



Radiosensibilité des tissus sains :

Facteurs biologiques et tests de radiosensibilité



Pr. Céline BOURGIER



Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle



Risque individuel de toxicité tardive dans le cancer du sein:

Détection et prévention



Céline BOURGIER



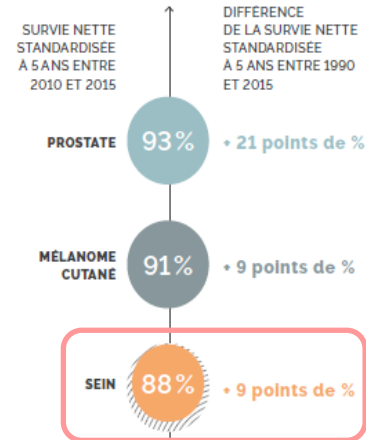
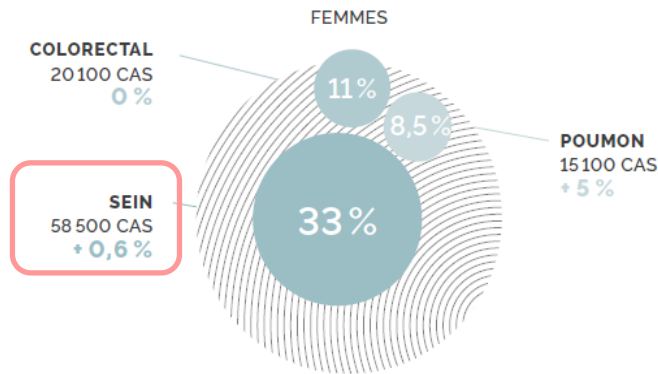
Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

Après-cancer et cancer du sein: enjeu majeur +++



Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

CANCERS LES PLUS FRÉQUENTS EN 2018



Cancer du sein : le plus fréquent chez les femmes

avec une survie significativement augmentée

Panorama des cancers en France 2021



APRES-CANCER : VRAI ENJEU +++

Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie

Radiothérapie adjuvante = 88.5% des cancers du sein en France



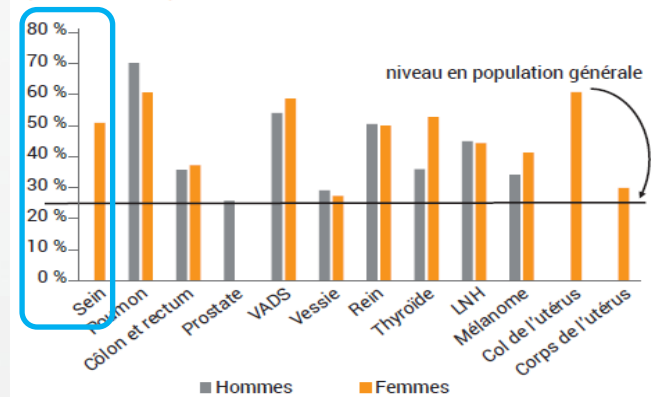
VECU DE L'APRES-CANCER PAR LES PATIENTES

- Altération de la qualité de vie à 2 et 5 ans = 50% des patientes
- Douleurs bras: 26-34%
- Difficulté à élever le bras: 17-18%

En lien avec la radiothérapie

- 34.8% des patientes déclarent avoir des démangeaisons, une peau qui pèle, peau sèche ou cartonnée, voire des problèmes de cicatrisation (20,0 % très souvent ou souvent et 14,8 % rarement)

DÉGRADATION DE LA QUALITÉ DE VIE PHYSIQUE, CINQ ANS APRÈS UN DIAGNOSTIC DE CANCER EN FONCTION DE LA LOCALISATION DU CANCER - COMPARAISON HOMMES/FEMMES (VICAN5 2016)



- **Troubles cutanés → modification de l'apparence du sein**
(changement de la taille, de forme ou de fermeté du sein)

- ✓ Fibrose mammaire sévère : 5-7%
- ✓ Sécheresse cutanée
- ✓ Télangiectasie
- ✓ Hyperpigmentation



- **Douleur mammaire**
- **Lymphœdème du membre supérieur**
- **Raideur de l'épaule**

- **Troubles cardiaques**

FIGURE 4.2.
HYPERTENSION ET PROBLÈMES CARDIAQUES SURVENUS
AU COURS DES CINQ DERNIÈRES ANNÉES PAR LOCALISATION (VICAN5 2016)



- **Troubles pulmonaires** (peu fréquents)
- **Second cancer** (risque exceptionnel)

Comment détecter le risque de survenue d'effets secondaires tardifs

et comment les prévenir?

