

Commentaire d'article

GARD : un modèle de calcul de dose basé sur les données génomiques pour une médecine de précision en radiothérapie

Loïc Ah-Thiane¹, Stéphane Supiot^{1,2}, Marie Dutreix³

¹Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau, Université de Nantes, Boulevard du Professeur Jacques Monod, 44800 St-Herblain, France

² Inserm UMR1232, CNRS ERL 6001, centre de recherche en cancérologie Nantes-Atlantique CRCINA–institut de recherche en santé de l'université de Nantes, 8, quai Moncoussu, BP 70721, 44007 Nantes cedex 1, France

³ Institut Curie, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, CNRS, INSERM, UMR 3347, F-91405 Orsay, France

Principale correspondance :

Dr Marie Dutreix, E-mail : marie.dutreix@curie.fr

Autres correspondants :

Dr Loïc Ah-thiane, E-mail : Loic.Ah-Thiane@ico.unicancer.fr

Pr Stéphane Supiot, E-mail : Stephane.Supiot@ico.unicancer.fr

Mots clés : GARD, signature moléculaire, index de radiosensibilité, radiothérapie, médecine de précision

En dépit de l'amélioration des techniques de radiothérapie ayant permis une meilleure épargne des tissus sains et un meilleur ciblage des zones tumorales à traiter, force est de constater qu'il existe une grande hétérogénéité des réponses tumorales aux rayonnements et que les protocoles de radiothérapie peuvent encore être optimisés.

Jusqu'à présent, la médecine personnalisée ou « médecine de précision » était l'apanage de la médecine moléculaire avec le développement des thérapies ciblées, alors que ce concept est bien plus général et décrit l'adaptation de la pratique médicale dans sa globalité aux caractéristiques spécifiques des patients bien définis en fonction de leur susceptibilité individuelle à une maladie particulière ou de leur probabilité de répondre à un traitement donné. La radiothérapie doit alors s'inscrire dans cette démarche pour considérer la radiosensibilité de chaque individu, et la dose physique prescrite qui est le paramètre fondamental de tout traitement de radiothérapie doit être révisée pour s'adapter aux caractéristiques moléculaires de chaque tumeur.

Une approche très prometteuse a été développée par JG Scott et ses collaborateurs sous la forme du modèle « GARD » (« genomic-adjusted radiation dose » ou dose de radiothérapie ajustée par la génomique) [1] qui intègre le modèle linéaire-quadratique (classiquement utilisé en radiobiologie pour décrire la réponse des tissus aux radiations) et le RSI (Radiosensitivity index). Le RSI est un indice de radiosensibilité développé à partir de la signature moléculaire la plus robuste pour refléter la sensibilité intrinsèque de la tumeur à l'irradiation, se basant sur un profil d'expression de dix gènes d'intérêt rapportés à l'origine par Eschrich et al. (cJun, HDAC1, RELA, PKC-beta, SUMO-1, cAbl, STAT1, AR, CDK1 et IRF1) [2,3]. Cette signature a été documentée et validée dans plusieurs types de tumeurs [4-6]. Un des intérêts de la GARD est de proposer une nouvelle unité de mesure de la dose qui tient compte de l'effet biologique de l'irradiation, au lieu de se limiter à la dose physique qui est une simple mesure en Grays de l'énergie déposée dans les tissus comme c'est le cas actuellement.

Dans l'article récent paru au Lancet Oncology [7], JG Scott et ses collaborateurs sont parvenus à démontrer la pertinence de leur GARD par rapport à la dose physique classique. Ils ont en effet calculé la GARD de 1615 patients traités pour différentes localisations tumorales (sein, tête et du cou, poumon non à petites cellules, pancréas, endomètre, mélanome ou gliome) et l'ont corrélée à des critères oncologiques de survie : la GARD était significativement associée à la différence de survie sans récurrence et de survie globale des patients traités par radiothérapie, alors que la dose physique ne l'était pas. Les auteurs ont également pris le soin d'inclure des patients non traités par radiothérapie en estimant la GARD et la dose physique qu'ils auraient pu recevoir théoriquement, et pour ces patients l'association entre GARD et survie n'existait pas. Ceci permet de préciser que la signature génomique étudiée est étroitement liée à la radiosensibilité de la tumeur, et qu'elle n'est pas un facteur pronostic indépendant de morbi-mortalité, comme pourraient l'être d'autres signatures moléculaires plus

généralistes. Ainsi l'objectif ambitieux de ce modèle est d'être utilisé en routine clinique pour prescrire des doses de radiothérapie qui soient personnalisées.

En revanche, plusieurs limites à l'applicabilité de ce modèle se dessinent. GARD n'évalue pas l'effet biologique des rayons sur les tissus sains qui sont une préoccupation majeure pour les radiothérapeutes, notamment lors de radiothérapie à visée adjuvante qui irradie par définition essentiellement du tissu sain (e.g. irradiation de toute la glande mammaire après mastectomie partielle). GARD ne tient pas non plus explicitement compte de l'environnement tumoral, par exemple sur la microvascularisation qui joue pourtant un rôle important dans la réponse à la radiothérapie. Au sein même de la tumeur, il existe un risque de désescalade de dose inappropriée et de sélection de sous-populations cellulaires moins radiosensibles, du fait de l'hétérogénéité tumorale en cas de GARD estimée sur une biopsie.

