

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le DOCTORAT EN MEDECINE Diplôme d'État par Mathieu SORDET Né le 28/12/1992 à Chenôve (21)

TITRE

Impact du timing d'administration entre immunothérapie et stéréotaxie pour le traitement des métastases cérébrales de mélanome – Une quête de synergie

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2022 devant un jury composé de :

<u>Président du Jury</u> : Professeur Gilles CALAIS, Onco-Radiothérapie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Isabelle BARILLOT, Onco-Radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Mahtab SAMIMI, Dermatologie et Vénérologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Mathilde CANCEL, Oncologie Médicale, PH, CHU – Tours

Docteur Mélanie FESNEAU, Onco-Radiothérapie, CORT 37 - Tours

Docteur Sophie CHAPET, Onco-Radiothérapie, PH, CHU – Tours



13/09/2022

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales Pr <u>Theodora</u> BEJAN-ANGOULVANT, Moyens - relations avec l'Université Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue Pr Patrick VOURC'H, Recherche

> RESPONSABLE ADMINISTRATIVE Mme Carole ACCOLAS

> > *******

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966 Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962 Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972 Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994 Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004 Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON Pr Gilles BODY Pr Philippe COLOMBAT Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr Pascal DUMONT Pr Bernard FOUQUET Pr Yves GRUEL Pr Gérard LORETTE Pr Dominique PERROTIN Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J. CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAINE - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	. Cardiologie
APETOH Lionel	.Immunologie
AUPART Michel	. Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	.Cardiologie
BAKHOS David	.Oto-rhino-larvngologie
BALLON Nicolas	. Psychiatrie : addictologie
BARBIER Francois	.Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie : radiothéranie
BARON Christophe	
BE IAN-ANGOUI VANT Théodora	Pharmacologie clinique
REDHOLIET Julion	Chirurgia orthopódigua at traumatologiqua
	Cordiologia
PEDNARD Louis	Maladios infectiouses et maladios tropicales
DERNARD LOUIS	Riele sie selluleine
BLACCO U(L)	Biologie cellulaire
BLASCO Helene	. Biochimie et biologie moleculaire
BONNET-BRILHAULT Frederique	. Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	. Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	. Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	.Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	. Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	. Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	.Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	. Radiologie et imagerie médicale
DEOLIIN Pierre-Francois	
DESMIDT Thomas	Psychiatria
	Parasitelegie et myselegie
DESTRIEUX Christophe	. Anatomie Cue é sale sis shetételeus
DI GUISTO Caroline	. Gynecologie obstetrique
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	. Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	.Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent	. Cardiologie
FAVARD Luc	. Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	.Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	. Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GALIDY-GRAFFIN Catherine	. Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUEDIE Esbrico	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoino	Módocino intensivo - róznimation
GUILLON CRAMMATICO Locito	Epidémialagia, économia de la canté et prévention
GUVETANT Cares	Applemiologie, economie de la sance et prevención
GUTETANT Serge	. Anatomie et <u>cyrologie parnologiques</u>
GYAN Emmanuel	. Hematologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	. I herapeutique
HANKARD Regis	Pediatrie
HERAULT Olivier	.Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	.Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	.Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	. Physiologie
LABARTHE François	.Pédiatrie
LAFFON Marc	.Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	. Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	.Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	.Bactériologie-virologie
LAURE Boris	. Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-larvngologie
	Cancérologie, radiothéranie
LINAJJILIK Glaude	. cancerologie, radiotrierapie

Faculté de Médecine - 10, boulevard Jonnalié, - CS 73223 - 37032 TOURS Cedex 1 - Tél: 02.47.36.66.00 - www.med.univ-tours.fr

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilvess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie - gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

Faculté de Médecine - 10, boulevard Toppellé - CS 73223 - 37032 TOURS Cedex 1 - Tél : 02.47.36.66.00 - www.med.univ-tours.fr

Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
Pédiatrie
Maladies infectieuses
Anatomie et cytologie pathologiques
Radiologie pédiatrique
Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Biochimie et biologie moléculaire
Biophysique et médecine nucléaire
Thérapeutique
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie
Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
Hématologie, transfusion
Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ NadiaNeurosciences NICOGLOU Antonine......Philosophie - histoire des sciences et des techniques PATIENT RomualdBiologie cellulaire RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL AlainMédec	ine Générale
BARBEAU LudivineMédeo	ine Générale
CHAMANT ChristelleMédec	ine Générale
ETTORI-AJASSE IsabelleMédec	ine Générale
PAUTRAT MaximeMédec	ine Générale
RUIZ ChristopheMédeo	ine Générale
SAMKO Boris	ine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	. Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	.Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	.Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	.Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	.Chargé de Recherche Inrae, - UMR Inrae, 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	.Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GUEGUINOU Maxime	.Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100.
KORKMAZ Brice	. Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	.Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie	Directrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	. Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	.Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
RAOUL William	.Chargé de Recherche Inserm - UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	.Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie DELORE Claire.....Orthophoniste GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier Pour l'Ecole d'Orthoptie BOULNOIS SandrineOrthoptiste Pour l'Ethique Médicale BIRMELE Béatrice....Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

Au Pr Calais, au-delà de votre contribution à mon travail de thèse, je tiens à vous remercier sincèrement pour votre écoute dans un moment singulier de mon parcours médical et pour l'opportunité que vous m'avez donnée. Je vous témoigne toute ma gratitude.

Au Dr CHAPET, je vous remercie de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté de diriger ce travail. Votre soutien et votre patience insondable, malgré mon organisation parfois hasardeuse, m'ont porté jusqu'au bout de ce projet. J'aurai plaisir à travailler et à apprendre à vos côtés ces prochains mois.

Au Pr SAMIMI, merci pour votre aide précieuse dans la conception et la réalisation de cette thèse, notamment sur le plan statistique. Votre rôle aura été déterminant pour me guider au mieux le long de ce chemin tortueux qui mènera, je l'espère, à la publication.

Au Pr BARILLOT, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et par anticipation pour la part que vous prendrez sans nul doute à l'avenir dans ma formation médicale.

A Mélanie, le Dr Fessneau, j'ai eu la chance de travailler à tes côtés à mes débuts puis à la fin de l'internat et chaque semestre a été riche en enseignements et en bonne humeur. Je suis heureux que tu sois présente pour ce moment symbolique et te remercie d'avoir accepté. Ton pragmatisme, ton humanité, ta simplicité et ta joie de vivre forcent l'admiration et esquissent les contours d'un certain idéal médical que j'espère bien émuler !

A Mathilde, travailler à tes cotés a été un plaisir et je suis content que tu m'aies fait l'honneur d'accepter de m'accompagner pour cette étape importante !

A Etienne, merci pour ton soutien inconditionnel à chaque tournant de ces longues études et de manière plus globale pour ce que tu m'apportes au quotidien. Chacun de mes défauts, chacune de mes errances a trouvé une réponse adaptée et je m'accomplis chaque jour un peu plus à tes côtés. Tu me complètes parfaitement et j'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve. Je t'aime.

A mes parents, impossible de résumer en quelques lignes l'importance que vous avez à mes yeux et surtout votre impact déterminant dans ma vie. Merci de m'avoir porté tout au long de ces années par votre amour, vos conseils mais également vos réprimandes. J'espère que vous pourrez être fier de l'individu que vous avez en grande partie façonné. Je vous dois tout. Merci, tout simplement.

A Maud, tu as toujours été là, à chaque tourmente, fidèle, toujours rationnelle et juste, sans une once de jugement, jouant pour moi ce rôle de grande sœur à la perfection. Il y a maintenant un peu plus de 2 ans, tu nous as fait le plus beau des cadeaux avec l'arrivée de Daphné et tu m'as honoré du rôle de parrain. Merci pour tout !

A Mamie, ta présence dans nos vies n'aura été qu'une longue étreinte, douce et empreinte d'une bienveillance infinie. J'aurais aimé pouvoir partager ce moment avec toi.

A Nadine et Jean-Pierre, et tout le reste de la famille SORDET et PHILIP, en souvenir de tous ces moments de partage en famille, merci pour votre soutien et votre part dans ma construction.

Aux Dijonnais,

Marie, difficile d'imaginer que nous en serions là quand nous passions nos journées sous des plaids devant Kaamelott. Ces 3 années avec toi rue Cazotte n'auront pas été les plus formatrices médicalement mais elles garderont toujours une place à part dans ma mémoire. Nos doutes et questionnements nous ont toujours rapprochés et j'espère que nos réussites et nos joies le feront par la suite !

Maxime, je repense à tes coups frénétiques sur les canalisations quand il te fallait de la crème ou quand l'envie irrépressible de clouer ton paillasson te prenait à 8h du matin et plus généralement tous ces excès loufoques qui font de toi une personne tout simplement à part. Ta rencontre reste pour moi une des plus belles de l'externat et j'espère être là pour partager la suite avec Amélie et Charles-Edouard.

Tristan, en souvenir de Diego et tant d'autres, de ces longues heures probablement passées à me maudire intérieurement pendant les GR et de ton humour toujours au rendez-vous. Merci

de ton amitié parfois sarcastique et décapante mais ô combien gratifiante. J'ai hâte de te présenter ton nouveau chemin de croix au détour d'un powerpoint !

PJ, tu fais partie de ces gens qui te donnent envie d'être quelqu'un de meilleur. Tu réponds toujours présent et tu es toujours prêt à aider. Je sais pouvoir compter sur toi en cas de besoin. Merci pour tout !

Siauvé, le cuistot reconverti radiologue du CAC 40, crêpier en chef, Duel Master version deck alien, fondateur de Blablavion et futur épouvantail de l'URSSAF, les surnoms ou épithètes ne manquent pas. Merci pour tous ces moments partagés et pour cette bonne humeur dont tu ne te départis jamais !

Tom, je nous vois déjà dans 30 ans, raisonnablement avinés, en train de tranquillement rôtir dans un SPA, aux prises dans une n-ième joute verbale. Merci pour ta verve et ton amitié ! Je te souhaite le meilleur avec Justine.

Marie B, je me rappellerai toujours de ton discours à l'AG du TED, j'avais été ému par ton parcours et ta prise d'assurance. J'étais loin d'imaginer que la métamorphose n'était pas terminée. Tu as été une magnifique rencontre et j'espère que la distance n'entravera en rien notre amitié !

Julien, le CGTiste de la bande, le seul homme avec qui l'explication des règles d'un jeu excède la durée de la partie, merci pour tous les moments passés ensemble, toutes les discussions, toutes les parties endiablées ... Tu as un grand cœur et je vous souhaite à toi et Emma beaucoup de bonheur.

Virgil, le fonceur du groupe, celui qui n'a peur de rien, merci pour ton authenticité et tous les délires partagés en soirée. Je n'aurai pas eu mes idées les plus brillantes avec toi (et avec l'énergumène juste en dessous d'ailleurs) ! Je ne manquerai pas de te consulter pour toute opération financière ou futur placement. Du bonheur pour toi et Amandine !

Rémi, derrière le critard invétéré, j'ai découvert une personne intelligente et sensible que je suis aujourd'hui heureux de compter parmi mes amis.

Valentin K, notre digne successeur au 19 rue Cazotte, merci pour ton amitié et ta fidélité. Tu parais épanoui dans ta nouvelle vie et cela fait plaisir à voir !

Merci à tous ! Les week-ends de retrouvailles à vos côtés sont toujours des parenthèses incroyables et j'attends la prochaine avec impatience !

A Elise C, je te revois à ton 1^{er} semestre, soucieuse de bien faire, en quête de réassurance et c'est moi que tu as trouvé. Au final, tu m'auras probablement autant apporté si ce n'est plus avec cette bonne humeur contagieuse, cette négation absolue du regard des autres et cette vision de la vie tellement optimiste. Même si je ne dirais pas « classe et distinguée », tu es une des plus belles rencontres que j'ai fait à Tours et je ne doute pas que tu feras un formidable médecin !

A toute l'équipe de la synapse, Céline, Auriane et Guillaume, Sofiane, Arnaud (et Anne-Lise !), Cynthia, Clémence, Inès, Emilie, Rémi, Guillaume et aux chefs de vasculaire, j'ai fait mes premiers pas d'interne à vos côtés et vous quitter n'a clairement pas été aussi facile que de laisser les alertes AVC et le 78886. Même si certains sont loin (974 RPZ) et que je me suis laissé embrigadé par Kaplan, je n'oublierai pas mes racines à l'autre bout de la passerelle !

A la team orléanaise, Elise G, Coco, Gatien, Jérémy, Solenne, Inès, Geoffrey et Louise, merci de m'avoir arraché à mes séries et mes salades de riz ! Toutes les soirées jeux ou autres après-midi travaux à vos côtés ont permis de recréer une routine réconfortante durant l'internat et je vous en remercie.

