 8).

Un article de revue reprend les différents tests disponibles et mentionne les spécificités de la signature génique de chacun des tests que nous venons de citer (9). Ce qui est frappant, c'est que ces tests, au contenu très différent, semblent bien donner une estimation de risque plus ou moins équivalente quand il s'agit d'une population de patientes similaires, mais les discordances de classification apparaissent quand il s'agit de déterminer un risque individuel (10).

Et dans le domaine de la radiothérapie?

Dans ce domaine, il y a eu quelques études menées avec des résultats intéressants (11), mais aucun essai randomisé prospectif spécialement dessiné pour répondre à l'une des 3 questions suivantes n'est disponible: y a-t-il une signature génique induite par la radiothérapie qui permette de prédire le devenir? Y a-t-il une signature génique qui permette d'envisager d'intensifier le traitement proposé? Y a-t-il une signature génique qui permette d'omettre un traitement adjuvant par radiothérapie?

Aujourd'hui, nous n'avons toujours pas de possibilité vérifiée et établie pour individualiser la prise en charge en radiothérapie. Et pourtant, nous savons, sur la base de la méta-analyse de l'*Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*, qu'une fraction non négligeable de patientes sont guéries par le geste chirurgical, suivi d'un traitement hormonal. (12). Il serait donc plus qu'utile d'avoir une «ROS» (*Radiation Omission Signature*) afin

La littérature foisonne de publications sur le potentiel intérêt prédictif et pronostique de l'analyse du génome dans le domaine des traitements systémiques. C'est loin d'être le cas en radiothérapie!

d'éviter de soumettre quantité non négligeable de patientes à un traitement de radiothérapie inutile, et accessoirement potentiellement toxique. Dans un contexte tendu en matière de ressources financières allouables à la santé publique et de recherche constante de plus d'efficacité (efficacité = efficacité/coût), ce discriminateur serait plus que bienvenu.

Si nous focalisons notre attention sur ce concept ROS, nous pouvons retrouver plusieurs études «en cours». La première est l'étude IDEA (*Individualized Decisions for Endocrine therapy Alone*) (OncotypeDX®). Cette étude a débuté en 2015 et devrait se terminer en mars 2026. L'idée est de collecter des données de patientes ménopausées qui n'ont pas reçu un traitement adjuvant de radiothérapie après chirurgie conservatrice pour cancer du sein. Il s'agit de femmes qui ont une tumeur hormonosensible n'exprimant pas HER2, et qui présentent un score de rechute entre 0 et 18. La deuxième est l'étude PRECISION (*Profiling Early Breast Cancer for Radiotherapy Omission*), une étude de phase II débutée en mai 2016 et dont le recrutement devrait se terminer en juin 2023. À nouveau, il s'agit d'un groupe de patientes à faible risque (âge entre 50 et 75 ans). Le test utilisé est Prosigna® (anciennement PAM-50).

LUMINA est encore un autre exemple. Cette étude multicentrique (simple bras, non randomisée) a démarré en 2013 et devrait se terminer en juillet 2023. Le risque de rechute est évalué sur la base de critères immuno-histochimiques et d'autres paramètres cliniques. Les patientes éligibles bénéficient uniquement d'un traitement hormonal pendant 5 ans après la chirurgie conservatrice et n'ont donc pas de radiothérapie. Elles nécessitent un suivi de 10 ans dans le cadre de l'étude. Un 4^e

exemple de recherche d'une signature ROS est PRIMETIME (*Postoperative avoidance of radiotherapy: biomarker selection of women categorized to be in a very low risk group by IHC4+C*). Cette fois, il s'agit d'une étude de phase III randomisée qui essaie de répondre à la question de l'utilité de la radiothérapie adjuvante pour des patientes à faible risque de rechute locale. Le risque est évalué à l'aide de biomarqueurs immuno-histochimiques et de l'information clinique, et ce discriminateur est utilisé pour la stratification des patientes (très faible risque ou pas). Cet essai de l'*Institute of Cancer Research* est toujours ouvert. Pour finir, mentionnons aussi MA.39 (NCT03488693), un essai randomisé canadien (radiothérapie versus pas de radiothérapie), dans lequel seront incluses les patientes avec des tumeurs ER+, HER2-, avec 1-3 ganglions atteints et à faible risque de rechute sur la base du biomarqueur OncotypeDX® (< 18).

