

Dossier ESTRO 2018

Les nouveaux biomarqueurs en radiothérapie

Arnaud Beddok¹

Youlia Kirova²

¹CHU Amiens

Service d'oncologie-radiothérapie
Avenue René Laennec, 80480 Salouël
France

<a.beddok@gmail.com>

²Institut Curie

Département d'oncologie-radiothérapie
26, rue d'Ulm
75005 Paris
France

Le 37^e congrès de la Société européenne de radiothérapie oncologique (ESTRO) s'est tenu à Barcelone du 20 au 24 avril 2018. Les sessions consacrées à la radiobiologie ont notamment porté sur le thème phare des biomarqueurs en cancérologie et, plus précisément, en radiothérapie (RT). Un biomarqueur est un outil biologique ou d'imagerie qui permet soit de prédire la réponse au traitement, soit d'évaluer l'efficacité de ce dernier. Il s'agit donc d'un outil indispensable en RT, car il peut permettre d'adapter le plan de traitement, la dose en fonction de la radiosensibilité attendue, au niveau de la tumeur et des tissus sains. Il est également utile pour la surveillance après traitement, pour détecter d'éventuelles récurrences. Les innovations technologiques actuelles ont permis la mise au point de nouveaux biomarqueurs très performants. Le séquençage de l'ADN à haut débit donne notamment la possibilité de mettre en évidence des polymorphismes génétiques qui peuvent être prédictifs d'une réponse au traitement. Cette technique est également utile pour caractériser l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et potentiellement diagnostiquer une récurrence rapidement, avant l'apparition de la maladie en imagerie. Par ailleurs, à l'aube des combinaisons entre RT et immunothérapie, la connaissance du statut immunitaire du patient est intéressante pour déterminer le meilleur moment où il faut instituer l'une ou l'autre des deux modalités. L'hypoxie reste enfin un domaine d'étude approfondie dans lequel imagerie et biologie se mêlent pour améliorer les plans de traitement et la réponse du patient à la RT. Ces thèmes sont développés dans les paragraphes suivants.

Les nouveaux biomarqueurs : de la génomique à la métabolomique

Depuis l'avènement du *next generation sequencing* (NGS), l'étude du génome d'une tumeur et des molécules de son micro-environnement est possible et facile. Cette étude permet notamment de mettre en évidence certains polymorphismes pouvant être associés à un risque de cancer plus agressif. Schack *et al.* [1] ont, par exemple, présenté leur étude visant à déterminer si certains polymorphismes pouvaient être associés à un risque plus élevé de toxicité radio-induite dans les cancers

des voies aérodigestives supérieures (VADS). Les auteurs ont étudié le génome entier des tumeurs de 1 140 patients. Le polymorphisme rs28419191 était associé à un risque plus important de mucite de grade 3. Connaître les polymorphismes permettrait d'adapter le traitement du patient.

Une autre étude prospective multicentrique a montré cette année que la présence d'une mutation au sein du promoteur du gène *HSPB1*, dans le cancer du poumon, était associée à une moins bonne survie globale et sans progression. Cette mutation serait responsable de la perte du domaine fonctionnel de la protéine [2]. Une autre équipe a étudié la valeur pronostique d'un variant de transcription d'un récepteur membranaire, le CD44v6 [3]. La première étape a montré que la présence de ce variant était associée à un mauvais pronostic en termes de survie. Les auteurs ont ensuite montré *in vitro*, sur sept lignées cellulaires différentes de cancers des VADS, que la survie cellulaire était également diminuée lorsque ce variant était présent. Les mécanismes moléculaires impliqués ont également été étudiés. Ils ont pour cela transfecté dans les cellules un siRNA de ce variant. Ils ont alors observé une diminution du taux de prolifération et une augmentation de la sénescence radio-induite. Une étude *in vivo* chez la souris a finalement permis de valider ce modèle : la présence de ce variant est un biomarqueur potentiel de réponse à la RT des cancers des VADS.