A Florence, merci pout ton soutien inébranlable en toute circonstance. Tu auras supporté pas mal de mes insécurités, toujours avec le sourire et de la bienveillance. J'ai hâte de faire mes premiers pas de bébé chef à tes côtés !

Aux cointernes d'Onco et de Radiothérapie, Nico, Florian (et Victoire !), Yazid, Alice, Léandre, Guillaume, Romaine, Laurène, Laurie, Sarah, Alizée, Yacine, Marine, Camille, Fanny, Jérémie et Benjamin. Merci pour tous les moments de partage durant ces 4 années ! Les belles rencontres n'ont pas manqué suite à mon changement de spécialité et vous avez contribué à faciliter cette période de transition. A Charles, Fanny, François, Christine et toute l'équipe du Centre Saint-Jean, merci pour m'avoir accompagné avec bienveillance dans un tournant de ma vie. Vous m'avez aidé à bâtir les fondations de ma pratique médicale et m'avez transmis toutes les bases de notre belle spécialité. Je suis fier de ces 7 mois passés à vos côtés !

A Guillemette, Aurélien, Tévy, Thomas, Pierre, Pierre-Etienne, Philippe et toute l'équipe du CORT 37, merci pour votre confiance et votre bonne humeur. J'ai la sensation d'avoir pris mon envol à vos côtés et je vous en suis reconnaissant !

A toute l'équipe de Kaplan, Marion, Elise, Marie-Agnès, Hélène, Catherine, Astrid et Sofia, cela a été un réel plaisir de travailler à vos côtés et je ne doute pas que la suite le sera tout autant. Mention spéciale à Jacqueline pour tes gâteaux et ta bienveillance, à Berengère pour ton exemple d'intelligence et d'authenticité et Cécilia, élue meilleure CCA de l'année 2022 !

A Hélène, Thierry, Elise, Olivier et Rémy et toute l'équipe du CHRO, merci pour votre accueil chaleureux et pour tout ce que vous m'avez transmis.

A Aurélie, Cyprien, Tillia, Antoine, Jonathan, Aline et tous mes cointernes durant l'internat et les colocs des Minimes, merci pour ces moments passés ensemble.

A Elise, Laetitia, Tarik et les autres membres du RSSC, vous avez été une véritable bouffée d'oxygène durant cette période qui n'a pas été de tout repos. Merci pour votre bonne humeur !

Et de manière plus générale, pour tous ceux que je n'aurais pas cité, merci pour la part que vous avez prise, chacun à votre moment, chacun à votre manière et à votre échelle, afin de me porter vers le haut, me donner confiance et me permettre de me réaliser dans ce métier. Vous m'avez tous apporté quelque chose, que ce soit sur le plan professionnel ou sur le plan humain, et chaque fragment de vie, chaque rencontre m'accompagnera au quotidien toute ma vie. Vous avez tous participé à ma construction et je vous en suis redevable !

Enfin, à Arthur, ton souvenir sera toujours là pour me rappeler qu'il n'est jamais trop tard pour mieux faire et qu'un autre chemin est toujours possible.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Impact du timing d'administration entre immunothérapie et stéréotaxie pour le traitement des métastases cérébrales de mélanome – Une quête de synergie

INTRODUCTION – L'avènement de l'immunothérapie et de la radiothérapie stéréotaxique a révolutionné le pronostic des patients et plus particulièrement de ceux atteints de mélanome métastatique. Des données récentes sont en faveur d'une potentielle synergie d'action entre ces deux modalités mais la séquence thérapeutique optimale reste à définir.

OBJECTIF – Evaluer l'impact d'une administration précoce d'inhibiteur de checkpoint immunitaire 1 à 6 jours après la radiothérapie stéréotaxique pour le traitement de métastases cérébrales de mélanome en comparaison au seuil habituel de concomitance de 4 semaines.

METHODES – Nous avons inclus rétrospectivement 40 patients traités par CyberKnife pour 87 métastases cérébrales entre Juin 2010 et Juin 2021 au CHU de Tours. La survie globale a été analysée comme critère de jugement principal selon la méthode de Kaplan-Meier. Les critères de jugement secondaires comptent la survie sans progression locale, intra-crânienne et globale, le taux de contrôle local à 12 mois et la réponse selon RECIST à 12 mois.

RESULTATS – Dix-huit patients ont été traités dans la fenêtre d'intérêt et 22 patients ont bénéficié d'un traitement concomitant classique. Nous n'avons pas mis en évidence de différence en survie globale avec des médianes de 20 mois environ dans les deux groupes (p = 0,171). Cependant, nous avons observé une amélioration de la survie sans progression avec une médiane passant de 3,62 mois à 15,33 mois (p = 0,025) en concomitance rapprochée. Une tendance s'est dessinée également pour la survie sans progression intra-crânienne avec une médiane passant de 6,3 mois à 15,33 mois (p = 0,054). Nous n'avons pas noté de différence significative entre les deux groupes en termes de contrôle local ou de complications tardives (radionécrose ou hémorragie intra-tumorale).

LIMITES – L'interprétation est limitée notamment par le caractère rétrospectif de l'étude et la taille de l'échantillon.

CONCLUSION – L'administration d'inhibiteur de checkpoint immunitaire 1 à 6 jours après la stéréotaxie cérébrale n'est pas associée à une amélioration de la survie globale. Cependant, l'amélioration du contrôle régional et systémique suggère un potentiel effet synergique avec une activation immunitaire globale. Une étude de plus grande ampleur avec d'autres localisations pourrait amplifier ce signal et ouvrir la voie vers des essais prospectifs.

Mots-clés : Métastases cérébrales ; Mélanome ; Radiothérapie stéréotaxique ; Inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

Sequencing impact of immunotherapy and SRS for melanoma BM patients - In search of synergy

INTRODUCTION - Over the last decade, the advent of immunotherapy and stereotactic radiation therapy has revolutionized the prognosis of cancer patients and most notably melanoma patients. Along the years, there has been much evidence hinting at a potential synergistic effect between these two modalities but the optimal sequencing remains a gray area. **OBJECTIVE** – To assess whether immune checkpoint inhibitor (ICI) administration 1 to 6 days after stereotactic radiosurgery (SRS) improved outcomes in melanoma patients with brain metastases (BMs) compared to the usual 4-week-concurrency threshold.

METHODS - We accrued in a retrospective fashion 40 patients treated for 87 melanoma BMs from June 2010 to June 2021 with a CyberKnife at the teaching hospital center of Tours. A Kaplan Meier survival analysis was conducted on overall survival (OS) as the main endpoint. Local, regional and global progression-free survival were investigated as secondary endpoints, along with M12 disease control rate and M12 RECIST response.

RESULTS - 18 patients received close-concurrent SRS and the other 22 were treated within 4 weeks of SRS. Median OS was not statistically significant with approximately 20 months in both groups (p = 0,171). On the other hand, we report a significant improvement of global progression-free survival from 3,62 to 15,33 months (p = 0,025) in the setting of close concurrency and a definitive statistical trend for regional progression-free survival (p = 0,054) with a gain from 6,30 to 19,03 months. Local control, radiation necrosis rate and hemorrhage rate were comparable in both groups.

LIMITATIONS - Limitations of this study include its retrospective nature and its relatively low number of patients.

CONCLUSION - ICI administration 1 to 6 days after SRS was not statistically associated with a gain in OS. However, improvement of R-PFS and G-PFS suggests a potential synergistic effect in the setting of close concurrency with a regional and systemic immune response. A larger study including at least lung and renal cancer patients and not limited to SRS could produce a stronger signal, paving the way for prospective designs.

Keywords : Brain metastases ; Melanoma ; Stereotactic radiosurgery ; Immune checkpoint inhibitors ; Concurrent ; Synergistic effect

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations en français	16
Liste des abréviations en anglais	17
Partie I - Préambule général et contexte de l'étude	19
Avènement de l'immunothérapie en pratique clinique	19
Hypofractionnement et immunogénicité	20
Vers une association radio-immunothérapie	22
Quête de la séquence optimale	
Choix d'un modèle clinique	
Conclusion	
Bibliographie	27
Partie II - Article scientifique	33
Introduction	
Materials and methods	
Study design	37
Radiation treatment modalities	38
Clinical data	39
Outcomes	40
Statistics	41
Results	41
Patients' baseline characteristics at first concurrent treatment	41
SRS and BMs characteristics on the whole disease course	43
OS, G-PFS and R-PFS after first concurrent treatment	44
L-PFS and tumoral response on the whole disease course	45
Discussion	46

	References	50
Annex	es	56
	Table 1	56
	Table 2	58
	Table 3	59
	Figure 1	60
	Figure 2	61
	Figure 3	63
	Supplemental figure 1	64

Liste des abréviations en français

ADN	Acide DésoxyRibonucléique
ATP	Adénosine TriPhosphate
CD	Cellule Dendritique
СМН	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
СРА	Cellule Présentatrice d'Antigène
ICI	Inhibiteur de Checkpoint Immunitaire
IL	InterLeukine
LT	Lymphocyte T
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
Treg	Lymphocyte T régulateur

Liste des abréviations en anglais

ALC	Absolute Lymphocyte Count
BBB	Blood-Brain Barrier
ВМ	Brain Metastasis
BRAFi	BRAF inhibitor
СВС	Complete Blood Count
CD	Cluster of Differentiation
cGAS-STING	Cyclic Guanosine monophosphate/Adenosine monophosphate Synthase- Stimulator of Interferon Genes
СК	CyberKnife
CNS	Central Nervous System
СТ	Computed Tomography
CTLA-4	Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated protein 4
CTV	Clinical Target Volume
DAMPs	Danger-Associated Molecular Patterns
DCR	Disease Control Rate
DRR	Digitally Reconstructed Radiography
FBC	Full Blood Count
GPA	Graded Prognostic Assessment
G-PFS	Global Progression-Free Survival
GTV	Gross Tumor Volume
HMGB1	High-Mobility Group Box 1
ІСРі	Immune CheckPoint inhibitor
IFN-JAK-STAT	Interferon-Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription proteins
L-PFS	Local Progression-Free survival

LT	Lymphocyte T
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cells
MEKi	MEK inhibitor
MPR	Mannose 6-Phosphate Receptor
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MV	MegaVolt
NLR	Neutrophil to Lymphocyte Ratio
NSCLC	Non-Squamous Cell Lung Carcinoma
OAR	Organ At Risk
OS	Overall Survival
PD1	Programmed cell Death protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PS	Performance Status
PTV	Planning Target Volume
RCC	Renal Cell Carcinoma
RN	Radiation Necrosis
R-PFS	Regional Progression-Free Survival
SRS	Stereotactic RadioSurgery
ТАА	Tumor-Associated Antigen
TCR	T-Cell Receptor
TGFß	Transforming Growth Factor ß
TILS	Tumor Infiltrating Lymphocytes
TNFa	Tumor Necrosis Factor a
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy
WDC	Whole Disease Course

PARTIE I - PREAMBULE GENERAL ET CONTEXTE DE L'ETUDE

Les associations à des agents potentiellement radio-sensibilisants constituent une des pistes phares de développement en radiothérapie dans la quête de l'amélioration de notre index thérapeutique. Depuis le début des années 2000, le nombre d'essais cliniques et précliniques de ce type s'est envolé, témoignant des espoirs fondés dans ce champ de recherche ⁽¹⁾. Cependant, une grande prudence reste de mise car le sur-risque de toxicité est non négligeable, particulièrement dans un contexte d'hypofractionnement sévère. L'utilisation d'un traitement concomitant à l'irradiation est donc régie en règle par le principe de précaution mais les impératifs de la pratique clinique et l'accumulation des données expérimentales mènent progressivement à une intégration pragmatique et empirique des nouvelles thérapeutiques.

Avènement de l'immunothérapie en pratique clinique

Depuis l'arrivée en pratique clinique de l'immunothérapie dans les années 2010 ⁽²⁻⁴⁾, ces traitements ont suscité un engouement majeur à l'aune de réponses cliniques parfois spectaculaires pour des patients au pronostic sombre et ce, avec une tolérance remarquable ⁽⁵⁾. Visant à rétablir l'immuno-surveillance physiologique rendue défaillante par différents mécanismes d'échappement tumoral ⁽⁶⁻⁹⁾, les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICI) ciblent des étapes clés de la maturation lymphocytaire T dans la mise en place de la veille immunitaire anti-tumorale ⁽¹⁰⁾. Par la suite, l'offre thérapeutique n'a eu de cesse de s'étoffer et les indications de s'étendre avec, en 2021, un large éventail de 30 indications ⁽¹¹⁾ pour 19 types histologiques différents ⁽¹²⁾. Au gré de l'essentialisation des ICI, les administrations concomitantes se sont progressivement multipliées et ce, notamment avec les irradiations dites stéréotaxiques, d'autant plus que les réponses prolongées ont favorisé les situations d'oligo-

progression accessibles à des traitements locaux et les demi-vies longues de ces anticorps impliquent une concomitance quasi systématique en pratique clinique.