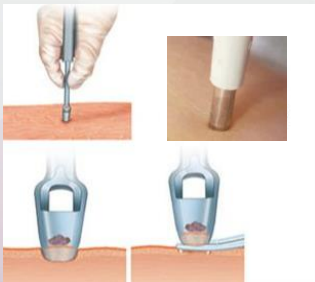
Outils de prédiction du risque individuel

Types de prélèvements

- **Sang périphérique:**
Étude des **lymphocytes**,
protéines plasmatiques,
sang en totalité

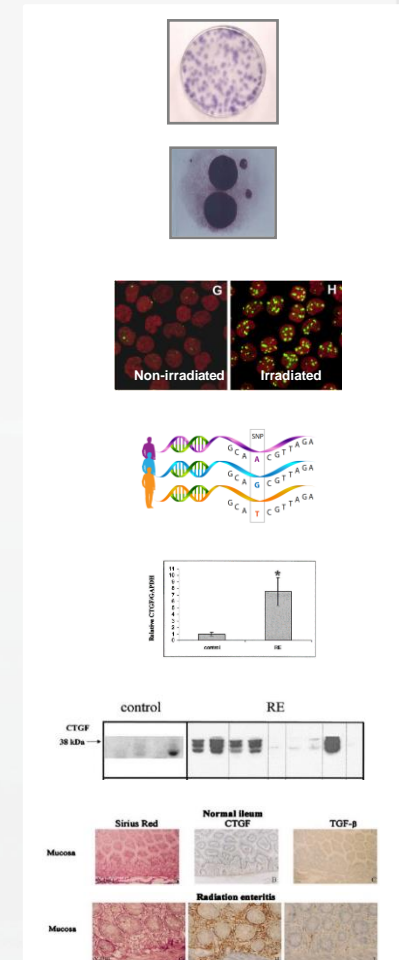


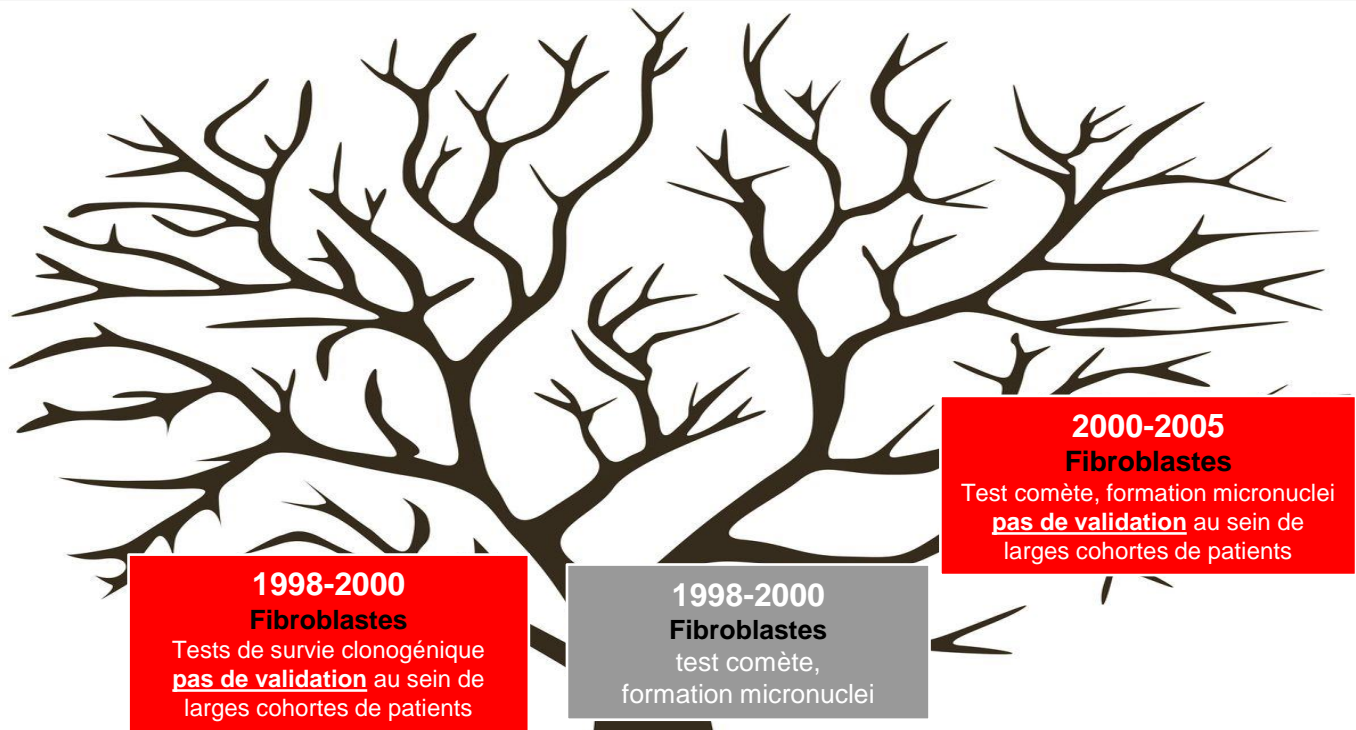
- **Biopsie cutanée:**
Étude des **FIBROBLASTES**