Une autre équipe a montré que l'expression de gènes impliqués dans la transition épithéliomésenchymateuse pourrait être utilisée comme biomarqueur pronostique de métastases chez les patients atteints d'un cancer des VADS sans surexpression de HPV16 et traités par RT [4].

Enfin, Rosa *et al.* [5] ont présenté les résultats de leur étude dans laquelle ils se sont intéressés à la valeur prédictive de certains acides aminés dans le cancer du rectum traité par radiochimiothérapie. Leur étude a porté sur 18 patients traités pour un cancer du rectum par radiochimiothérapie préopératoire. Au fur et à mesure du traitement, le profil protéomique du patient permettait de différencier les bons répondeurs des mauvais répondeurs.

Ces différentes études montrent que, du profil génomique au profil protéomique, la caractérisation plus

précise de la tumeur permettra sans doute, dans quelques années, de prédire la réponse à la RT et d'adapter le plan de traitement en conséquence.

Valeur pronostique et prédictive du statut immunitaire

Introduction à l'effet immunitaire radio-induit

L'effet abscopal correspond à la capacité de la RT d'induire une réponse tumorale en dehors du champ d'irradiation. Cet effet a été observé cliniquement et décrit dans au moins 46 *case reports* [6] et étudié en préclinique dans 13 études *in vivo* [7]. Postow *et al.* [8] ont notamment observé qu'une irradiation hypofractionnée (28 Gy en trois fractions) au niveau d'une masse paravertébrale métastatique d'un mélanome résistant à plusieurs lignes de traitement, en association à l'ipilimumab (anticorps monoclonal anti-CTLA-4), pouvait induire une réponse à distance du champ d'irradiation. Une étude moléculaire a montré qu'il s'agissait bien d'un mécanisme d'immunité radio-induite. Plus récemment, les résultats de l'essai de phase III PACIFIC ont montré que le durvalumab (un anticorps anti-PD-L1), utilisé en traitement d'entretien après une radiochimiothérapie pour traiter un cancer du poumon localement avancé, permettait d'augmenter significativement le taux de réponse objective ainsi que la survie globale et sans métastase par rapport à un traitement d'entretien par placebo [9].

Les données biologiques récentes sur la mort cellulaire immunogène radio-induite ont permis d'expliquer le rationnel de ce phénomène. En effet, la mort cellulaire radio-induite entraîne la libération dans le micro-environnement tumoral (MET) d'antigènes associés aux tumeurs. Cela peut induire une réponse immunitaire adaptative avec la production de lymphocytes T cytolytiques antitumoraux spécifiques de la tumeur irradiée. La RT peut ainsi jouer le rôle d'un vaccin antitumoral *in situ*. Dans la plupart des études ayant montré ce phénomène, la RT était associée à une immunothérapie, dont le but était de reverser les mécanismes d'immunotolérance développés par la tumeur et d'accentuer la réponse immunitaire radio-induite [10].

Déterminer le statut immunitaire et son impact potentiel sur la prise en charge du patient

La composition du MET peut être utile pour prédire la réponse à la RT. Balermipas *et al.* [11] ont étudié la valeur pronostique des lymphocytes infiltrant le MET chez 101 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou traités par radiochimiothérapie. Ils ont analysé la composition du MET dans les prélèvements effectués avant le début du traitement, au moment du diagnostic. Ils ont montré que les patients, pour lesquels le taux de