Hypofractionnement et immunogénicité

Des travaux récents ont montré que la réponse biologique à l'hypofractionnement sévère ne se résumait pas à une simple majoration des lésions à l'ADN tumoral ⁽¹³⁾ et n'était pas uniquement gouvernée par les principes fondateurs de radiobiologie décrits par Withers et al en 1975 (14) et Steel et al en 1989 (15). A l'instar de son indication princeps pour le traitement des malformations artério-veineuses, il semblerait que les doses élevées (seuil non consensuel > 6-8 Gy) soient à l'origine d'une mort cellulaire tumorale dite immunogène ⁽¹⁶⁾ indirectement médiée par une apoptose endothéliale via l'activation de la voie des céramides (17). Contrairement aux phénomènes d'apoptose, de catastrophe mitotique et de sénescence habituellement observés en situation de normo-fractionnement, l'hypofractionnement mène préférentiellement à des mécanismes de nécrose et d'autophagie ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Ces morts cellulaires sont considérées comme immunogènes car responsables d'un relargage important dans le micro-environnement de néo-antigènes tumoraux (TAAs) exprimant des Danger-Associated Molecular Patterns. Ces DAMPs sont reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), préalablement recrutées via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires tels que le TNFa, l'IL-1ß et l'IL-6 secondairement à l'irradiation ⁽²¹⁾. Les cellules dendritiques (CD) assurent par la suite l'activation des lymphocytes T (LT) en cellules effectrices puis leur expansion clonale au niveau ganglionnaire, jouant ainsi un rôle fondamental dans la mise en place de la réponse immunitaire cellulaire acquise ⁽²²⁾. Les principaux DAMPS impliqués dans ce processus sont la calréticuline, transloquée au niveau membranaire, ainsi que l'ATP et l'HMGB1, directement relargués en extracellulaire ⁽²³⁾. L'importante majoration des TAAs

relargués est également responsable d'une amélioration du répertoire des TCR (T Cell Receptor) des LT ainsi qu'une augmentation de l'expression du CMH de type I à la surface des cellules tumorales favorisant ainsi la présentation d'antigènes ⁽²⁴⁾. De plus, les fortes doses conduisent à une accumulation d'ADN tumoral cytosolique activant la sécrétion d'interféron 1ß via la voie de signalisation cGAS-STING et stimulant secondairement les cellules dendritiques ⁽²⁵⁾. Enfin, même si cette propriété est davantage due aux faibles volumes traités qu'à la dose délivrée, les irradiations stéréotaxiques présentent l'avantage de mieux préserver l'environnement immunitaire avec notamment l'absence de lymphopénie secondaire aux traitements des aires ganglionnaires en radiothérapie conventionnelle ⁽²⁶⁾.

Pour autant, fidèle à son rôle historique dans les conditionnements pré-greffe par déplétion lymphocytaire, la radiothérapie conventionnelle peut tout aussi bien conduire à une immunosuppression par le biais de différents mécanismes tels que la sécrétion de TGFß, la régulation négative de l'expression du CMH1 et le recrutement de macrophages M2, de MDSC et de Treg ⁽²⁷⁾. Il est intéressant de noter que ce constat n'est pas limité au normo-fractionnement classique avec notamment des effets potentiellement délétères pour des fractions > 12 Gy ⁽²⁸⁾. En accord avec ces observations, Formenti et Demaria ont proposé en 2013 le concept d'une balance dynamique entre immuno-suppression et immunogénicité radio-induite dont les variables n'ont pas encore été totalement élucidées ⁽²⁹⁾. Au-delà de l'impact du fractionnement sur cette équation ⁽³⁰⁾, l'adjonction de l'immunothérapie pourrait constituer un des stimuli nécessaires faisant basculer l'équilibre en faveur d'une activation immunitaire cliniquement significative.

Vers une association radio-immunothérapie

Sur la base de ces considérations, le postulat d'une synergie potentielle entre radiothérapie hypofractionnée et ICI a été avancé et plusieurs travaux se sont attachés à la théoriser ⁽³¹⁻³⁴⁾ avec notamment la mise en jeu de voies de signalisation cellulaire communes tel que l'axe IFN-JAK-STAT ⁽³⁵⁾, la régulation de PD1/PD-L1 ^(36,37) et plus particulièrement le rôle des LT CD8+. En effet, ces effecteurs clés de l'immunité cellulaire acquise sont recrutés au niveau du stroma tumoral via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires suite à l'irradiation et cet infiltrat tumoral constitue une condition sine qua none pour une réponse de qualité à l'immunothérapie ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Ces éléments ont permis de développer un rationnel théorique fort plaidant en faveur d'une synergie d'action entre ces deux modalités thérapeutiques et ravivant la flamme d'investigations débutées dans la seconde moitié du XXe siècle ^(41,42).

Cependant, la perspective d'une telle activation immunitaire a initialement fait craindre un surcroît de toxicité de la stéréotaxie. De manière plus spécifique, la majoration du risque de radionécrose cérébrale pour la stéréotaxie cérébrale a été évoquée dans un contexte d'autoinflammation non régulée. A l'heure actuelle, il existe toutefois plusieurs études d'envergure assurant la sécurité de l'immunothérapie en concomitance de la radiothérapie stéréotaxique avec en particulier l'absence de modification notable de l'incidence de radionécrose cérébrale (^{43,44)}. Au-delà de la tolérance qui semble excellente, nombre d'études convergent également en faveur d'un surcroît d'efficacité en situation concomitante (⁴⁵⁻⁵¹⁾. De plus, on peut également discerner la trace de cette synergie dans l'observation de cas d'effet abscopal (⁵²⁾ au sein des séries cliniques de patients traités par immunothérapie concomitante (⁵³⁾. En effet, bien que décrit historiquement comme un événement sporadique relevant de la fluctuation statistique (⁵⁴⁾, l'association de l'immunothérapie à la radiothérapie a permis de relancer l'intérêt pour ce phénomène, posant la question d'un bénéfice clinique potentiellement reproductible et d'un impact plus global de cette stimulation immunitaire.

Quête de la séquence optimale

Même si ces données laissent entrevoir une validation du rationnel théorique, les inconnues restent nombreuses pour définir la séquence optimale d'administration de ces traitements en pratique clinique et optimiser cette synergie. En effet, aucune recommandation claire sur le management en concomitance n'est disponible à ce jour. D'une part, la définition même de concomitance reste floue avec des délais variant d'une semaine à plusieurs mois ⁽⁴⁵⁻⁵¹⁾ en se basant sur la demi-vie de ces molécules qui s'échelonne de 15 à 25 jours. D'après les différents travaux précédemment cités, il convient de noter que le seuil de concomitance le plus fréquemment utilisé est de 4 semaines, sans pour autant qu'un rationnel fort ne vienne le justifier. D'autre part, ces délais ne tiennent souvent pas compte de l'ordre de la séquence. A titre de comparaison, l'utilisation d'un sel de platine concomitant de la radiothérapie est calibrée à l'heure prêt afin de majorer au mieux la synergie. La marge potentielle d'optimisation de nos pratiques reste donc non négligeable.

En l'absence d'essai prospectif et surtout de consensus, il est important de souligner certains éléments qui semblent toutefois esquisser un début de réponse à ce débat. En 2020, l'étude prospective ELEKTRA ⁽⁵⁵⁾ a montré une supériorité de la séquence radiothérapie première puis immunothérapie dans le cadre du traitement de métastases cérébrales de mélanome. Au-delà de l'amélioration de la réponse anti-tumorale, il a été rapporté une augmentation des LT CD4 et CD8 circulants. Ces résultats soulignent l'importance de ces effecteurs immunitaires et l'impact potentiel d'une irradiation après recrutement intra-tumoral de ces effecteurs radio-

sensibles. On peut également formuler l'hypothèse d'une perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique favorisant la diffusion des agents thérapeutiques et des effecteurs immuns au niveau tumoral ⁽⁵⁶⁾. Par ailleurs, bien que de nature rétrospective et basés sur un effectif limité, les travaux de Wegner et al en 2021⁽⁵⁷⁾ ont identifié une fenêtre d'administration particulièrement propice des ICI entre 0 et 7 jours après la SRS, associée à une amélioration de l'OS, pour le traitement des métastases cérébrales de mélanome. La même année, Scoccianti et al ont également montré dans une étude rétrospective une amélioration de l'OS pour le sousgroupe de patients bénéficiant de l'immunothérapie dans les 7 jours après une SRS pour le traitement de métastases cérébrales de NSCLC (58). Ce résultat est en phase avec des données pré-cliniques de 2014 qui montraient que la réponse à l'association radio-immunothérapie était sous-tendue par une externalisation des récepteurs au mannose-6-phosphate (MPR) à la surface des cellules irradiées à haute dose durant l'autophagie, les rendant ainsi plus sensibles au granzyme B, une des enzymes assurant la lyse cellulaire induite par les lymphocytes cytotoxiques ⁽⁵⁹⁾. Au cours de ce processus, il était décrit une augmentation au niveau membranaire du MPR à partir du 1er jour avec un maximum au 3e jour avant une décrue et une normalisation au 7e jour, balisant ainsi une fenêtre de régulation potentielle dans la première semaine après l'irradiation.

Choix d'un modèle clinique

Afin de se placer dans les meilleures conditions pour mettre en évidence cette synergie et de pouvoir mieux la qualifier, nous avons pris le parti d'étudier les métastases cérébrales de mélanome. Ce choix s'appuie sur plusieurs arguments tendant à prouver la validité de ce modèle clinique. En premier lieu, les indications princeps de l'immunothérapie ont été validées pour le mélanome métastatique ⁽²⁻⁴⁾. Ce statut de précurseur est probablement en partie lié à

une instabilité génomique majeure responsable d'une accumulation de mutations somatiques dans l'exome tumoral et conceptualisée sous le terme de « Tumor Mutational Burden" (TMB). Ce TMB s'accompagne d'une production de néo-antigènes tumoraux croissante selon la charge mutationnelle - et donc une immunogénicité théorique proportionnelle associée à un taux de réponse potentielle majeur ⁽⁶⁰⁾. De plus, cette charge mutationnelle est associée à un important infiltrat lymphocytaire (TILS) sur les pièces anatomopathologiques faisant du mélanome une tumeur "chaude" par excellence ^(40,61). Par ailleurs, le mélanome est connu pour sa capacité élevée à réparer les lésions sublétales de l'ADN, majorant sa radio-résistance et justifiant la recherche d'une escalade de dose (62). D'autre part, il présente un tropisme cérébral notable avec un taux de métastases encéphaliques atteignant les 50% dans certaines séries ^(63,64). Cette localisation anatomique particulière a longtemps été considérée comme une sorte de sanctuaire du fait de la barrière hémato-encéphalique l'entourant et entravant la diffusion des agents systémiques ⁽⁶⁵⁾. Cette difficulté d'accès a historiquement justifié le recours privilégié à des traitements locaux que sont la WBRT, la SRS et la chirurgie, en parallèle des traitements systémiques. Enfin, la résurgence récente des descriptions d'effet abscopal ont été majoritairement faites dans le cadre du mélanome métastatique suggérant une potentialisation de la radiothérapie par l'immunothérapie dans ce contexte ⁽⁵³⁾. Tous ces arguments font de la métastase cérébrale de mélanome un modèle clinique particulièrement intéressant pour étudier la synergie entre immunothérapie et radiothérapie, choix d'ailleurs fait dans bon nombre d'essais sur ce sujet et déjà précédemment cités.

Conclusion

L'étude rétrospective de notre cohorte tourangelle de métastases cérébrales de mélanome traitées au CyberKnife a pour but d'apporter des données supplémentaires pour mieux comprendre la synergie d'action supposée entre ces deux thérapeutiques et ainsi d'optimiser la séquence de traitement dans un contexte où l'immunothérapie apparaît désormais comme un standard omniprésent. Pour préciser un éventuel effet de séquence, nous avons formulé l'hypothèse d'une fenêtre de synergie optimale entre +1 et +6 jours après la radiothérapie sur la base des éléments pré-cliniques et cliniques définis précédemment et ce, afin de s'approcher au plus près de la cinétique de réponse cellulaire à la SRS. Ce travail s'inscrit dans un moment où les algorithmes de prise en charge se complexifient par la croissance de l'offre thérapeutique et l'individualisation de nouveaux sous-types tumoraux. Pour ces maladies protéiformes en perpétuelle mutation, la perspective de progrès thérapeutique passera probablement par l'optimisation des traitements à disposition, nous poussant ainsi plus que jamais dans une ère de la multimodalité.