Variété de techniques

- **Cellulaire:**
survie clonogénique, MTT, apoptose
- **Chromosomes:**
Cytogénétique: micronuclei, G2 assay
- **ADN:**
Domage de l'ADN: test comète, γ H2AX foci
Variation: mutations géniques, single nucleotide polymorphisms (SNPs)
- **ARN:**
Expression d'ARN : Microarrays
- **Protéines/ Biomarqueurs moléculaires**
Expression protéique
Expression immuno-histochimique,
Expression plasmatique (ex: TGF β 1),
Protéomique





1998-2000
Fibroblastes
Tests de survie clonogénique
pas de validation au sein de
larges cohortes de patients

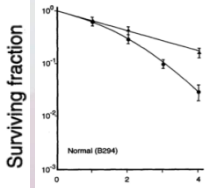
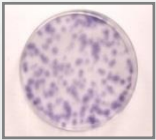
1998-2000
Fibroblastes
test comète,
formation micronuclei

2000-2005
Fibroblastes
Test comète, formation micronuclei
pas de validation au sein de
larges cohortes de patients

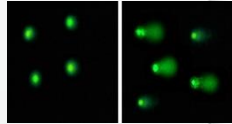
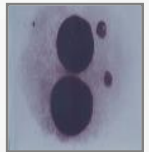
1992-94
Fibroblastes
1^{ers} tests de survie clonogénique

1975
Radiosensibilité *in vitro*
entre patients AT mutés
et non mutés (**fibroblastes**)

Burnet NG 1992;
Geara FB 1993;
Peacock J 2000;
Somaiah N, 2000



Dose (Gy)