lymphocytes T (LT) CD3⁺ CD8⁺ était élevé, avaient une meilleure survie globale et survie sans progression que les autres patients. Le taux de LT DC4⁺ et FOXP3 n'avait pas de conséquence sur le pronostic. La même équipe a présenté cette année des résultats dans les carcinomes épidermoïdes du canal anal, notamment en ce qui concerne les LT CD8⁺ infiltrant la tumeur, les LT régulateurs FOXP3, et les PNN infiltrant la tumeur [12]. Après un suivi médian de 40 mois, un taux élevé de LT CD8⁺ était associé à un meilleur contrôle local et à distance, alors qu'un taux élevé de LT régulateurs FOXP3 était associé à un meilleur contrôle à distance sans effet sur le contrôle local. Plusieurs études ont par ailleurs montré que le taux de lymphocytes infiltrant le MET pouvait évoluer avec la RT. Dovedi *et al.* [13] ont récemment étudié dans une étude préclinique la capacité d'une irradiation fractionnée à la dose de 5 × 2 Gy, en association à un anticorps anti-PD-1, d'induire un effet abscopal. Ils ont montré que l'irradiation provoquait une augmentation du taux de LT dans le MET et que cette augmentation influençait la réponse au traitement multimodal.

Une étude du MET, avant ou après la RT, pourrait donc être un biomarqueur de réponse prédictive et pronostique. Cependant, le MET n'est accessible que par un prélèvement et ne donne le reflet du statut immunitaire local qu'à un moment donné. Il existe un intérêt certain de pouvoir connaître le statut immunitaire du patient à tout moment dans le sang circulant. D'autant que la modulation du système immunitaire périphérique peut être le reflet (une image, un tableau) de la réponse immunitaire antitumorale.

Plusieurs techniques existent, dont la cytométrie en flux en multicolore. L'équipe de Frey a ainsi mis au point une technique de cytométrie en flux multicolore capable de détecter jusqu'à 34 sous-types de cellules de l'immunité (lymphocytes T, B, NK, cellules dendritiques, monocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles) et trois sous-types de cellules non immunitaires (cellules souches circulantes, cellules progénitrices, cellules endothéliales) directement, dans seulement 2 ml de sang [14]. Il s'agit d'une méthode rapide et automatique, sans risque de variabilité interobservateur. Cette technique a déjà été utilisée dans certains protocoles de recherche clinique pour évaluer les modifications du statut immunitaire du patient (la dynamique de certains sous-types de cellules de l'immunité durant le traitement multimodal). Sage *et al.* [15] ont étudié le taux de lymphocytes circulants chez des patients traités par RT adjuvante plus ou moins après chimiothérapie (CT) pour un cancer du sein. Ils ont montré que pour toutes les patientes le taux de lymphocytes était significativement le plus bas avant le début et un après la fin de la RT. Le pourcentage de LT CD3⁺/CD4⁺ helper et LT FOXP3 régulateurs augmentait significativement durant toute la RT chez les patientes ne recevant pas de CT. Différentes sous-populations de LT de type NK augmentaient chez les patientes recevant ou non de la CT, puis diminuaient pour revenir à leur taux initial

six mois après la fin de la RT. Le taux de LB CD19⁺ augmentait également, de façon différente chez les patients recevant ou non de la CT, et diminuait pour revenir à un taux initial à six mois post-RT. L'impact de ces modifications n'est pas encore connu mais permettra sûrement dans les prochaines années de déterminer les patients devant bénéficier d'une immunothérapie en association à la RT, de connaître la séquence de traitement et de suivre la réponse au traitement. Le dosage du taux de PD-L1 soluble (PD-L1s) dans le sang pourrait également être un biomarqueur intéressant. Kim *et al.* [16] ont étudié l'intérêt de ce dosage chez 53 patients traités pour un carcinome hépatocellulaire tantôt en RT conventionnelle et tantôt en stéréotaxie. Ils ont montré que le taux initial de PD-L1s était significativement augmenté chez les patients qui présentaient une maladie de mauvais pronostic (score BCLC élevé, thrombose de la veine cave, invasion vasculaire, tumeur volumineuse). La survie globale était également significativement moins bonne chez les patients dont le taux de PD-L1s était élevé ($\geq 1,315$ pg/mL). Un taux élevé de PD-L1s un mois après la fin de la RT était corrélé à un risque plus élevé de métastases pulmonaires précoces. Ce taux était finalement plus élevé après la RT et restait élevé un mois après la RT stéréotaxique par rapport à la RT conventionnelle. De même que le dosage de lymphocytes circulants et l'étude des sous-populations lymphocytaires, le dosage de PD-L1s avant et après la RT pourrait avoir un intérêt prédictif de réponse au traitement et pronostic.