GARD utilise une signature génomique qui se veut « pan-cancers », mais d'autres signatures moléculaires font l'objet d'investigations, comme PORTOS dans les cancers de prostate qui ne sont pas représentés dans cette étude [8].

Comme mentionné par les auteurs, le modèle GARD a été conçu pour des schémas de radiothérapie normofractionnée (utilisant des doses par fraction de 1,8 à 2 Grays), alors que des schémas modérément hypofractionnés (avec des doses par fraction plus élevées) sont actuellement employés en routine dans les cancers du sein et de la prostate par exemple. Ceci pose d'autant plus question pour l'hypofractionnement extrême car le modèle linéaire-quadratique sur lequel se base GARD trouve sa limite dans les doses par fraction au-delà de 6 Grays, ce qui est le cas en radiothérapie en conditions stéréotaxiques - à noter que des études cherchent à évaluer GARD en radiothérapie stéréotaxique ablative [9]. Le modèle n'a pas non plus intégré les thérapies concomitantes à la radiothérapie, telles que la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou plus récemment l'immunothérapie, dont il est justement fait recours afin de potentialiser les effets de la radiothérapie.

Avec l'arrivée d'innovations thérapeutiques, vient la problématique de l'accès à celles-ci. Pour GARD, il faudra anticiper la disponibilité des plateformes d'analyses moléculaires et la prise en charge des tests génomiques pour les patients qui recevront de la radiothérapie, soit près de la moitié des cas de cancers en France.

Enfin, de façon plus pragmatique, l'étude ne permet pas de préciser quelle est la conduite à tenir en pratique face à une tumeur radiosensible ou une tumeur radiorésistance et comment adapter nos prescriptions en fonction de GARD. Des essais cliniques évaluant différentes stratégies d'optimisation des prescriptions se basant sur GARD paraissent alors fondamentales à mener. On pourrait également imaginer développer des thérapies ciblant les gènes impliqués dans la sensibilité aux rayons afin de modifier la GARD.

Malgré ses limites, GARD offre au radiothérapeute un moyen objectif de comprendre le bénéfice à attendre du traitement et veut lui permettre d'adapter sa prescription de radiothérapie pour chacun de ses patients. Le concept théorique de médecine de précision appliquée à la radiothérapie est en train de se muer en réalité, et cette perspective est particulièrement enthousiasmante.

Déclarations

Tous les auteurs ont lu et approuvé la rédaction de ce commentaire dans sa forme finale.

Contribution des auteurs : conceptualisation, M.D. et S.S.; écriture, L.A.; relecture et correction, M.D.

Financement : ce papier n'a pas reçu d'aides financières externes, de fonds publics ou privés.

Liens d'intérêts : les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêts à l'écriture de ce commentaire.

Références

1. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):202–11. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30648-9](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30648-9).
2. Eschrich S, Zhang H, Zhao H, Boulware D, Lee J-H, Bloom G, et al. Systems biology modeling of the radiation sensitivity network: a biomarker discovery platform. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(2):497–505. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.056>.
3. Eschrich SA, Pramana J, Zhang H, Zhao H, Boulware D, Lee J-H, et al. A gene expression model of intrinsic tumor radiosensitivity: prediction of response and prognosis after chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(2):489–96. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.014>.
4. Eschrich SA, Fulp WJ, Pawitan Y, Foekens JA, Smid M, Martens JWM, et al. Validation of a radiosensitivity molecular signature in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(18):5134–43. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0891>.
5. Ahmed KA, Chinnaiyan P, Fulp WJ, Eschrich S, Torres-Roca JF, Caudell JJ. The radiosensitivity index predicts for overall survival in glioblastoma. *Oncotarget* 2015;6(33):34414–22. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.5437>.
6. Strom T, Hoffe SE, Fulp W, Frakes J, Coppola D, Springett GM, et al. Radiosensitivity index predicts for survival with adjuvant radiation in resectable pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2015;117(1):159–64. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.018>.
7. Scott JG, Sedor G, Ellsworth P, Scarborough JA, Ahmed KA, Oliver DE, et al. Pan-cancer prediction of radiotherapy benefit using genomic-adjusted radiation dose (GARD): a cohort-based pooled analysis. *Lancet Oncol* 2021;22(9):1221–9. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00347-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00347-8).
8. Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, Erho N, Yu M, Ashab HA-D, et al. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1612–20. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30491-0](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30491-0).
9. Ahmed KA, Scott JG, Arrington JA, Naghavi AO, Grass GD, Perez BA, et al. Radiosensitivity of Lung Metastases by Primary Histology and Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy Using the Genomically Adjusted Radiation Dose. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1121–7. <http://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.027>.