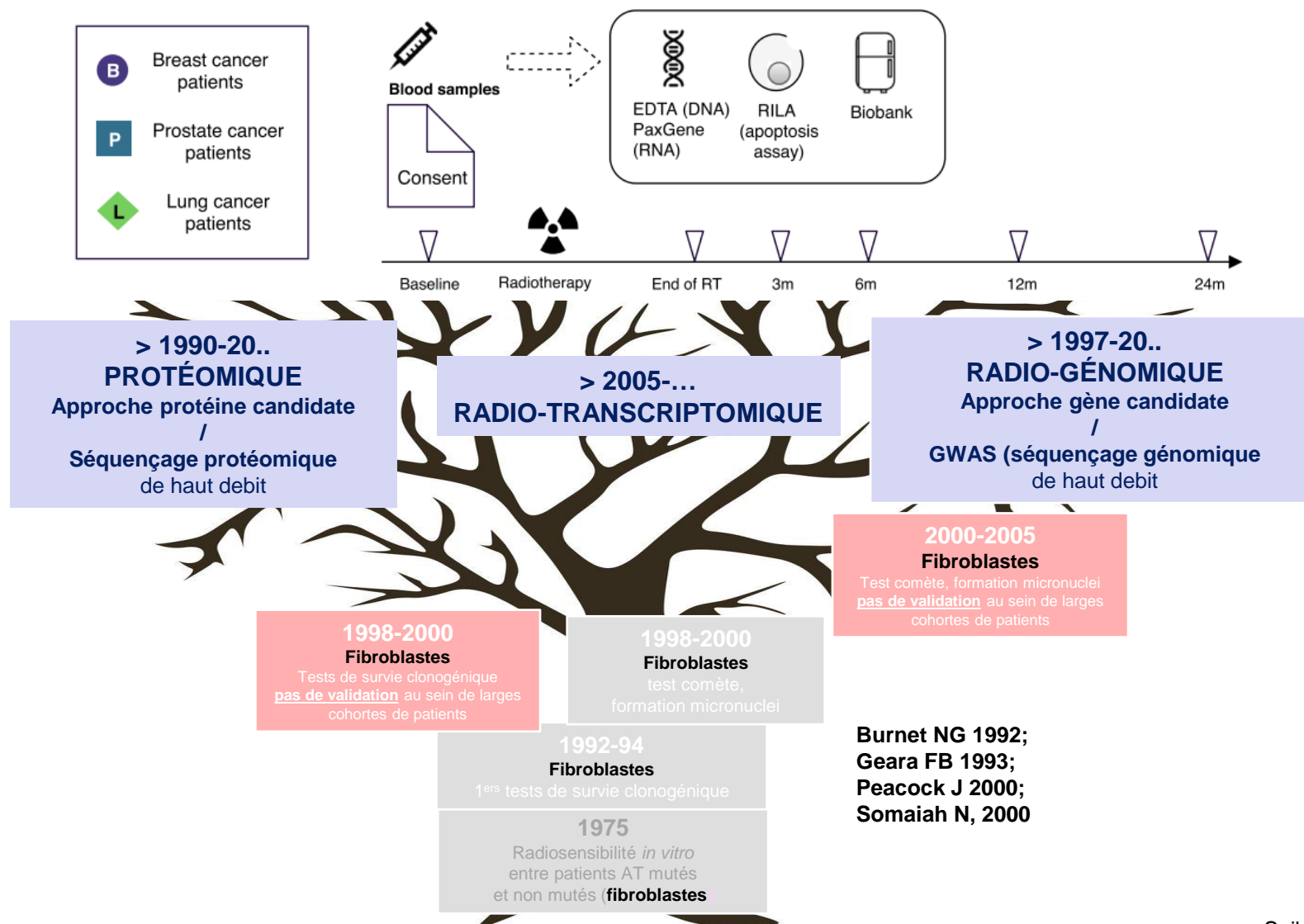


REQUIRE: A prospective multicentre cohort study of patients undergoing radiotherapy for breast, lung or prostate cancer

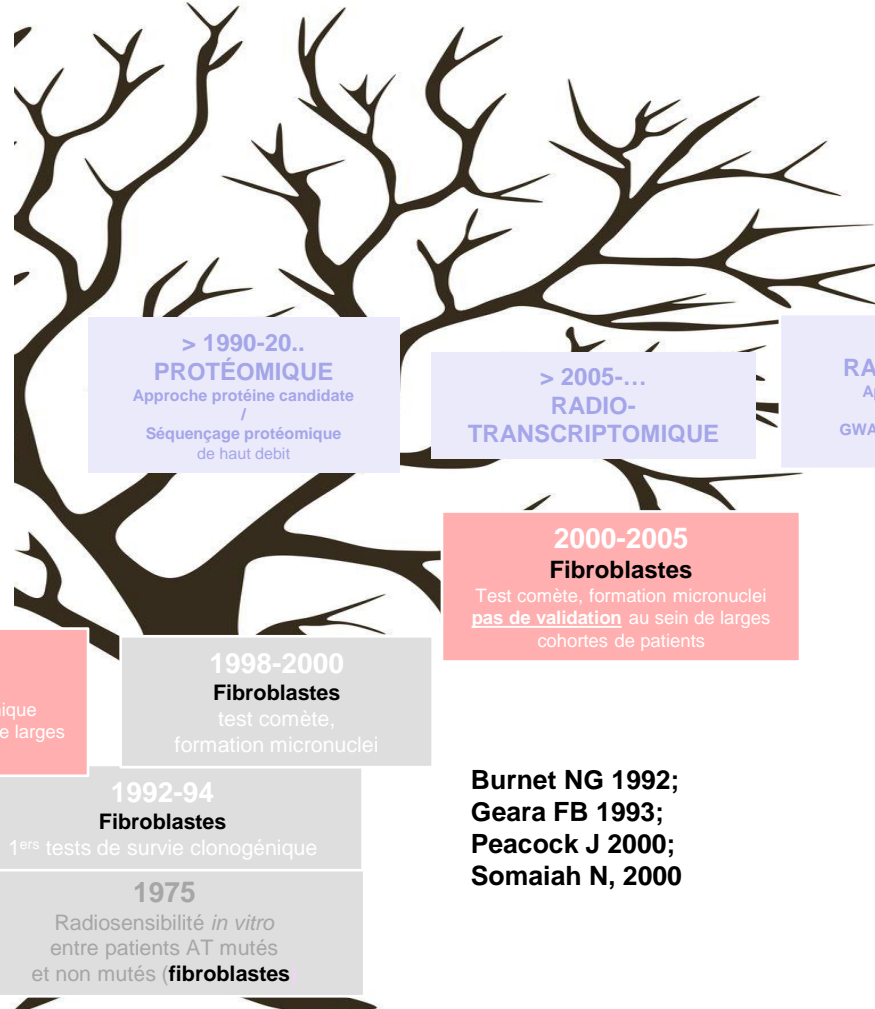
Petra Seibold ^{a,1,*}, Adam Webb ^{b,1}, Miguel E. Aguado-Barrera ^{c,d}, David Azria ^e, Celine Bourgier



Validating Predictive Models and Biomarkers of Radiotherapy Toxicity to Reduce Side-Effects and Improve Quality-of-Life in Cancer Survivors



Lymphocytes : miroir des tissus sains??