ADN tumoral circulant

Intérêt de doser l'ADN tumoral circulant

L'ADNtc est une source de biomarqueurs intéressante, car il contient les mêmes aberrations génétiques et épigénétiques nombreuses que celles présentes dans la tumeur et peut être utilisé de façon rapide, facile et non invasive par une simple prise de sang. Chez les patients recevant une RT, les utilisations possibles de l'ADNtc sont la prédiction du risque de récurrence, la prédiction de la réponse au traitement, l'évaluation dans le temps pour adapter le traitement et l'évaluation de la maladie résiduelle. L'analyse de l'ADNtc pourrait également guider le radiothérapeute en révélant différents radio-phénotypes tumoraux. L'ADNtc étant libéré dans le sang au moment de la mort cellulaire radio-induite, une élévation transitoire du taux d'ADNtc pourrait refléter rapidement une réponse et une sensibilité au traitement.

Actuellement, l'évaluation de la réponse au traitement utilise des techniques d'imagerie le plus souvent irradiantes (CT, tomographie par émission de positons [TEP]/CT). Cette approche n'est pas optimale pour détecter une maladie résiduelle microscopique dans la mesure où il peut exister un délai entre la réponse au traitement et sa visualisation sur l'imagerie. Certains ont montré qu'il serait possible avec l'ADNtc de détecter une progression

précocement par rapport à l'imagerie, en moyenne cinq mois avant [17]. Par ailleurs, les images post-RT ne sont pas faciles à étudier dans les tissus sains (fibrose). Le niveau d'ADNtc peut également être corrélé au risque de progression. Quelques études ont analysé l'intérêt de cette technique en surveillance des patients traités par RT. CAPP-Seq a été utilisé pour différencier des modifications des tissus normaux d'une maladie résiduelle chez des patients traités en RT conventionnelle ou stéréotaxie pour un cancer du poumon. Le niveau d'ADNtc peut aider à l'interprétation des images de réévaluation des cancers [18]. Le dosage de l'ADNtc peut aussi être utilisé pour évaluer la présence d'une maladie résiduelle microscopique. La détection de virus Epstein-Barr (EBV) dans le sang après RT pour un cancer du nasopharynx est de mauvais pronostic [19].

Techniques permettant le dosage de l'ADN tumoral circulant

De nombreuses techniques existent également pour isoler et utiliser l'ADNtc. Bratman *et al.* [20] ont mis au point une technique de séquençage à haut débit permettant la détection de l'ADNtc. La valeur prédictive potentielle de ces tests vient de leur capacité à détecter des mutations susceptibles de conférer aux tumeurs une résistance aux thérapies ciblées [21]. Plusieurs pistes existent pour orienter le radiothérapeute [22] mais il n'existe pas encore d'essais prospectifs.

ADN mitochondrial

Malgré les techniques modernes d'irradiation visant à protéger les tissus sains, certains patients restent très radiosensibles et leurs toxicités sont de stade élevé. Identifier ces patients avant la planification du traitement permettrait d'adapter cette dernière. L'ADN mitochondrial (ADNmt) peut être un bon repère de radiosensibilité [23]. En temps normal, la mitochondrie produit la plus grande quantité d'adénosine triphosphate (ATP) *via* le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative. L'ATP est essentiel pour le métabolisme et la réparation des dommages. L'ADNmt est constitué d'une double hélice circulaire héritée de la mère. Il existe cinq à dix copies d'ADNmt dans chaque mitochondrie, chacune pouvant se différencier de l'autre. L'ADNmt code 13 sous-unités de la chaîne de phosphorylation oxydative, deux ARN ribosomiaux et deux ARN de transfert. Les variations d'ADNmt peuvent avoir un impact sur le fonctionnement des mitochondries et le métabolisme des cellules de l'ensemble de l'organisme. De nombreuses maladies en découlent telles que la maladie d'Alzheimer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les cancers. Les altérations du génome mitochondrial (délétions, insertions, translocations) peuvent avoir un impact sur le fonctionnement mitochondrial et notamment la formation de radicaux libres, ceux-ci étant directement en rapport avec la toxicité radio-induite. Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'effet de la RT sur des lignées cellulaires