Bibliographie

1. Ataman OU, Sambrook SJ, Wilks C, Lloyd A, Taylor AE, Wedge SR. The clinical development of molecularly targeted agents in combination with radiation therapy: a pharmaceutical perspective. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Nov 15;84(4):e447-54.

2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-330.

4. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

5. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. Annu Rev Pathol. 2021 Jan 24;16:223-249.

6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.

7. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Ann Rev Immunol 2004;22:329–60.

8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70.

9. Champiat S. Surveillance immunitaire antitumorale. La lettre du sénologue N°74

10. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov. 2018 Sep;8(9):1069-1086.

11. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. Cancers (Basel). 2020 Mar 20;12(3):738.

12. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. AAPS J. 2021 Mar 7;23(2):39.

13. Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, Kim MS, Hui S, Dusenbery KE, Cho LC. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 May 1;110(1):21-34.

Withers HR. Four R's of radiotherapy. Advances in Radiation Biology 1975;5:241–7.
 Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of Radiobiology. Int J Radiat Biol 1989;56:1045–8.

16. Grellier N, Belkacemi Y. Effets biologiques des hautes doses par fraction. Cancer Radiother. 2020 Apr;24(2):153-158.

17. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. Science 2003;300:1155–9.

18. Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, Zischka H, Castedo M, Zitvogel L, Kroemer G. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. Cell Death Differ. 2007 Jul;14(7):1237-43.

19. Eriksson D, Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. Tumor Biol. 31, 363–372 (2010).

20. Chaurasia M, Bhatt AN, Das A, Dwarakanath BS, Sharma K. Radiation-induced autophagy: mechanisms and consequences. Free Radic Res. 2016;50(3):273-90.

21. Burnette BC, Liang H, Lee Y, Chlewicki L, Khodarev NN, Weichselbaum RR, Fu YX, Auh SL. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type i interferon-dependent innate and adaptive immunity. Cancer Res. 2011 Apr 1;71(7):2488-96.

22. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013 Jul 25;39(1):1-10.

23. Zhang Z, Liu X, Chen D, Yu J. Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jul 29;7(1):258.

24. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley K, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. J Exp Med 2006;203:1259–71.

25. Lhuillier C, Rudqvist NP, Elemento O, Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy and anti-tumor immunity: exposing immunogenic mutations to the immune system. Genome Med. 2019 Jun 20;11(1):40.

26. Filatenkov A, Baker J, Mueller AMS, Kenkel J, Ahn G-O, Dutt S, et al. Ablative tumor radiation can change the tumor immune cell microenvironment to induce durable complete remissions. Clin Can Res 2015;21:3727–39.

27. Boustani, J.; Grapin, M.; Laurent, P.A.; Apetoh, L.; Mirjolet, C. The 6th R of Radiobiology: Reactivation of Anti-Tumor Immune Response. Cancers 2019, 11, 860.

28. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. Nat Comm 2017;8:15618.

29. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. J Natl Cancer Inst. 2013 Feb 20;105(4):256-65.

30. Schaue D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 15;83(4):1306-10.

31. Darragh LB, Oweida AJ, Karam SD. Overcoming Resistance to Combination Radiation-Immunotherapy: A Focus on Contributing Pathways Within the Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2019 Jan 31;9:3154.

32. Hader M, Frey B, Fietkau R, Hecht M, Gaipl US. Immune biological rationales for the design of combined radio- and immunotherapies. Cancer Immunol Immunother. 2020 Feb;69(2):293-306.

33. Zhai D, An D, Wan C, Yang K. Radiotherapy: Brightness and darkness in the era of immunotherapy. Transl Oncol. 2022 May; 19:101366.

34. Romano E, Honeychurch J, Illidge TM. Radiotherapy-Immunotherapy Combination: How Will We Bridge the Gap Between Pre-Clinical Promise and Effective Clinical Delivery? Cancers (Basel). 2021 Jan 26;13(3):457.

35. Shi LZ, Bonner JA. Bridging Radiotherapy to Immunotherapy: The IFN-JAK-STAT Axis. Int J Mol Sci. 2021 Nov 14;22(22):12295.

36. Kordbacheh T, Honeychurch J, Blackhall F, Faivre-Finn C, Illidge T. Radiotherapy and anti-PD-1/PD-L1 combinations in lung cancer: building better translational research platforms. Ann Oncol. 2018 Feb 1;29(2):301-310.

37. Sato H, Niimi A, Yasuhara T, Permata TBM, Hagiwara Y, Isono M, Nuryadi E, Sekine R, Oike T, Kakoti S, Yoshimoto Y, Held KD, Suzuki Y, Kono K, Miyagawa K, Nakano T, Shibata A. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. Nat Commun. 2017 Nov 24;8(1):1751.

38. Lippitz BE, Harris RA. A translational concept of immuno-radiobiology. Radiother Oncol. 2019 Nov;140:116-124.

39. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, Beckett M, Sharma R, Chin R, Tu T, Weichselbaum RR, Fu YX. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. Blood. 2009 Jul 16;114(3):589-95.

40. Lee N, Zakka LR, Mihm MC Jr, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. Pathology. 2016 Feb;48(2):177-87.

41. Schaue D. A Century of Radiation Therapy and Adaptive Immunity. Front Immunol. 2017 Apr 11;8:431.

42. Milas L, Hunter N, Withers HR. Combination of local irradiation with systemic application of anaerobic corynebacteria in therapy of a murine fibrosarcoma. 1975 Cancer Res. 1975 May 1;35(5):1274–1277.

43. Borius PY, Régis J, Carpentier A, Kalamarides M, Valery CA, Latorzeff I. Safety of radiosurgery concurrent with systemic therapy (chemotherapy, targeted therapy, and/or immunotherapy) in brain metastases: a systematic review. Cancer Metastasis Rev. 2021 Mar;40(1):341-354.

44. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. Ann Oncol. 2017 Dec 1;28(12):2962-2976.

45. Najafi M, Jahanbakhshi A, Gomar M, Iotti C, Giaccherini L, Rezaie O, Cavallieri F, Deantonio L, Bardoscia L, Botti A, Sardaro A, Cozzi S, Ciammella P. State of the Art in Combination Immuno/Radiotherapy for Brain Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Oncol. 2022 Apr 22;29(5):2995-3012.

46. Trapani S, Manicone M, Sikokis A, D'Abbiero N, Salaroli F, Ceccon G, Buti S. Effectiveness and safety of "real" concurrent stereotactic radiotherapy and immunotherapy in metastatic solid tumors: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Oct;142:9-15.

47. Petrelli F, De Stefani A, Trevisan F, Parati C, Inno A, Merelli B, Ghidini M, Bruschieri L, Vitali E, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, Barni S, Ghidini A. Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Dec;144:102830.

48. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, Sheehan JP, Quiñones-Hinojosa A, Zaorsky NG, Trifiletti DM. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. Radiother Oncol. 2019 Jan;130:104-112.

49. Lu VM, Goyal A, Rovin RA, Lee A, McDonald KL. Concurrent versus non-concurrent

immune checkpoint inhibition with stereotactic radiosurgery for metastatic brain disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurooncol. 2019 Jan;141(1):1-12.

50. Pin Y, Paix A, Todeschi J, Antoni D, Proust F, Noël G. Brain metastasis formation and irradiation by stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 May;149:102923.

51. Jiang JM, Kabarriti R, Brodin NP, Ohri N, Guha C, Kalnicki S, Garg M. Stereotactic radiosurgery with immunotherapy is associated with improved overall survival in patients with metastatic melanoma or non-small cell lung cancer: a National Cancer Database analysis. Clin Transl Oncol. 2022 Jan;24(1):104-111.

52. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? Br J Radiol. 1953 May;26(305):234-41.

53. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Rodriguez-Abreu D, Lara-Jimenez P. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. Clin Transl Radiat Oncol. 2017 Dec 23;9:5-11.

54. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. Curr Probl Cancer. 2016;40(1):25-37.

55. Hassel JC, Schank TE, Smetak H, Mühlbauer J, Salzmann M, Machiraju D, Menzer C, Lang K, König L, Haefner MF, Hülsmeyer I, Kohler C, Spang R, Enk A, Debus J, Beckhove P. Evaluation of radio-immunotherapy sequence on immunological responses and clinical outcomes in patients with melanoma brain metastases (ELEKTRA). Oncoimmunology. 2022 Apr 16;11(1):2066609.

56. Jablonska PA, Bosch-Barrera J, Serrano D, Valiente M, Calvo A, Aristu J. Challenges and Novel Opportunities of Radiation Therapy for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2021 Apr 29;13(9):2141.

57. Wegner RE, Abel S, D'Amico RS, Mehta GU, Sheehan J. Time from stereotactic radiosurgery to immunotherapy in patients with melanoma brain metastases and impact on outcome. J Neurooncol. 2021 Mar;152(1):79-87.

58. Scoccianti S, Olmetto E, Pinzi V, Osti MF, Di Franco R, Caini S, Anselmo P, Matteucci P, Franceschini D, Mantovani C, Beltramo G, Pasqualetti F, Bruni A, Tini P, Giudice E, Ciammella P, Merlotti A, Pedretti S, Trignani M, Krengli M, Giaj-Levra N, Desideri I, Pecchioli G, Muto P, Maranzano E, Fariselli L, Navarria P, Ricardi U, Scotti V, Livi L. Immunotherapy in association with stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases: results from a multicentric retrospective study on behalf of AIRO. Neuro

Oncol. 2021 Oct 1;23(10):1750-1764.

59. Kim S, Ramakrishnan R, Lavilla-Alonso S, Chinnaiyan P, Rao N, Fowler E, Heine J, Gabrilovich DI. Radiation-induced autophagy potentiates immunotherapy of cancer via upregulation of mannose 6-phosphate receptor on tumor cells in mice. Cancer Immunol Immunother. 2014 Oct;63(10):1009-21.

60. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015 Apr 3;348(6230):69-74.

61. Kim JY, Kronbichler A, Eisenhut M, Hong SH, van der Vliet HJ, Kang J, Shin JI, Gamerith G. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2019 Nov 15;11(11):1798.

62. Rofstad EK. Radiation biology of malignant melanoma. Acta Radiol Oncol. 1986 Jan-Feb;25(1):1-10.

63. Cardinal T, Pangal D, Strickland BA, Newton P, Mahmoodifar S, Mason J, Craig D, Simon T, Tew BY, Yu M, Yang W, Chang E, Cabeen RP, Ruzevick J, Toga AW, Neman J, Salhia B, Zada G. Anatomical and topographical variations in the distribution of brain metastases based on primary cancer origin and molecular subtypes: a systematic review. Neurooncol Adv. 2021 Nov 18;4(1):vdab170.

64. Wanleenuwat P, Iwanowski P. Metastases to the central nervous system: Molecular basis and clinical considerations. J Neurol Sci. 2020 May 15;412:116755.

65. Abbott NJ. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. J Inherit Metab Dis. 2013 May;36(3):437-49.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Title : Sequencing impact of immunotherapy and SRS for melanoma BM patients - In search of synergy

Authors : Mathieu Sordet ¹, Sophie Chapet ¹, Mahtab Samimi ², Gilles Calais ¹

¹ CHU Bretonneau, Radiation Oncology Department, 2 Boulevard Tonnellé 37000 Tours Cedex, France
 ² CHU Trousseau, Dermatology Department, Avenue de la République 37170 Tours Cedex, France

Corresponding author : Mathieu Sordet, Radiation Oncology Department, CHU Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37000 Tours Cedex, France

Abstract word count : 332 Word count text : 4603 Table count : 3 Figure count : 3 Reference count : 55 Supplemental Tables and Figures : 1 Word references : Brain metastases ; Melanoma ; Stereotactic radiosurgery ; Immune checkpoint inhibitors ; Concurrent ; Synergistic effect

INTRODUCTION

Since its initial foray in 2011 with IPILIMUMAB for melanoma patients ⁽¹⁾, followed by NIVOLUMAB ⁽²⁾ and PEMBROLIZUMAB in 2015 ⁽³⁾, immunotherapy has become one of the foremost players in the antineoplastic treatments field. In a few years, indications have dramatically soared with an ever-increasing number of molecules and targets at our disposal. In 2021, immunotherapy accounted for no less than 30 FDA approval ⁽⁴⁾ in 19 cancer types ⁽⁵⁾, serving to show the prominence of this treatment modality. Targeting specific regulation points of the lymphocyte maturation process in the tumoral microenvironment or the ganglia ⁽⁶⁾, immune checkpoint inhibitors (ICPi) aim to re-establish tumoral immune surveillance, creating years-long remission in some cases by inducing a durable antitumoral immune response ⁽⁷⁾.