2015-2022
Lymphocytes
Apoptose radio-induite
Validation multicentrique prospective

1995-2005
Lymphocytes
1^{ers} tests



> 1990-20..
PROTÉOMIQUE
Approche protéine candidate
/
Séquençage protéomique de haut débit

> 2005-...
RADIO-TRANSCRIPTOMIQUE

> 1997-20..
RADIO-GÉNOMIQUE
Approche gène candidate
/
GWAS (séquençage génomique de haut débit)

2000-2005
Fibroblastes
Test comète, formation micronuclei
pas de validation au sein de larges cohortes de patients

1998-2000
Fibroblastes
Tests de survie clonogénique
pas de validation au sein de larges cohortes de patients

1998-2000
Fibroblastes
test comète, formation micronuclei

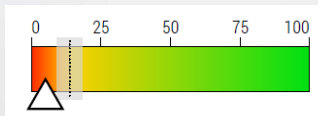
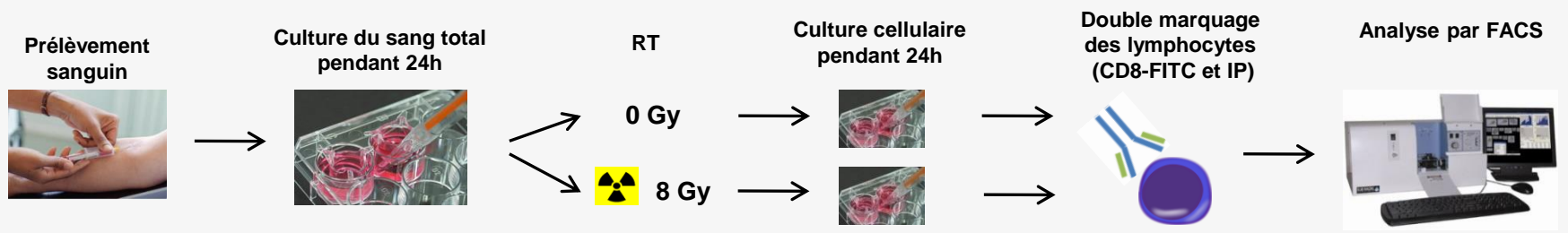
1992-94
Fibroblastes
1^{ers} tests de survie clonogénique

1975
Radiosensibilité *in vitro* entre patients AT mutés et non mutés (**fibroblastes**)

Burnet NG 1992;
Geara FB 1993;
Peacock J 2000;
Somaiah N, 2000

Radiation-induced lymphocyte apoptosis assay (RILA)

Test d'apoptose lymphocytaire



RILA NovaGray® : 8,1%
 [CI 6,3%-9,9%]

Risque élevé

Le risque d'apparition de fibrose mammaire à 36 mois suite à la radiothérapie est élevé



RILA NovaGray® : 51,4%
 [CI 49,6% - 53,2%]

Risque Faible

Le risque d'apparition de fibrose mammaire à 36 mois suite à la radiothérapie est **faible**