déplétées en mitochondries sont peu connus et font actuellement l'objet de recherche poussée. L'ADNmt pourrait en effet être à terme utilisé pour prédire la radiosensibilité d'un patient.

Biomarqueurs de l'hypoxie

De nombreux essais cliniques ont testé la possibilité d'améliorer le résultat de la RT en agissant sur le caractère hypoxique de la tumeur. Plusieurs méthodes ont été employées : radiosensibiliser les cellules hypoxiques en administrant du nimorazole, avoir un effet cytotoxique sur les cellules hypoxiques (tirapazamine), agir sur la microvascularisation pour reperfusion la tumeur (normalisation vasculaire) et augmenter la dose dans les régions hypoxiques. Cependant, l'hypoxie varie beaucoup d'une tumeur à l'autre et il existe une grande hétérogénéité intratumorale avec des zones plus ou moins hypoxiques. L'apport des biomarqueurs dans ce domaine est donc indispensable. On peut séparer en deux groupes ces biomarqueurs : ceux basés sur la biologie et ceux basés sur l'imagerie.

Biomarqueurs génomiques : vers un « statut hypoxique »

En 2011, Toustrup *et al.* [24] ont proposé une signature moléculaire permettant de déterminer les patients atteints d'un cancer des VADS et présentant une tumeur très hypoxique, les plus à même de recevoir un traitement radiosensibilisateur agissant sur l'hypoxie. Cette signature moléculaire de 15 gènes a été vérifiée sur la cohorte de 323 patients de l'étude DAHANCA 5. Les tumeurs classées hypoxiques avaient un moins bon pronostic que celles classées non hypoxiques. L'utilisation de radiosensibilisateur chez ces patients permettait d'augmenter le pronostic.

Yang *et al.* [25] ont récemment fait le même type d'étude pour déterminer quels patients devraient bénéficier d'un traitement modifiant l'oxygénation des cellules (carbone et nicotinamide). Cette signature moléculaire comprenant 24 gènes a été déterminée par l'analyse de 151 tumeurs de la vessie et a permis de classer les patients correctement en fonction de leur « statut hypoxique ». D'autres classes de biomarqueurs biologiques de l'hypoxie ont été rétrospectivement utilisées dans les essais cliniques, tels que la concentration d'ostéopontine dans le plasma [26], l'expression de l'EGFR [27], l'expression de l'anhydrase carbonique IX (CAIX) [28], et l'expression de Ki67 [29]. Il est intéressant de noter que plusieurs essais cliniques actuels intègrent ces biomarqueurs. L'essai NIMRAD (NCT01950689), qui teste l'efficacité de la combinaison RT et nimorazole contre RT exclusive chez des patients atteints d'un cancer des VADS non opérable et sans chimiothérapie, analyse rétrospectivement les deux signatures moléculaires précédemment décrites [24, 25]. L'essai clinique de phase

3 EORTC-1219-ROG-HNCG/DAHANCA-29 (NCT01880359) a par ailleurs deux objectifs : tester l'intérêt du nimorazole en association à la radiochimiothérapie concomitante et tester une signature moléculaire de 15 gènes.