However, its proper management with other antineoplastic modalities, most notably radiotherapy and stereotactic radiotherapy, remains unclear. By delivering high doses of ionizing radiation with equally high accuracy in a few fractions, stereotactic radiotherapy has risen above the usual limitations of tumoral radio-resistance, all the while sparing normal tissue ⁽⁸⁾. Moreover, there is a large body of pre-clinical and clinical evidence lending credence to its immunogenic properties ⁽⁹⁻¹¹⁾. This has spurred much enthusiasm as to a potential synergistic effect between these two promising treatments ⁽¹²⁻¹⁸⁾. Security now seems to be a given according to several meta-analyses and large retrospective cohorts and radiation necrosis doesn't appear to be as great a threat as once thought ^(19,20). More so, most of the available studies hint at an improvement of the patient outcomes with concurrent treatment but the very notion of concurrency appears to be a gray area ⁽²¹⁻²⁷⁾. Born from pharmacokinetics considerations of terminal half-life, this period ranges from a number of days to several months. To this day, 4-week threshold concurrency is mostly used but no consensus has been reached

and prospective data is lacking. Regardless of the momentum and vitality of this research, key variables remain unknown concerning the optimal management required to engineer this synergy in a consistent and significant manner.

However, some elements deserved to be brought to light so as to outline the beginnings of an answer. In 2020, the ELEKTRA trial showed that there is a sequencing effect with better outcomes for melanoma brain metastases (BMs) patients treated first by stereotactic radiosurgery (SRS) then with ICPi (28). These results were associated with increased levels of circulating CD4+ and CD8+ T lymphocytes (LT). It can be hypothesized that prior SRS could spare radiation-sensitive tumour-infiltrating lymphocytes (TILS) while locally altering the blood-brain barrier (BBB) and favoring intra-tumoral diffusion of ICPi and immune effectors. These findings were in line with the work of Wegner and al in 2021 ⁽²⁹⁾ in which they found a significant improvement of overall survival (OS) for melanoma BMs patients in the group receiving ICPi between 0 to 7 days after SRS. Scoccianti et al replicated those results in 2021 for non-squamousNSCLC BMs patients with better outcomes in the < 7 days sub-group ⁽³⁰⁾. Those elements seem to point towards a better synergy in a setting of close concurrency after SRS. In 2014, pre-clinical data linked the efficacy of the RIT association to the metabolism of mannose-6-phosphate receptor (MPR) ⁽³¹⁾. This receptor is externalized during the high-dose induced autophagy process, which showed membrane exposure variation between 1 to 6 days after treatment and sensitizes tumour cells to granzyme B, an apoptosis mediator produced by cytotoxic LT. In light of this data, we postulated the existence of an optimal synergistic window between +1 to +6 days after SRS.

In order to test out this hypothesis, we elected to study brain metastases of melanoma. This clinical model, used in a vast number of studies, presents a number of interesting

characteristics. Firstly, ICPi were developed in melanoma patients ⁽¹⁻³⁾ probably due to its place of choice in the tumor mutational burden spectrum ⁽³²⁾ and its high rate of TILS ⁽³³⁾ priming it for an important theoretical response rate to immunotherapy ⁽³⁴⁾. These cells have a high level of radio-resistance, justifying the need for extreme hypofractionation and dose escalation ⁽³⁵⁾. Second only to lung cancer and breast cancer, melanoma is known for its propensity for brain metastases, with rates as high as 50% in clinical series ^(36,37). The CNS is often thought of as a sanctuary owing to the blood-brain barrier, removing it from the reach of a number of systemic agents ⁽³⁸⁾. For this reason, local treatment such as WBRT, SRS or surgery is often needed as a complement. Finally, the resurgence of abscopal effect case report in association with immunotherapy in recent years was mostly described in melanoma patients ⁽³⁹⁾ lending credence to the immunogenic effect of radiation therapy in this context and belying the potential magnitude of the antitumoral immune response if adequately stimulated. These elements make for an ideal setting to shine some light on this potential synergy.

There is much left to be discovered concerning the finer workings of immunotherapy and its optimal sequencing with stereotactic radiotherapy. Moreover, faced with an ever-adapting opponent and a skyrocketing therapeutic offer, the need for a controlled multimodal approach has never been more pressing. In this study, we aim to bring new data to the equation in order to precise this potential synergistic effect and most notably its timing, thus facilitating the decision-making process for clinicians. Consequently, we set out to assess if early administration of ICPs after SRS in a window of +1 to +6 days was associated with better outcomes in OS and PFS for melanoma patients.

Materials & Methods

Study design

In this monocentric study, we included all SRS for melanoma brain metastases from 01/06/2010 to 01/06/2021 in order to satisfy a 12-month minimal follow-up. Initial screening was done through extraction from the local stereotactic treatment register of C43-coded SRS (designating skin malignant melanoma in the CIM-10), cross-referenced with the C79.3 code for brain metastases.

Exclusion criteria were as follows :

- Concurrent chemotherapy, defined as administration of a cytotoxic agent within 5 terminal half-lives of SRS

- Concurrent targeted therapy, defined as administration of BRAFi or MEKi within 5 terminal half-lives of SRS

- ICPi administration exceeding a threshold of 4 weeks from SRS (based on the most recurrent threshold for concurrent ICPi in the literature)

- Missing follow-up data

- Missing concurrency data

Then, we proceded to allocate each patient according to ICP administration timing from first concurrent SRS for the first part of the analysis. In the second part of the analysis, we endeavored to divide all treated brain metastases on the whole disease course in the same fashion.

Radiation treatment modalities

Treatment was performed with a 2009 Cyberknife VSI System ®, commissioned in June, 2010. This device, manufactured by Accuray ®, is composed of a linear accelerator mounted on a robotic arm, a six-degrees-of-freedom table and an integrated image guidance system. It delivers high-energy photons of 6 MV through a number of converging mini beams from preset positions called nodes. A non-invasive thermoplastic mask was molded at simulation in order to achieve the required level of precision and reproducibility. Precise positioning for each fraction was then guaranteed through the built-in 6D skull tracking system. Before treatment, the X-Ray targeting system acquires digital images onto paired orthogonal amorphous silica detectors. These images are matched to DRR and transitional and rotational differences are compensated to maintain spatial precision. Simulation was conducted on a Siemens Somatom Sensation Open CT Scanner ® with 1,5 mm slice thickness, without contrast enhancement. An MRI simulation on a General Electric Signa HDxt 1,5T device was routinely coupled with 1mm-slice-thickness T1 weighted with and without contrast enhancement. Apart from precise delineation requirements, this step ensured the absence of new lesions. Delineation was done according to RECORAD guidelines. Gross Tumor Volume was segmented from contrast uptake/enhancement on T1 sequences. CTV-delineation was done only in post-operative situations. A geometric margin of 2 to 3 millimeters was then added to obtain PTV. OARs comprised brain stem, cochlea, eye globes, eye lenses, optical tract and dose requirements were assessed according to Grimm and Timmerman's tables of constraints ^(40,41). Dosimetric planning was realized on Precision, the built-in treatment planning system based on RayTracing algorithm. Per institutional practice, a single fraction of 20 Gy was delivered for BMs < 10-15 mm and 33 Gy for larger BMs. In case of critical OARs proximity or reirradiation setting, altered fractionation schedules were proposed with 25 to 30 Gy in 5 to 6 fractions. A short corticosteroid prophylaxis was systematically added to prevent cerebral edema surge.

Clinical data

For each patient, data were collected on age, sex, BRAF V600 mutational status (V600E/K, other V600 mutation, wild type, unknown), delay from baseline to diagnosis of BM, LDH assay at the time of metastatic disease (> 2N or not), WHO performance status (PS) at first concurrent treatment, presence of extra-cranial metastases at first concurrent treatment, extra-cranial control at first concurrent treatment, number of BM present at first concurrent SRS, number of BM treated at first concurrent treatment, tumoral volume treated at first concurrent treatment (GTV), neurological clinical status at first concurrent SRS (symptomatic or not), molGPA score at BM diagnosis (> 2 or not)⁽⁴²⁾, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) at time of first concurrent SRS (< 4 or not with NFS < 3 months), absolute lymphocyte count (ALC) at first concurrent SRS (> 1 G/L or not with NFS < 3 months) $^{(43)}$, prior SRS, prior local treatment (WBRT, SRS, surgery or no prior treatment), number and type of prior systemic lines of treatment, concurrent ICPi type (antiPD1, antiCTLA4 or antiCTLA4 + antiPD1), delay from last ICPi administration to SRS, delay from SRS to ICPi resumption, duration of concurrent ICPi line, WBRT salvage therapy recourse, neurological toxicity and its nature and severity, total number of BMs treated on the whole disease course, total number of SRS on the whole disease course.

For each brain metastases, data were collected on GTV/PTV, total dose, dose per fraction, prescription isodose line, SRS duration, V12 (for single dose SRS), V21 (for fractionated SRS), anatomical location (according to a classification proposed by Choi et al in 2021 ⁽⁴⁴⁾), surgical status and its quality base on post-operative MRI findings, concurrent ICPi type, presence of a

hemorrhagic component before SRS, late hemorrhage onset and its delay from SRS, radiation necrosis occurrence (defined by pathologic confirmation or MRI aspect or RCP adjudication) and its delay from SRS, neurological toxicity and its nature and severity.

All this data were compiled and cross-referenced from different sources. We reviewed digital and written charts and data was also extracted from the local softwares (Mosaiq, Precision, Chimio). For patients followed in other locations, data was recovered from treating centers.

Outcomes

The primary endpoint of this study was OS defined as delay from first concurrent SRS to death or last available follow-up in patients treated in a "strictly" concurrent manner as per our hypothesis of +1 to +6 days after SRS compared to those who received immunotherapy outside of this window.

Secondary outcomes were :

- For each patient, regional PFS or R-PFS (defined as delay from first concurrent SRS to earliest MRI-evidenced intracranial progression, be it in or out of the field of treatment), global PFS or G-PFS (defined as delay from first concurrent treatment to earliest radiological progression, be it local, regional or systemic),

- For each BM, local PFS or L-PFS (defined as delay from first concurrent SRS to earliest MRI progression in the field of treatment), M12 Recist response (complete response, partial response, stable disease, progressive disease) and M12 DCR (control or not). 12-months endpoints were chosen to avoid potential bias linked to early pseudo-progression with ICPi and SRS.

Statistics

Continuous data were described with median, first and third quartiles (Q1-Q3) and categorical data with frequency. Qualitative data were compared by two-tailed Fisher's exact test among patients with available data and quantitative data with Mann & Whitney test, ensuring group comparability. For the main analysis, patients were allocated in two groups in regards of ICPi timing to first concurrent SRS as per our hypothesis. Median OS, R-PFS and G-PFS with 95 % confidence intervals (CI) were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis with log-rank tests. Then, all treated BMs were considered on the whole disease course and divided in two groups according to ICPi administration and its timing as to assess individual response. L-PFS, M12 RECIST response and M12 DCR with 95 % confidence intervals (CI) were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis was made on Excel and p-values < 0,05 were considered statistically significant. Data was censored at last available follow-up for all endpoints in the absence of event.

RESULTS

Patients' baseline characteristics at first concurrent treatment

Among the 126 SRS for 81 patients initially screened, we retained 58 SRS for 40 patients. As previously discussed, analysis was then done in two steps. For the first part, we considered only the first concurrent treatment for each patient. Among those 40 patients, as per our concurrency hypothesis of +1 to +6 days from the end of SRS, 22 patients were allocated to the non-concurrent group and 18 patients received strictly concurrent treatment. Their baseline characteristics are presented in Table 1.