Mais qu'en est-il des grands essais comme MINDACT, TAILORx et autres? Ne peuvent-ils pas prédire également le risque de rechute locale, ainsi que l'éventuel bénéfice d'un traitement adjuvant de radiothérapie? Plusieurs études menées dans la sphère des traitements systémiques ont été regroupées dans un article de revue. Il en ressort que les signatures utilisées sont soit prédictives du bénéfice éventuel de la radiothérapie, soit simplement pronostiques en matière de rechute locorégionale (13). Toutefois, il est important de souligner qu'il s'agit essentiellement d'analyses secondaires d'essais randomisés, non dessinés pour répondre à cette question en particulier.

Peut-on moduler l'intensité d'un traitement en fonction d'une signature génique? On a vu récemment un certain nombre de publications soulignant l'utilité potentielle du GARD (*Genome-based model for Adjusting Radiotherapy Dose*). Le principe est basé sur l'utilisation conjointe d'un indice génique de radiosensibilité (RSI = *Radiation Sensitivity Index*) (14) et du modèle linéaire quadratique de la dose-réponse (15). Le concept a été utilisé pour une vingtaine de tumeurs et testé dans plusieurs cohortes indépendantes. Le score GARD utilisé semble bien – et ce de façon indépendante – prédire la survie sans métastases à distance dans la cohorte *Erasmus Breast Cancer Cohort*, ce qui ouvre potentiellement la voie à une individualisation de la dose prescrite. Il mérite d'être souligné qu'il s'agit souvent d'études rétrospectives, sur un nombre limité de patientes, nullement comparables aux essais précités en oncologie médicale.

Tout récemment, la même équipe a publié en ligne ses résultats concernant le score GARD comme marqueur prédictif de réponse à un traitement de radiothérapie, quel que soit le type de cancer. Ils ont testé le biomarqueur sur 11 cohortes différentes,

ce qui représente au total 1.615 patients et 7 types de cancer (étude rétrospective de données publiées). Il semble bien que le score GARD (comme variable continue) est associé au taux de rechute et à la survie. Mieux encore, le score GARD est associé au bénéfice d'un traitement de radiothérapie là où la dose physique (le nombre de Gy) ne l'est pas (16)! Il est indéniable que cette affirmation mérite d'être validée au préalable par la conduite d'un essai de phase III à large échelle. Une étude multicentrique (non randomisée) a été conduite sur des patientes avec un cancer du sein triple négatif, traité par radiothérapie que ce soit après chirurgie conservatrice ou mastectomie (17).

Aujourd'hui, nous n'avons toujours pas de possibilité vérifiée et établie pour individualiser la prise en charge en radiothérapie.

Le score GARD semble bien associé avec le contrôle local. Les auteurs démontrent qu'il n'y a pas une dose unique optimale pour toutes les patientes, et proposent donc une modulation de celle-ci en fonction du biomarqueur GARD. Encore faut-il déterminer comment (quelle dose, combien de Gy, quel fractionnement).

Une autre approche intéressante est la modulation de la dose de radiothérapie en fonction du risque individuel d'effets secondaires. Inévitablement se pose la question de la possibilité d'utiliser une signature génique à cet effet. Encore une fois, certains efforts ont été consentis, mais une fois de plus sur des nombres assez limités de patients. Une approche possible est l'irradiation *ex vivo* de cellules issues de la circulation sanguine, avec par la suite l'analyse des aberrations chromosomiques en phase G2 (test effectué pour N = 143), ce qui permet d'obtenir un

score IRS (*in vitro Individual RadioSensitivity index*) (18). En parallèle, dans cette même étude, mais pour un nombre encore plus restreint de patients (N = 57), on a prélevé des échantillons sanguins avant et après la première séance de radiothérapie (approche *in vivo*), et analysé par la suite l'expression d'une quinzaine de gènes (ARN messenger). L'analyse uni- et multivariée semble démontrer qu'il existe effectivement des associations entre les effets secondaires observés sur les tissus sains et certains gènes. Le principe de l'essai *ex vivo* n'est pas vraiment nouveau, puisque dès 2005, certaines équipes ont étudié le taux d'apoptose des lymphocytes T (CD4 et CD8) pour déterminer le risque de complications tardives (19). Et même si d'autres chercheurs se sont intéressés à cette approche, en particulier dans le cancer de la prostate (20) ou le cancer du sein (21), l'approche *ex vivo* n'a finalement pas percé en clinique.

Conclusions

Il semble bien y avoir un intérêt grandissant en matière de radiosensibilité individuelle, et ce afin de mieux déterminer la dose requise, de contrôler la maladie, de réduire les effets secondaires ou carrément d'omettre ce type de traitement adjuvant. Contrairement au domaine de l'oncologie médicale, les autres disciplines en cancérologie (que ce soit la chirurgie ou la radiothérapie) ne peuvent pas compter sur l'apport financier de l'industrie pharma pour mener cette recherche. Et pourtant, l'individualisation de la prise en charge en sénologie passera *de facto* également par toutes ces disciplines. D'ailleurs, certains affirment de façon provocante qu'un biomarqueur pourrait même être utilisé pour déterminer quelles patientes ont uniquement besoin d'une approche locorégionale, sans pour autant nécessiter un traitement hormonal contraignant étalé sur 5 ans.