Biomarqueurs en imagerie

L'autre grand volet des biomarqueurs en hypoxie est celui de l'imagerie. La TEP, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la combinaison TEP + IRM sont autant de techniques permettant de cartographier les zones hypoxiques de la tumeur avec pour objectifs de prédire les zones à risque de récurrence et potentiellement de les booster. En médecine nucléaire, il existe en effet plusieurs traceurs spécifiques de l'hypoxie tels que le [¹⁸F]-FMISO et le [¹⁸F]-FAZA. En IRM, les séquences de diffusion et de perfusion sont les plus adaptées à cette recherche. Hompland *et al.* [30] ont notamment présenté leur étude sur l'IRM de diffusion pour déterminer les zones hypoxiques dans les cancers de la prostate. Les patients inclus (cancer de la prostate à risque intermédiaire et haut risque) ont reçu du pimonidazole 24 heures avant la prostatectomie. Les auteurs ont extrait plusieurs paramètres sur l'IRM de diffusion et ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre le coefficient ADC et la fraction de volume sanguin, et les zones hypoxiques visualisées en immunocytochimie. En médecine nucléaire, de nouveaux traceurs de l'hypoxie ont également été présentés tels qu'un traceur de CAIX (déjà utilisé comme biomarqueur génomique) [31]. Une étude comparative chez la souris a montré une bonne corrélation entre l'immunohistochimie, les images radiographiques et les images scintigraphiques marquant cette molécule. L'avenir sera sûrement une imagerie multimodale en TEP + IRM intégrant à la fois les données du TEP (avec de nouveaux traceurs de l'hypoxie) et les données de l'IRM (de diffusion notamment).

Conclusion

Ce 37^e congrès européen de RT aura donc permis de découvrir les nouveaux biomarqueurs en RT. Outre les grands domaines déjà bien connus tels que l'hypoxie et l'ADNmt, le congrès a consacré de nombreuses sessions sur la valeur pronostique et prédictive du statut immunitaire. Les interactions entre la RT et l'immunité sont de fait un sujet de recherche fondamentale et translationnelle d'actualité et les combinaisons entre la RT et les immunothérapies deviennent de plus en plus fréquentes dans les essais de recherche clinique. Il faut néanmoins préciser que plusieurs questions restent sans réponse, notamment sur la dose et le fractionnement à utiliser pour obtenir un effet abscopal optimal ainsi que la meilleure séquence entre les deux traitements. La détection précise du statut immunitaire du patient, ainsi que la caractérisation du profil génomique des tumeurs permettra sûrement, dans un avenir proche, de répondre à ces questions.