Median age was 62,3 years. Median time to brain metastatic evolution from diagnosis was 37,6 months. Seventeen patients (42,5 %) had 1 BM at the time of treatment, fifteen patients (37,5 %) had 2 BMs and the rest had more than 3 BMs. Sixteen patients (40 %) had a molGPA > 2. The vast majority of patients (90 %) were neurologically asymptomatic at the time of first concurrent treatment and generally fit with 70 % of PS 0 and 30% of PS 1. Median tumoral volume treated at first SRS (GTV) was 1784,12cc. Nine patients out of ten had no prior SRS. Four patients had surgical treatment before SRS. Thirty-six patients (90 %) presented with extracranial metastases at the diagnosis of BMs and of these patients, approximately half (47 %) had extracranial controlled disease. Concerning the concurrent ICP line, twenty-seven patients (67,5 %) received antiPD1, twelve patients (30 %) received antiCTLA4, and one patient was treated with the combination. Median duration of the ICPi line was 9,8 months. Twenty-two patients (55 %) were BRAF V600 wild type which seems high. In the literature, BRAF V600 mutation is very frequent, as high as 70 % in some series ⁽⁴⁵⁾. The design of this study favors patients eligible for immunotherapy in first intention (only 30 % had prior targeted therapy systemic treatment), tipping the balance in favor of non-mutated disease. On the whole course of disease, eighteen patients were treated for a total of 1 BM, seven patients (17,5 %) for 2 BMs, five patients (12,5%) for 3 BMs, three patients (7,5%) for 4 BMs and seven patients (18%) for more than 4 BMs. Concerning the total number of SRS, twenty-three patients (57,5 %) had only 1 SRS on the WDC, nine patients (22,5 %) had 2 SRS, five patients (12,5 %) had 3 SRS and three patients (7,5 %) had 4 SRS.

Baseline characteristics were comparable across groups except for the number of lines of treatment before inclusion. The patients were significatively more heavily pre-treated in the non-concurrent group, potentially straining outcomes in a detrimental way.

SRS and BMs' characteristics on the whole disease course

For the second part, analysis was done on each individual brain metastases whose detailed characteristics are presented in table 2 and 3. We allocated 51 BMs to the control group and 36 BMs to the experimental group.

Concerning SRS characteristics, 70,9 % BMs were treated with a 3x11 Gy regimen, 19,77 % were treated with a single fraction of 20 Gy and the rest benefitted from altered schedule. Median duration of treatment for multi-fractionated regimen was 4 days. Prescription isodose line varied from 75 to 93 % with a median of 88 %. A median of 130 beams and 68 nodes were used. Median PTV was 2229,19 mm³. Median IC for PTV was 1,37. Median PTV dose coverage was 96,51 %. Median V12 was 7039 mm³ for single-fraction SRS. Median V21 was 9699 mm³ for multi-fractionated SRS. The majority of BMs were treated concurrently with antiPD1 (74,42 %), 23,26 % with antiCTLA4 and 2,33 % with the combination.

Concerning BMs characteristics, there was 39,1% of frontal BMs, 23 % of temporal BMs, 13,8 % parietal BMs, 9,2 % occipital BMs, 5,7 % of cerebellar BMs and 9,2 % of other locations (basal ganglia, ependymal, pituitary). Five BMs were previously resected surgically with a complete resection. Almost all BMs (97,7 %) were not hemorrhagic initially. For 12 treated BMs, we recorded a late intra-tumoral hemorrhage with a median time of onset of 2,5 months for a global rate of 13,95 %. 6M-rate was 12,64 % and 12M-rate was 12,64 %. Similarly, we observed 13 cases of radiation necrosis with a median time of onset of 10,03 months for a global rate of 15,11 %. 6M-rate was 4,60 % and 12M-rate was 11,49 %. There was no statistically significant difference between the two groups for radiation necrosis rate or late hemorrhage rate. In most cases (93,1 %), no central toxicity was recorded, be it in the

experimental or control group. Out of all RN lesions, only 15,7 % (2/13) were symptomatic (grade 2 epilepsy). Only one patient required steroid treatment. The other one was controlled with anti-epileptic drugs.

No obvious criteria set those cases of RN apart from the rest. For single-fraction-treated BMs, all were under median V12. For multi-fraction-treated BMs, five out of the nine BMS were under V21 median and all were under V21 Q3. As to volumes, six out of thirteen BMs were under median PTV and eleven were under PTV Q3. Concurrent ICP line and dose regimen showed the same distribution as all BMs. No obvious propensity for deep lesions was evidenced.

OS, G-PFS and R-PFS (univariate analysis) after first concurrent treatment

Median OS after first concurrent treatment was not statistically different between the two groups with a median of 20,73 months in the close concurrency group and 20,88 months in the control group (p = 0,171). There were five survivors (27,78 %) in the experimental group against three (13,64 %) in the control group. Two of these patients presented intracranial progression later on with one treated with DABRAFENIB-TRAMETINIB and the other with PEMBROLIZUMAB and another SRS. From then on, all patients remained progression-free to this day with six out of eight patients having stopped systemic treatment after a varying amount of time. Five had a mol GPA > 2 and all had a molGPA of at least 2 at BM diagnosis. 87,5% were treated for only 1 BM. Seventy-five percent had extra-cranial metastases but only one patient had an active extra-cranial disease as a result of synchronous diagnosis. No other obvious criteria set out these patients from the remainder of the cohort.

Concerning secondary endpoints, we observed a statistically significant difference for G-PFS with a median of 15,33 months in the experimental group and 3,62 months in the control group (p = 0,025). In the experimental group, seven patients out of seventeen (missing data for one patient) remained free of progression with three of them censored at death. In the control group, five patients out of twenty-two remained free of distant metastases with three of them censored at death.

Significance was nearly reached for R-PFS with a median of 19,03 months in the close concurrency group and 6,30 months in the control group (p = 0,054). In the experimental group, nine patients (missing follow-up data for one patient) showed no intracranial progression but five of them were censored at death. In the control group, seven patients showed no intracranial progression but five of them were censored at death.

No multivariate analysis was conducted at this stage in light of the negative results of the main analysis.

L-PFS and tumoral response on the whole disease course

Local control was similar in the two groups with a M12 DCR of 88,235 % in the control group and 80,952% in the close concurrency group (p = 0,477). In both arms, median L-PFS was not reached. At the end of follow-up, 70,5% in the close concurrency group and 81,1% in the control group were locally controlled before death or censoring. Analysis of tumoral response at M12 according to RECIST showed a majority of PR in approximately half of the cases, CR for nearly a quarter of them and 10% of SD. There was no statistical difference between groups with a p = 0,87.

DISCUSSION

This monocentric retrospective study of 40 patients managed with ICP-concurrent SRS failed to show a gain in OS in a setting of close concurrency which was our main endpoint. Median OS was approximately 20 months in both groups, which is consistent with external findings ⁽²¹⁻²⁷⁾. However, we note that the curves seem to deviate after 20 months with a p = 0,171, indicating a potential trend. Lack of statistical power may have been an issue. On the other hand, we report a significant improvement of G-PFS from 3,62 to 15,33 months (p = 0,025) in the setting of close concurrency and a definitive statistical trend for R-PFS (p = 0,054) with a gain from 6,30 to 19,03 months. These elements could point towards a synergistic effect favoring a sustained and systemic immune response. Finally, we observed a M12 DCR of at least 80% of BMs which is in accordance with the literature ⁽²¹⁻²⁷⁾. No gain was observed for local outcomes, be it L-PFS, M12 DCR or M12 RECIST response. However, with rates of this order, a statistical difference would probably need a much larger sample to be highlighted.

Concerning toxicity, our data is in favor of a relative innocuity of this association. Acute toxicities are virtually non-existent with steroid prophylaxis. Only one patient presented with acute grade 3 cerebral edema but this complication was attributed to tumoral progression. Two patients suffered benign grade 2 cerebral edema, already present at baseline, with favorable outcome with steroid treatment. Regarding late toxicity, we reported a global 15,11% rate of RN, a 12M rate of 11,49 % and a median time of onset of 10,03 months. Only two of those lesions were symptomatic (grade 2 epilepsy) with one patient requiring steroid treatment and the other one controlled with anti-epileptic drugs. No obvious criteria set those lesions apart from the rest with respect to V12 and V21 constraints, volumes that were all inferior to PTV Q3 or anatomical region. Similarly, we reported a global 13,95% rate of late hemorrhage with

a median time of onset of 2,5 months and a 6M-rate of 12,64%. Only one case (8,33%) was symptomatic with grade 4 hemorrhage. However, it should be noted that this lesion had a hemorrhagic component at baseline. Those results were consistent with other studies ⁽¹⁹⁻²⁰⁾ and even if RN and hemorrhage precise assessment remain subject to caution, it should be noted that most suspected cases are benign.

In order to maximize potential synergy according to our hypothesis, delay from first fraction could have been considered, ensuring the closest proximity between the whole of the SRS and ICPi administration. However, too few patients would have been included in this fashion, drastically altering analysis. Additionally, this could prove to be a restricting option to implement in clinical practice. Pragmatically, we set the last fraction as origin, resulting in more balanced groups and placing us in a maximal bias setting.

Another significant factor that should be addressed is the moment of the disease. We chose to include all ICPi-concurrent SRS regardless of anterior ICP status. Most patients were naive of ICPi with first ICPi-concurrent SRS corresponding to the initiation of the ICPi line. However, for some patients, SRS treatment was delivered well after the initiation of the ICPi line in a context of CNS oligo-progession under treatment suggesting early signs of ICPi failure. Although hypofractionated radiotherapy could rekindle a measure of ICPi anti-tumoral efficacy by resetting the immune micro-environment and partly circumventing T-cell exhaustion phenomenon, it cannot equate to ICPi naivety and outcomes are consequently potentially worse for these patients. Moreover, some had already been exposed to prior ICPi lines, potentially inducing tumoral selective pressure. Outcomes probably differ according to the considered setting, introducing bias to our analysis. Similarly, in the second part of the study, a number of BMs were treated in distinct sessions over the duration of the same ICPi line in a context of

oligo-progression, likely altering the outcomes. Ideally, only ICPi-naive patients should be included or multivariate analysis should at least account for this issue. In light of the limited nature of our sample, we chose to include all ICPi-concurrent SRS, once more maximizing bias to our disadvantage.

All ICPi lines were included indiscriminately in our study, even if antiPD1 were the most represented. However, given their distinct mode of action and most notably their different site of action, there is ground to postulate that optimal timing potentially differ and concurrent management should be adapted accordingly ^(46,47). There is actual preclinical evidence supporting this hypothesis and pointing towards the need for specific management of each association ⁽⁴⁸⁾. Future designs should probably focus on one drug or one combination of drugs to limit a potential confusion bias.

As for fractionation schedule, preclinical evidence shows that high doses (> 12 Gy) may have negative outcome on immunity $^{(9,49)}$ whereas multi-fractionated seems ideal to stimulate immunity $^{(50)}$. Single fraction SRS was under-represented in our cohort with less than 20%, limiting the potential impact on the outcomes. However, multi-fraction schedule with dose per fraction < 12 Gy should be considered in future queries.

Another point of inquiry resides in steroid administration concurrently with ICPi. All the patients benefited from a corticosteroid prophylaxis during and shortly after SRS to prevent intracranial edema surge. There has been recurring concern of a potential decrease of efficacy due to glucocorticoids' immunosuppressive nature ^(51,52). However, some data seem to indicate that its impact is more important at ICPi initiation rather than during the course of treatment ^(53,54). It should be noted that anti-edema prophylaxis is a common practice for SRS and it has

not impaired other studies' ability to demonstrate significant results. To assuage any lingering doubt, concurrent SBRT assessment could be a way to avoid this issue. Studies are already underway with positive outcomes ⁽⁵⁵⁾.

As retrospective studies are often wont to, our work is subject to a number of biases that we endeavored to precise and account for. Missing data and reporting bias aside, its main shortcoming resides in its relatively low number of patients. and statistical lack of power has most probably been an issue. Widening of inclusion to other cancer types, namely RCC and NSCLC, could achieve greater power. This has been done in a number of studies ⁽²¹⁻²⁷⁾ but never with this particular timing to ICPi administration. However, it raises the issue of heterogeneity in terms of radio-resistance and specific tumoral biology mechanics.

In conclusion, we failed to demonstrate a significant gain in OS for BMs melanoma patients treated with SRS and ICP in a setting of close concurrency (+1 to +6 days). However, improvement of regional and global PFS hint at a potential synergistic effect. This result is in line with recent findings and prove to be thesis-generating as to a shorter setting of concurrency. In order to optimize statistical power, a larger study should be conducted including other cancer types or other metastatic sites. In the future, combination treatment with other modalities (immunogenic chemotherapy, alternate immune axis inhibitor, ...) and adequate fractionation schedule in selected sites may very well be the key to reignite effectively and consistently immunity, achieving true and sustainable in situ vaccination.

REFERENCES

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-330.

3. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

4. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. Cancers (Basel). 2020 Mar 20;12(3):738.

5. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. AAPS J. 2021 Mar 7;23(2):39.

6. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. Annu Rev Pathol. 2021 Jan 24;16:223-249.

7. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov. 2018 Sep;8(9):1069-1086.

8. Grellier N, Belkacemi Y. Effets biologiques des hautes doses par fraction. Cancer Radiother. 2020 Apr;24(2):153-158.

9. Boustani, J.; Grapin, M.; Laurent, P.A.; Apetoh, L.; Mirjolet, C. The 6th R of Radiobiology: Reactivation of Anti-Tumor Immune Response. Cancers 2019, 11, 860.

10. Song CW, Glatstein E, Marks LB, Emami B, Grimm J, Sperduto PW, Kim MS, Hui S, Dusenbery KE, Cho LC. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 May 1;110(1):21-34.

11. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. J Natl Cancer Inst. 2013 Feb 20;105(4):256-65.

12. Schaue D. A Century of Radiation Therapy and Adaptive Immunity. Front Immunol. 2017 Apr 11;8:431.

13. Shi LZ, Bonner JA. Bridging Radiotherapy to Immunotherapy: The IFN-JAK-STAT Axis. Int J Mol Sci. 2021 Nov 14;22(22):12295.

14. Lippitz BE, Harris RA. A translational concept of immuno-radiobiology. Radiother Oncol. 2019 Nov;140:116-124.

15. Zhang Z, Liu X, Chen D, Yu J. Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jul 29;7(1):258.

16. Hader M, Frey B, Fietkau R, Hecht M, Gaipl US. Immune biological rationales for the design of combined radio- and immunotherapies. Cancer Immunol Immunother. 2020 Feb;69(2):293-306.

17. Zhai D, An D, Wan C, Yang K. Radiotherapy: Brightness and darkness in the era of immunotherapy. Transl Oncol. 2022 May; 19:101366.

18. Romano E, Honeychurch J, Illidge TM. Radiotherapy-Immunotherapy Combination: How Will We Bridge the Gap Between Pre-Clinical Promise and Effective Clinical Delivery? Cancers (Basel). 2021 Jan 26;13(3):457.

19. Borius PY, Régis J, Carpentier A, Kalamarides M, Valery CA, Latorzeff I. Safety of radiosurgery concurrent with systemic therapy (chemotherapy, targeted therapy, and/or immunotherapy) in brain metastases: a systematic review. Cancer Metastasis Rev. 2021 Mar;40(1):341-354.

20. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. Ann Oncol. 2017 Dec 1;28(12):2962-2976.

21. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, Sheehan JP, Quiñones-Hinojosa A, Zaorsky NG, Trifiletti DM. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. Radiother Oncol. 2019 Jan;130:104-112.

22. Lu VM, Goyal A, Rovin RA, Lee A, McDonald KL. Concurrent versus non-concurrent immune checkpoint inhibition with stereotactic radiosurgery for metastatic brain disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurooncol. 2019 Jan; 141(1):1-12.

23. Pin Y, Paix A, Todeschi J, Antoni D, Proust F, Noël G. Brain metastasis formation and

irradiation by stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 May;149:102923.

24. Najafi M, Jahanbakhshi A, Gomar M, Iotti C, Giaccherini L, Rezaie O, Cavallieri F, Deantonio L, Bardoscia L, Botti A, Sardaro A, Cozzi S, Ciammella P. State of the Art in Combination Immuno/Radiotherapy for Brain Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Oncol. 2022 Apr 22;29(5):2995-3012.

25. Jiang JM, Kabarriti R, Brodin NP, Ohri N, Guha C, Kalnicki S, Garg M. Stereotactic radiosurgery with immunotherapy is associated with improved overall survival in patients with metastatic melanoma or non-small cell lung cancer: a National Cancer Database analysis. Clin Transl Oncol. 2022 Jan;24(1):104-111.

26. Trapani S, Manicone M, Sikokis A, D'Abbiero N, Salaroli F, Ceccon G, Buti S. Effectiveness and safety of "real" concurrent stereotactic radiotherapy and immunotherapy in metastatic solid tumors: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Oct;142:9-15.

27. Petrelli F, De Stefani A, Trevisan F, Parati C, Inno A, Merelli B, Ghidini M, Bruschieri L, Vitali E, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, Barni S, Ghidini A. Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Dec;144:102830.

28. Hassel JC, Schank TE, Smetak H, Mühlbauer J, Salzmann M, Machiraju D, Menzer C, Lang K, König L, Haefner MF, Hülsmeyer I, Kohler C, Spang R, Enk A, Debus J, Beckhove P. Evaluation of radio-immunotherapy sequence on immunological responses and clinical outcomes in patients with melanoma brain metastases (ELEKTRA). Oncoimmunology. 2022 Apr 16;11(1):2066609.

29. Wegner RE, Abel S, D'Amico RS, Mehta GU, Sheehan J. Time from stereotactic radiosurgery to immunotherapy in patients with melanoma brain metastases and impact on outcome. J Neurooncol. 2021 Mar;152(1):79-87.

30. Scoccianti S, Olmetto E, Pinzi V, Osti MF, Di Franco R, Caini S, Anselmo P, Matteucci P, Franceschini D, Mantovani C, Beltramo G, Pasqualetti F, Bruni A, Tini P, Giudice E, Ciammella P, Merlotti A, Pedretti S, Trignani M, Krengli M, Giaj-Levra N, Desideri I, Pecchioli G, Muto P, Maranzano E, Fariselli L, Navarria P, Ricardi U, Scotti V, Livi L. Immunotherapy in association with stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases: results from a multicentric retrospective study on behalf of AIRO. Neuro Oncol. 2021 Oct 1;23(10):1750-1764.

31. Kim S, Ramakrishnan R, Lavilla-Alonso S, Chinnaiyan P, Rao N, Fowler E, Heine J, Gabrilovich DI. Radiation-induced autophagy potentiates immunotherapy of cancer via up-

regulation of mannose 6-phosphate receptor on tumor cells in mice. Cancer Immunol Immunother. 2014 Oct;63(10):1009-21.

32. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015 Apr 3;348(6230):69-74.

33. Lee N, Zakka LR, Mihm MC Jr, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. Pathology. 2016 Feb;48(2):177-87.

34. Kim JY, Kronbichler A, Eisenhut M, Hong SH, van der Vliet HJ, Kang J, Shin JI, Gamerith G. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2019 Nov 15;11(11):1798.

35. Rofstad EK. Radiation biology of malignant melanoma. Acta Radiol Oncol. 1986 Jan-Feb;25(1):1-10.

36. Cardinal T, Pangal D, Strickland BA, Newton P, Mahmoodifar S, Mason J, Craig D, Simon T, Tew BY, Yu M, Yang W, Chang E, Cabeen RP, Ruzevick J, Toga AW, Neman J, Salhia B, Zada G. Anatomical and topographical variations in the distribution of brain metastases based on primary cancer origin and molecular subtypes: a systematic review. Neurooncol Adv. 2021 Nov 18;4(1):vdab170.

37. Wanleenuwat P, Iwanowski P. Metastases to the central nervous system: Molecular basis and clinical considerations. J Neurol Sci. 2020 May 15;412:116755.

38. Abbott NJ. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. J Inherit Metab Dis. 2013 May; 36(3):437-49.

39. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Rodriguez-Abreu D, Lara-Jimenez P. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. Clin Transl Radiat Oncol. 2017 Dec 23;9:5-11.

40. Milano MT, Grimm J, Niemierko A, Soltys SG, Moiseenko V, Redmond KJ, Yorke E, Sahgal A, Xue J, Mahadevan A, Muacevic A, Marks LB, Kleinberg LR. Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 May 1;110(1):68-86.

41. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. Semin Radiat Oncol. 2008 Oct; 18(4):215-22.

42. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, Shih HA, Bangdiwala A, Shanley R, Lockney NA, Beal K, Lou E, Amatruda T, Sperduto WA, Kirkpatrick JP, Yeh N, Gaspar LE, Molitoris JK, Masucci L, Roberge D, Yu J, Chiang V, Mehta M. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):812-816.

43. Li YD, Lamano JB, Kaur G, Lamano JB, Veliceasa D, Biyashev D, Kruser T, Bloch O. Lymphopenia predicts response to stereotactic radiosurgery in lung cancer patients with brain metastases. J Neurooncol. 2019 Jun;143(2):337-347

44. Choi S, Hong A, Wang T, Lo S, Chen B, Silva I, Kapoor R, Hsiao E, Fogarty GB, Carlino MS, Menzies AM, Long GV, Shivalingam BS. Risk of radiation necrosis after stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastasis by anatomical location. Strahlenther Onkol. 2021 Dec;197(12):1104-1112.

45. Gutiérrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systematic review. Melanoma Res. 2020 Feb;30(1):62-70.

46. Gunderson AJ, Young KH. Exploring optimal sequencing of radiation and immunotherapy combinations. Adv Radiat Oncol. 2018 Oct 23;3(4):494-505.

47. ElJalby M, Pannullo SC, Schwartz TH, Parashar B, Wernicke AG. Optimal Timing and Sequence of Immunotherapy When Combined with Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Brain Metastases. World Neurosurg. 2019 Jul;127:397-404.

48. Young KH, Baird JR, Savage T, Cottam B, Friedman D, Bambina S, Messenheimer DJ, Fox B, Newell P, Bahjat KS, Gough MJ, Crittenden MR. Optimizing Timing of Immunotherapy Improves Control of Tumors by Hypofractionated Radiation Therapy. PLoS One. 2016 Jun 9;11(6):e0157164.

49. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. Nat Comm 2017;8:15618.

50. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, Demaria S. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. Clin Cancer Res. 2009 Sep 1;15(17):5379-88.

51. Bai X, Hu J, Betof Warner A, Quach HT, Cann CG, Zhang MZ, Si L, Tang B, Cui C, Yang X, Wei X, Pallan L, Harvey C, Manos MP, Ouyang O, Kim MS, Kasumova G, Cohen JV, Lawrence DP, Freedman C, Fadden RM, Rubin KM, Sharova T, Frederick DT, Flaherty KT, Rahma OE, Long GV, Menzies AM, Guo J, Shoushtari AN, Johnson DB, Sullivan RJ, Boland GM. Early Use of High-Dose Glucocorticoid for the Management of irAE Is Associated with Poorer Survival in Patients with Advanced Melanoma Treated with Anti-PD-1 Monotherapy. Clin Cancer Res. 2021 Nov 1;27(21):5993-6000

52. Wang Y, Yang M, Tao M, Liu P, Kong C, Li H, Chen Y, Yin X, Yan X. Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment. Int Immunopharmacol. 2021 Oct;99:108031.

53. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, Dickson MA, D'Angelo SP, Woo KM, Panageas KS, Wolchok JD, Chapman PB. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3193-8.

54. F. Lefort, C. Dalban, M. Gross-Goupil, B. Laguerre, P. Barthelemy, V. Sarradin, B. Chanez, S. Negrier, L. Geoffrois, P. Gillon, M. De Vries, S. Ladoire, C. Bolognini, M. Laramas, F. Priou, S. Oudard, S. Chabot, F. Tantot, B. Escudier, L. Albiges, 966P - Impact of corticosteroids on nivolumab activity in metastatic clear cell renal cell carcinoma, Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, 2019, Page v391, ISSN 0923-7534.

55. Chen D, Menon H, Verma V, Guo C, Ramapriyan R, Barsoumian H, Younes A, Hu Y, Wasley M, Cortez MA, Welsh J. Response and outcomes after anti-CTLA4 versus anti-PD1 combined with stereotactic body radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: retrospective analysis of two single-institution prospective trials. J Immunother Cancer. 2020 Jan;8(1):e000492.