Radiothérapie mammaire normofractionnée

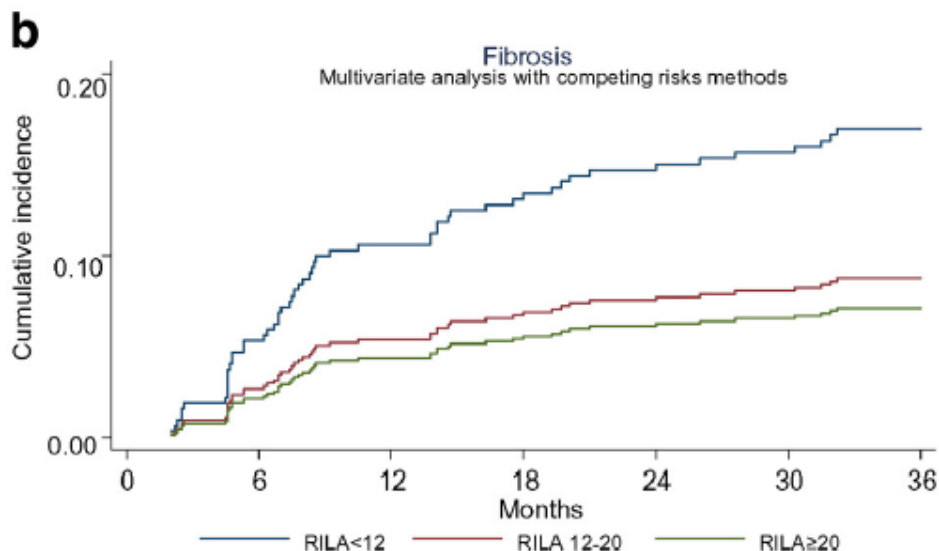
10 institutions – période d'inclusion: (janvier 2007 – juillet 2011)

502 patientes incluses (cancer du sein pT1-2N0, chirurgie conservatrice)

Prélèvement sanguin et analyse du **RILA avant début de la radiothérapie**

Résultats RILA non transmis aux patientes/ médecins investigateurs

Objectif principal de l'étude: rôle prédictif du RILA dans la survenue de la fibrose mammaire radio-induite grade ≥ 2



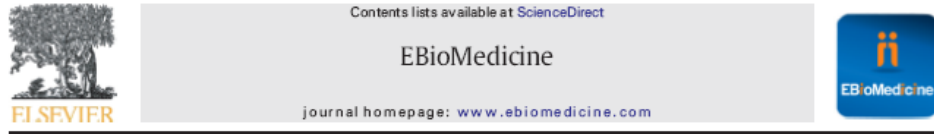
Number and cumulative incidence of first event according to RILA.

	Total number of events	3-year cumulative incidence of grade ≥ 2 breast fibrosis	p value	3-year cumulative incidence of relapse	p value
RILA					
<12	41	19.3	0.005	4.2	0.764
12-20	17	8.7		2.2	
≥ 20	16	7.5		2.0	

Event = first event of complication (grade ≥ 2 breast fibrosis) or relapse. RILA = radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis.

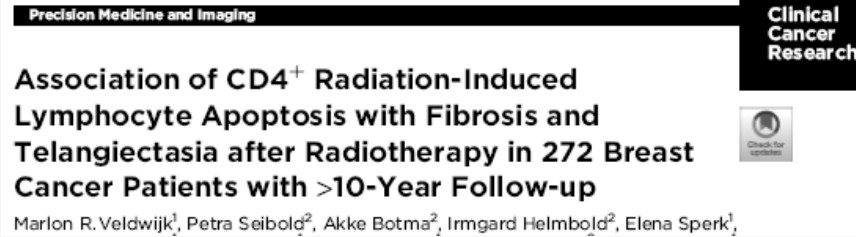
	RILA $\geq 20\%$	RILA <12%
Sensibilité	80%	56%
Spécificité	34%	67%
Valeur prédictive positive		22%
Valeur prédictive négative	91%	

Fibrose/ télangiectasie



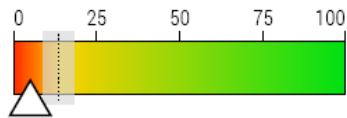
Radiation-induced CD8 T-lymphocyte Apoptosis as a Predictor of Breast Fibrosis After Radiotherapy: Results of the Prospective Multicenter French Trial[☆]

David Azria^{a*}, Olivier Riou^a, Florence Castan^a, Tan Dat Nguyen^b, Karine Peignaux^c, Claire Lemanski^a,



Association of CD4⁺ Radiation-Induced Lymphocyte Apoptosis with Fibrosis and Telangiectasia after Radiotherapy in 272 Breast Cancer Patients with >10-Year Follow-up

Marlon R. Veldwijk¹, Petra Seibold², Akke Botma², Irmgard Helmbold², Elena Sperk¹,



RILA NovaGray® : 8,1%
[CI 6,3%-9,9%]

Risque élevé

Le risque d'apparition de fibrose mammaire à 36 mois suite à la radiothérapie est élevé

Sarcome radio-induit



RILA blood biomarker as a predictor of radiation-induced sarcoma in a matched cohort study[☆]

C. Mirjolet^a, J.L. Merlin^b, G. Truc^a, G. Noël^d, J. Thariat^{e,f}, J. Domont^e, P. Sargos^h, S. Renard-Oldriniⁱ,

Our team:

Ozsahin IJROBP 1997
Azria Br J Cancer 2004
Ozsahin CCR 2005
Azria CCR 2008
Azria Lancet Oncol 2010

Others:

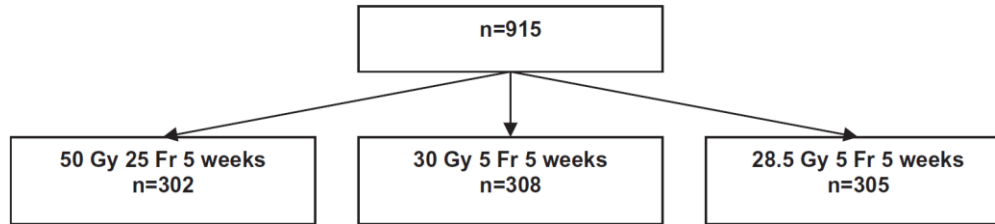
Schnarr IJROBP 2009
Bordon IJRB 2011
Foro IJROBP 2014
Vandevoorde IJRB 2016

Others:

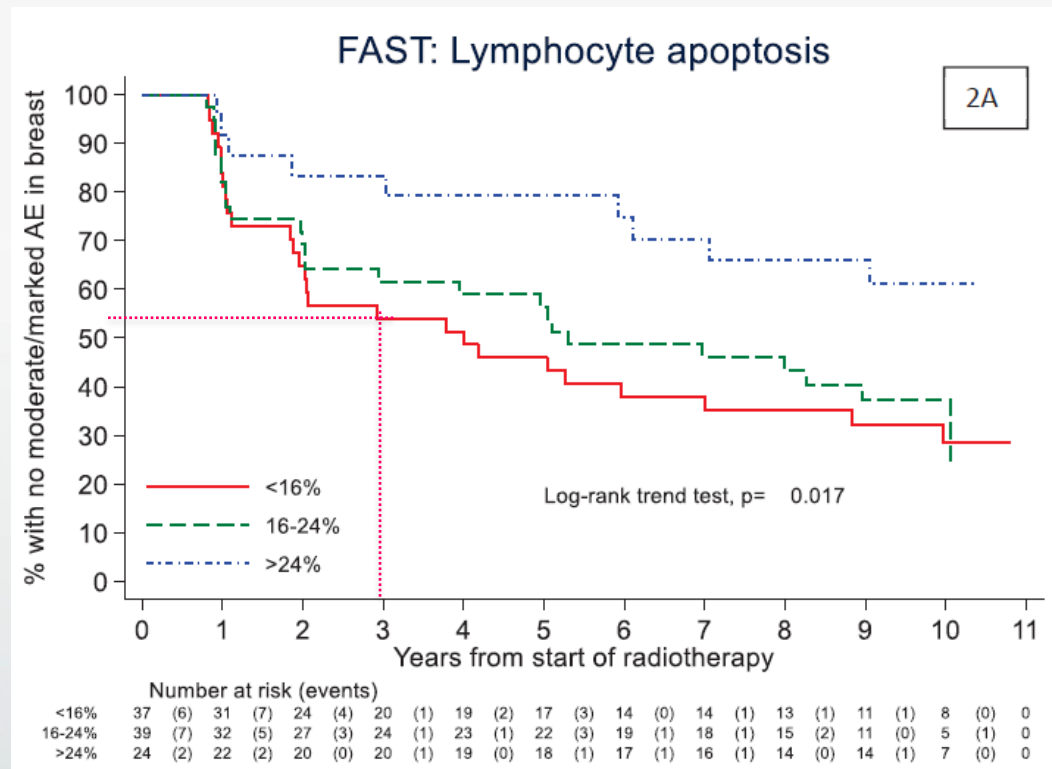
Mirjolet Ebiomed 2019

Number randomised

Allocated fractionation schedule



Any grade ≥ 2 clinical adverse events (breast shrinkage, induration, telangiectasia, breast oedema)



Outil de prédiction du risque individuel: simple d'utilisation

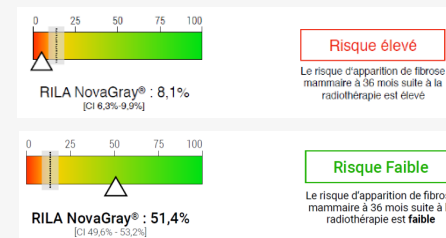
Simple
prélèvement
sanguin



Résultats
<1 semaine



Ne retarde pas
le début de la
radiothérapie



Niveau de preuve scientifique: élevé

Level of evidence of individual radiosensitivity tests according to REporting recommendations for tumour MARKer (REMARK) prognostic studies [8].