RÉFÉRENCES

1. Schack LMH, Fachal L, Luccarini C, et al. OC-0485: Genetic variants associated with radiation-induced morbidity in a head-and neck cancer cohort. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s249-50.
2. Enguix-Riego M, Herrero Rivera D, Delgado D, et al. OC-0153: Multicenter prospective validation of HSPB1 rs2868371 SNP and survival in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s77.
3. Schötz U, Selmansberger M, Schuster J, et al. OC-0488: Prognostic biomarkers and targets for personalization of radiotherapy of HNSCC: CD44v6. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s251.
4. Van der Heijden M, Verheij M, Van den Brekel M, Vens C. OC-0487: EMT signatures as a prognostic marker for metastasis in HPV-negative HNSCC. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s250-1.
5. Rosa C, Caravatta L, Di Tommaso M, et al. OC-0151: Potential predictive biomarkers of chemoradiation response in rectal cancer: a metabolomic study. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s76.
6. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016 ; 40 : 25-37.
7. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev* 2015 ; 41 : 503-10.
8. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (10) : 925-31.
9. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1919-29.
10. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maitly A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015 ; 520 : 373-7.
11. Balermias P, Michel Y, Wagenblast J, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2014 ; 110 : 501-9.
12. Martin D, Winkelmann R, Wieland U, et al. OC-0150: Assessing the immune contexture of anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s75-6.
13. Dovedi SJ, Cheadle EJ, Popple AL, et al. Fractionated radiation therapy stimulates antitumor immunity mediated by both resident and infiltrating polyclonal T-cell populations when combined with PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : 5514-26.
14. Rühle PF, Fietkau R, Gaipl US, Frey B. Development of a modular assay for detailed immunophenotyping of peripheral human whole blood samples by multicolor flow cytometry. *Int J Mol Sci* 2016 ; 17 : 1316.
15. Sage EK, Schmid TE, Sedelmayr M, et al. Comparative analysis of the effects of radiotherapy versus radiotherapy after adjuvant chemotherapy on the composition of lymphocyte subpopulations in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2016 ; 118 : 176-80.
16. Kim HJ, Kim KJ, Seong J. OC-0050: Clinical significance of soluble PD-L1 level in hepatocellular carcinoma patients treated with RT. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s21-2.
17. Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1199-209.
18. Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nature* 2014 ; 508 : 548-54.
19. Liu TB, Zheng ZH, Pan J, Pan LL, Chen LH. Prognostic role of plasma Epstein-Barr virus DNA load for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Clin Invest Med* 2017 ; 40 : E1-2.
20. Bratman SV, Newman AM, Alizadeh AA, Diehn M. Potential clinical utility of ultrasensitive circulating tumor DNA detection with CAPP-Seq. *Expert Rev Mol Diagn* 2015 ; 15 : 715-9.
21. Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013 ; 497 : 108-12.
22. Chaudhuri AA, Binkley MS, Osmundson EC, Alizadeh AA, Diehn M. Predicting radiotherapy responses and treatment outcomes through analysis of circulating tumor DNA. *Semin Radiat Oncol* 2015 ; 25 : 305-12.
23. van Gisbergen MW, Voets AM, Biemans R, et al. Distinct radiation responses after *in vitro* mtDNA depletion are potentially related to oxidative stress. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0182508.
24. Toustrup K, Sorensen BS, Nordmark M, et al. Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 5923-31.
25. Yang L, Taylor J, Eustace A, et al. A gene signature for selecting benefit from hypoxia modification of radiotherapy for high-risk bladder cancer patients. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : 4761-8.
26. Overgaard J, Eriksen JG, Nordmark M, Alsner J, Horsman MR. Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 757-64.
27. Nijkamp MM, Span PN, Terhaar CH, et al. Epidermal growth factor receptor expression in laryngeal cancer predicts the effect of hypoxia modification as an additive to accelerated radiotherapy in a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3202-9.
28. Rademakers SE, Hoogsteen IJ, Rijken PF, et al. Pattern of CAIX expression is prognostic for outcome and predicts response to ARCON in patients with laryngeal cancer treated in a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2013 ; 108 : 517-22.
29. Rademakers SE, Hoogsteen IJ, Rijken PF, et al. Prognostic value of the proliferation marker Ki-67 in laryngeal carcinoma: results of the accelerated radiotherapy with carbogen breathing and nicotinamide phase III randomized trial. *Head Neck* 2015 ; 37 : 171-6.
30. Hompland T, Ragnum H, Vlatkovic L, Seierstad T, Lyng H. OC-0270: Imaging tumor hypoxia in prostate cancer patients by integration of multiparametric DW-MR images. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s137.
31. Huizing F, Franssen G, Boerman O, Heskamp S, Bussink J. OC-0266: Quantitative assessment of CAIX expression with SPECT imaging in head and neck cancer xenografts. *Radiother Oncol* 2018 ; 127 : s134-5.

doi: 10.1684/ifo.2018.0122

Voies aérodigestives supérieures

Valentin Calugaru
 Institut Curie
 Département d'oncologie-radiothérapie
 26, rue d'Ulm
 75005 Paris
 France
 <valentin.calugaru@curie.fr>

LESTRO 2018 n'a pas apporté de réelles nouveautés en radiothérapie ORL, la grande majorité des communications représentant juste une mise au point et une consolidation de résultats des études présentés

à l'Association américaine pour la recherche sur le cancer (AACR) ou à l'European Society for Medical Oncology (ESMO) en 2017 sur la désescalade thérapeutique selon le statut HPV (*human papillomavirus*), ainsi