L'approche est encore plus compliquée maintenant en raison de la tendance à proposer des traitements systémiques néoadjuvants qui peuvent altérer la signature génique; il nous faut donc du matériel tumoral avant traitement, et par conséquent une excellente communication et collaboration avec les collègues qui prennent en charge la patiente en amont (par rapport au timing de la radiothérapie). Un autre challenge, non négligeable, est de pouvoir chiffrer la dose optimale de radiothérapie pour une patiente donnée (en plus ou en moins par rapport à la dose standard actuellement prescrite). De façon générale, ce genre de question ne peut être résolue que par la conduite de larges essais cliniques par l'intermédiaire de groupes collaboratifs internationaux et d'institutions regroupées, mais c'est probablement aussi le moyen idéal pour obtenir collectivement (pour toutes les disciplines en cancérologie) du financement pour un tel effort.

Une autre approche intéressante est la modulation de la dose de radiothérapie en fonction du risque individuel d'effets secondaires. Inévitablement se pose la question de la possibilité d'utiliser une signature génique à cet effet.

Références

- Coucke P. La médecine du futur. L'intelligence artificielle au chevet des patients. 2020. Éd Mardaga, Bruxelles - Belgique 2020. ISBN 9782804708160
- Coucke P. La convergence technologique provoquera rapidement des changements disruptifs en oncologie. *Rev Med Liege* 2016;71(6):291-7.
- Coucke P. L'approche « omics » est un exercice futile si l'on ne se préoccupe pas également des déterminants sociaux de la santé. *Onco Hemato* 2021;15(3):52-9.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21 gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-21.
- Kalinsky K, Barlowe WE, Meric-Bernstam F. SWOG S1007: Adjuvant trial randomized ER+ patients who had a recurrence score < 25 and 1-3 positive nodes to endocrine therapy (ET) versus ET + chemotherapy. Presented at 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). December 8-11, 2020. Abstract G53-01
- Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of a phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-8.
- Kuijter A, Straver M, den Dekker B, et al. Impact of 70-gene signature use on adjuvant chemotherapy decisions in patients with estrogen receptor positive early breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2814-9.
- Soliman H, Shah Y, Srkalovic G, et al. MammaPrint guides treatment decisions in breast cancer: results of the IMPACT trial. *BMC* 2020;20(1):81.
- Fayanju O, Park KU, Lucci A. Molecular genomic testing for breast cancer: utility for surgeons. *Ann Surg Oncol* 2018;25(2):512-9.
- Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing breast cancer multiparametric tests in the OPTIMA Prelim Trial: no test is more equal than others. *J Natl Cancer Inst* 2018(9):djw050.
- Liveringhouse CL, Washington IR, Diaz R, et al. Genomically guided breast radiation therapy: a review of the current data and future directions. *Adv Radiat Oncol* 2021;6:100731.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707-16.
- Mamounas EB, Mitchell MB, Woodward WA. Molecular predictive and prognostic markers in locoregional management. *JCO* 2020;38(20):2310-20.
- Eschrich SA, Pramana J, Zhang H, et al. A gene expression model of intrinsic tumor radiosensitivity: prediction of response and prognosis after chemoradiation. *Int J Radiat Biol Phys* 2009;75(2):489-96.
- Scott JG, Berglund A, Schell MJ, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):202-11.
- Scott JG, Sedor G, Ellsworth P, et al. GARD is a pan-cancer predictor of radiation therapy benefit. *MedRxiv BMJ* 2021; <https://doi.org/10.1101/2020.12.19.20248484>
- Ahmed KA, Liveringhouse CL, Mills MN, et al. Utilizing the genomically adjusted radiation dose (GARD) to personalize adjuvant radiotherapy in triple negative breast cancer management. *EBioMedicine* 2019;47:163-9.
- Palumbo E, Pioletti C, Calura E, et al. Individual radiosensitivity in oncological patients: linking adverse normal tissue reactions and genetic features. *Front Oncol* 2019;9:987.
- Ozzahin M, Crompton NEA, Gourgou S, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Canc Res* 2005;11:7426-33.
- Foro P, Algara M, Lozano J, et al. Relationship between radiation-induced apoptosis of T-lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5):1057-63.
- Azria D, Riou O, Castan F, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of a prospective multicenter French trial. *eBioMed* 2015;2(12):1965-73.