Fisher	p=1.00		p=0.75		p=0.73			0.75		0.86			0.31		1.00		0.50				0.49				0.75		0.31		1.00		0.33		1.00	
Frequency	50,0	50,0	50,0	50,0	55,6	33,3	5,6	44,4	55,6	5,6	83,3	11,1	83,3	16,7	50,0	50,0	55,6	27,8	5,6	11,1	72,2	22,2	5,6	0'0	44,4	55,6	83,3	16,7	72,2	27,8	50,0	50,0	35,7	64,3
Experimental group (n=18)	6	6	6	6	10	9	1	8	10	-	15	2	15	3	6	6	10	5	1	2	13	4	7	0	8	10	15	3	13	5	6	6	5	6
Frequency	50,0	50,0	40,9	59,1	54,5	40,9	0'0	54,5	45,5	9,1	72,7	18,2	95,5	4,5	54,5	45,5	31,8	45,5	9,1	13,6	50,0	36,4	4,5	0'6	54,5	45,5	95,5	4,5	68,2	31,8	68,2	31,8	28,6	71,4
Control group (n=22)	11	11	6	13	12	6	0	12	10	2	16	4	21	1	12	10	7	10	2	3	11	∞	1	2	12	10	21	1	15	7	15	7	4	10
Frequency	50,0	50,0	45,0	55,0	55,0	37,5	2,5	50,0	50,0	7,5	77,5	15,0	0'06	10,0	52,5	47,5	42,5	37,5	7,5	12,5	60,0	30,0	5,0	5,0	50,0	50,0	90'06	10,0	70,0	30,0	60,0	40,0	32,1	6'29
All patients (n=40)	20	20	18	22	22	15	1	20	20	£	31	9	36	4	21	19	17	15	3	5	24	12	2	2	20	20	36	4	28	12	24	16	6	19
Modalities	> 62.3y	< 62.3y	H	Σ	WT	V600E/K	V600 non E/K	> 37.6 months (median)	< 37.6 months (median)	> 2N	< 2N	Unknown	Presence	Absence	No	Yes	1	2	3	>3	1	2	S	ĸ	> 1784,12 (median)	< 1784,12 (median)	Asymptomatic	Symptomatic	0	1	≤2	>2	>4	<4
Missing data	0		0		2			0		9			0		0		0				0				0		0		0		0		12	
Variable	Age at SRS		Sex		BRAF V600 status			Delay from baseline to diagnosis of BMs		LDH at time of metastatic disease			Extra-cranial metastases at cerebral progression		Extra-cranial control at first concurrent SRS		Number of BMs at first concurrent SRS				Total BMs treated at first concurrent SRS				Tumoral volume treated at first concurrent SRS		Neurological status at first concurrent SRS		PS at first concurrent SRS		molGPA score		NLR (FBC ≤ 3 months)	

Table I. Baseline characteristics of the 40 patients included at first concurrent SRS

ANNEXES

<u>Abbreviations</u>: BMs = Brain Metastases ; FBC = Full Blood Count ; LDH = Lactate DesHydrogenase ; PS = Performance Status ; NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio ; SRS = Stereotactic Radiosurgery

Fichar		1.00		0.61		0.61		0.017				0.709		0.75		0.11		1.00		0.45		0.22			1.00		0.28					0.52			
Fragilancy	וורלמרוורל	21,4	78,6	94,4	5,6	94,4	5,6	38,9	44,4	16,7	0'0	16,7	83,3	38,9	61,1	61,1	38,9	72,2	27,8	94,4	5,6	38,9	55,6	5,6	47,1	52,9	61,1	16,7	5,6	0'0	17	66,7	16,7	5,6	11,1
Experimental	group (n=18)	æ	11	17	1	17	4	7	8	£	0	3	15	7	11	11	7	13	5	17	1	7	10	1	8	6	11	с	1	0	3	12	£	1	2
Franııancı	וורלמרוורל	28,6	71,4	86,4	13,6	86,4	13,6	22,7	36,4	4,5	36,4	22,7	77,3	45,5	54,5	31,8	68,2	68,2	31,8	100,0	0'0	22,7	77,3	0'0	50,0	50,0	31,8	18,2	18,2	13,6	18	50,0	27,3	18,2	4,5
Control group	(n=22)	4	10	19	°	19	°	5	8	1	8	5	17	10	12	7	15	15	7	22	0	ъ	17	0	11	11	7	4	4	3	4	11	9	4	1
Franiiancu	11 charing	25,0	75,0	90'06	10,0	0'06	10,0	30,0	40,0	10,0	20,0	20,0	80,0	42,5	57,5	45,0	55,0	70,0	30,0	97,5	2,5	30,0	67,5	2,5	48,7	51,3	45,0	17,5	12,5	7,5	18	57,5	22,5	12,5	7,5
All patients	(n=40)	7	21	36	4	36	4	12	16	4	8	8	32	17	23	18	22	28	12	39	1	12	27	1	19	20	18	7	ß	£	7	23	6	5	3
Modalitiec		< 1 G/L	> 1 G/L	No	Yes	None	Surgery	2	1	0	23	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	anti-CTLA4	anti-PD1	anti-PD1 + anti-CTLA4	< 9.8 months (median)	≥ 9.8 months (median)	1	2	3	4	> 4	-1	2	Э	4
Missing	data	12		0		0		0				0		0		0		0		0		0			1		0					0			
Variahla	AGLIGAT	ALC (FBC < 3 months)		Prior SRS		Prior local treatment		Prior systemic treatment line				Prior chemotherapy line		Prior anti-CTLA4 line		Prior anti-PD1 line		Prior targeted therapy line		Prior anti-CTLA4 + anti-PD1 line		ICPi line at first concurrent SRS			Duration of concurrent-ICPi line		Total number of BMs treated with SRS					Total number of SRS			

Table I. Baseline characteristics of the 40 patients included at first concurrent SRS (end)

<u>Abbreviations</u>: ALC = Absolute Lymphocyte Count ; BMs = Brain Metastases ; CTLA-4 = Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated protein 4 ; FBC = Full Blood Count ; ICPi = Immune CheckPoint Inhibitor ; NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio ; PD1 = Programmed Death 1 ; SRS = Stereotactic Radiosurgery

Table II. Baseline characteristics of the 87 BMs included in the WDC (quantitative variables)

			TOT	VI RMc (n=87)				CONTRO	I GROUD In:	51)			EXPERIME	NTAL GROUP (n=36)	
Variable	Missing data	Minimum	Maximum	Median	Q1	03	Minimum	Maximum	Median	to to	03	Minimum	Maximum	Median	G 10	8
PTV (mm3)	0	477,8	24 946,7	2 229,2	1 372,8	5 055,0	632,7	24 946,7	2 291,7	1 398,5	4 786,3	477,8	18 670,0	2 220,0	1 442,7	5 435,0
Prescription isodose line (%)	0	75,0	93,0	88,0	84,0	91,0	75,0	93,0	88,0	83,0	90,5	80,0	93,0	88,0	84,5	91,0
SRS duration (for ≥ 3F)	0	2,0	8,0	4,0	2,0	5,0	2,0	8,0	3,5	2,0	5,0	2,0	8,0	4,0	3,0	4,5
V12 (mm3 for 1F)	3	1 990,0	13 290,0	7 039,0	4 595,0	11 567,5	4 340,0	13 290,0	7 039,0	7 039,0	13 290,0	1 990,0	12 190,0	5 360,0	3 605,0	7 900,0
V21 (mm3 for ≥3F)	15	786,0	55 840,0	9 699,0	6 240,0	18 156,5	1 190,0	36 570,0	9 140,0	5 655,0	14 796,5	786,0	55 840,0	12 786,0	6 840,0	21 090,0
IC PTV	0	1,0	12,5	1,4	1,2	2,9	1,1	8,6	1,3	1,2	2,6	1,0	12,5	1,5	1,2	2,8
PTV dose coverage (%)	0	57,1	100,0	96,5	95,9	97,8	57,1	100,0	96,3	95,9	97,2	67,2	6'66	97,1	95,8	98,3
	-															

<u>Abbreviations</u>: BMs = Brain Metastases; PTV = Planning Target Volume; SRS = Stereotactic Radiosurgery; WDC = Whole Disease Course

			ALL BMS	(n = 87)	CONTROL G	ROUP (n=51)	EXPERIMENTAL	. GROUP (n=36)	
Variable	Missing data	Modalities	BMs count	Frequency	BMs count	Frequency	BMs count	Frequency	Fisher
Anatomical region	0	Temporal	20	23,0	11	21,6	6	25,0	
		Parietal	12	13,8	8	15,7	4	11,1	
		Frontal	34	39,1	20	39,2	14	38,9	
		Cerebellar	ß	5,7	æ	5,9	2	5,6	
		Occipital	8	9,2	5	9,8	3	8,3	
		Other locations	8	9,2	4	7,8	4	11,1	
Surgical treatment of BM	0	NO	83	95,4	48	94,1	35	97,2	0.20
		Before SRS	æ	3,4	æ	5,9	0		
		Salvage after SRS	1	1,1	0	•	Ļ	2,8	
		All surgery	4	4,6	Э	5,9	1	2,8	
Hemorrhagic component before SRS	0	No	85	7,79	50	98,0	35	97,2	1.00
		Yes	2	2,3	1	2,0	1	2,8	
Hemorrhage in the field of treatment	0	No	75	86,2	45	88,2	30	83,3	0.54
		Yes	12	13,8	9	11,8	9	16,7	
Radionecrosis	0	No	74	85,1	45	88,2	29	80,6	0.37
		Yes	13	14,9	9	11,8	7	19,4	
Neurological toxicity	0	No	81	93,1	48	94,1	33	91,7	0.69
		Yes	9	6,9	£	5,9	3	8,3	
Dose regimen	0	3x11 Gy	61	6'0/	37	72,5	24	66,7	
		1x20 Gy	17	19,8	6	17,6	8	22,2	
		Other regimens	6	10,3	5	9,8	4	11,1	
Concurrent ICPi type	0	AntiPD1	65	74,7	40	78,4	25	69,4	
		AntiCTLA4	20	23,3	11	21,6	6	25,0	
		AntiPD1 + antiCTLA4	2	2,3	0		2	5,6	

Table III. Baseline characteristics of the 87 BMs included in the WDC (qualitative variables)

<u>Abbreviations</u>: BMs = Brain Metastases ; ICPi = Immune CheckPoint inhibitor ; SRS = Stereotactic Radiosurgery ; WDC = Whole Disease Course

Figures

Figure 1. Flow chart diagram



Figure 2. A, OS after first concurrent SRS according to ICPi timing. B, R-PFS after first concurrent SRS according to ICPi timing. C, G-PFS after first concurrent SRS according to ICPi timing.





<u>Abbreviations</u>: G-PFS = Global Progression-Free Survival; ICPi = Immune CheckPoint inhibitor; OS = Overall Survival; R-PFS = Regional Progression-Free Survival; SRS = Stereotactic Radiosurgery





<u>Abbreviations</u>: CR = Complete Response ; DCR = Disease Control Rate ; ICPi = Immune CheckPoint inhibitor ; L-PFS = Local Progressio-Free Survival ; PD = Progressive Disease ; PR = Partial Response ; SD = Stable Disease ; WDC = Whole Disease Course

Prognostic	GPA scori	ing criteria		Patient
factor	0	0.5	1.0	Score
Age, y	≥70	Ş		
KPS	≤70	80	90–100	•
ECM	Present		Absent	
No. of BM	~	2-4	1	•
BRAF gene	Negative/unknown	Positive		
status				
			Sum	

Melanoma GPA worksheet

Abbreviations: BM = brain metastases; ECM = extracranial metastases; GPA = Graded Prognostic Assessment; KPS = Karnofsky performance status; MS = median survival in months.

MS by GPA: 0–1.0 = 4.9, 1.5–2.0 = 8.3, 2.5–3.0 = 15.8, 3.5–4.0 = 34.1.

Supplemental table I. Melanoma molGPA (42)

Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le



SORDET Mathieu

67 pages - 3 tableaux - 3 figures - 1 illustration

Résumé : L'avenement de l'immunothérapie et de la radiothérapie stéréotaxique a révolutionné le pronostic des patients et plus particulièrement de ceux atteints de mélanome métastatique mais les modalités de leur association restent floues. Nous avons analysé rétrospectivement la série tourangelle de patients irradiés pour des métastases cérébrales de mélanome au CyberKnife afin d'évaluer l'impact d'une administration précoce d'inhibiteur de checkpoint immunitaire 1 à 6 jours après la radiothérapie stéréotaxique en comparaison au seuil habituel de concomitance de 4 semaines. Après analyse des courbes de survie, l'administration d'inhibiteur de checkpoint immunitaire 1 à 6 jours après la stéréotaxie cérébrale n'est pas associée à une amélioration de la survie globale. Cependant, l'amélioration du contrôle régional et systémique suggère un potentiel effet synergique avec une activation immunitaire globale. Une étude de plus grande ampleur avec d'autres localisations pourrait amplifier ce signal et ouvrir la voie vers des essais prospectifs.

Mots clés : Métastases cérébrales ; Mélanome ; Radiothérapie stéréotaxique ; Inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

Jury:

Président du Jury :	Professeur Gilles CALAIS
Membres du Jury :	Professeur Isabelle BARILLOT
	Professeur Mahtab SAMIMI
	Docteur Mathilde CANCEL
	Docteur Mélanie FESNEAU
	Docteur Sophie CHAPET

Date de soutenance : 25/10/2022