Test	Sample	Level of evidence	References
SNPs <i>rs17599026</i> and <i>rs7720298</i> in prostate cancer	Blood sample	I (meta-analysis)	[32]
RILA	Blood sample	I (multicentre prospective analysis)	[29–31]
Tests on fibroblasts	Skin biopsy	IV (observational studies)	[26]

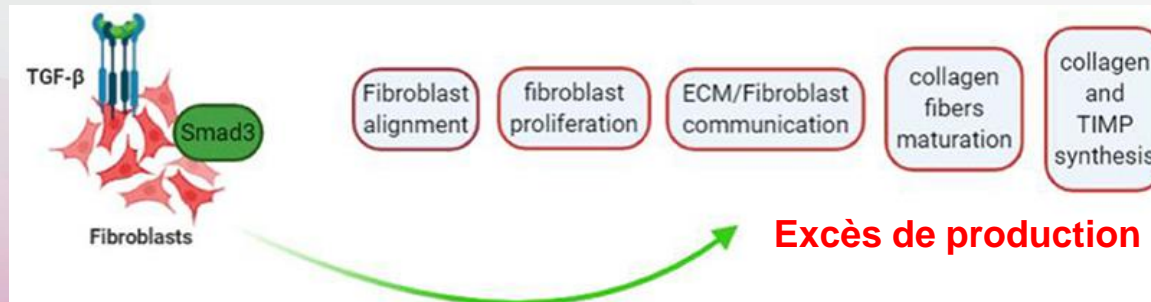
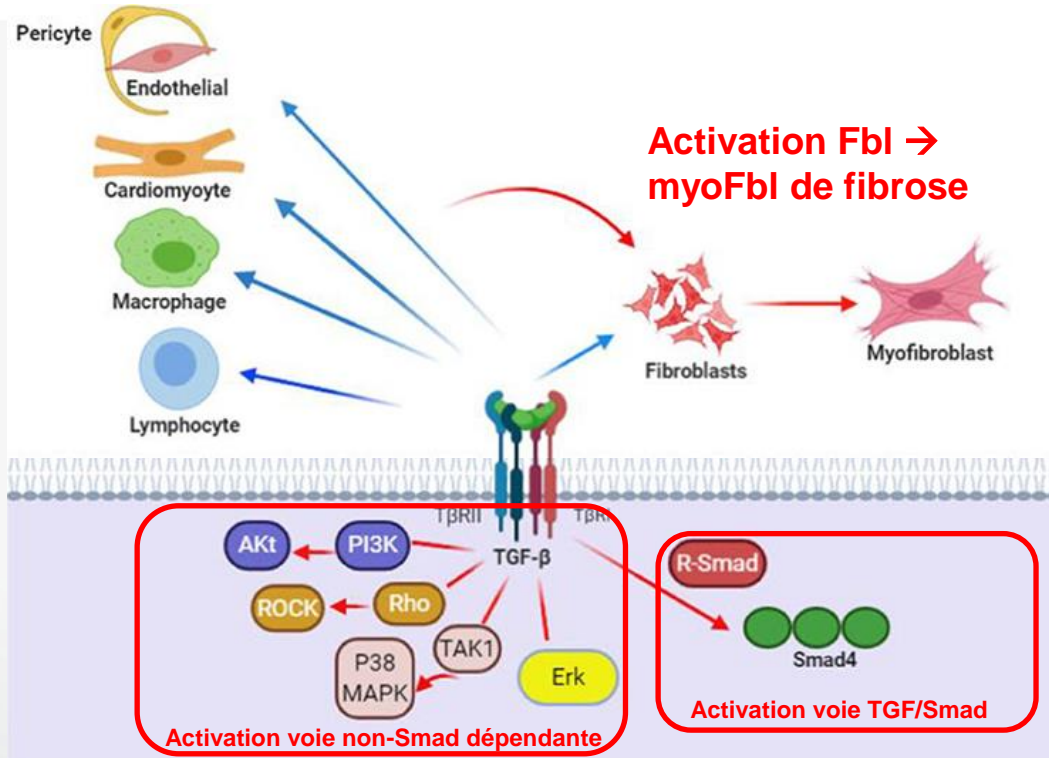
SNP: single nucleotide polymorphism; RILA: radiation-induced lymphocyte apoptosis.

Comment détecter le risque de survenue d'effets secondaires tardifs et comment les prévenir?

Est-il possible de traiter une fibrose radio-induite?

FIBROSE RADIO-INDUITE

Acteurs cellulaires et voies de signalisation

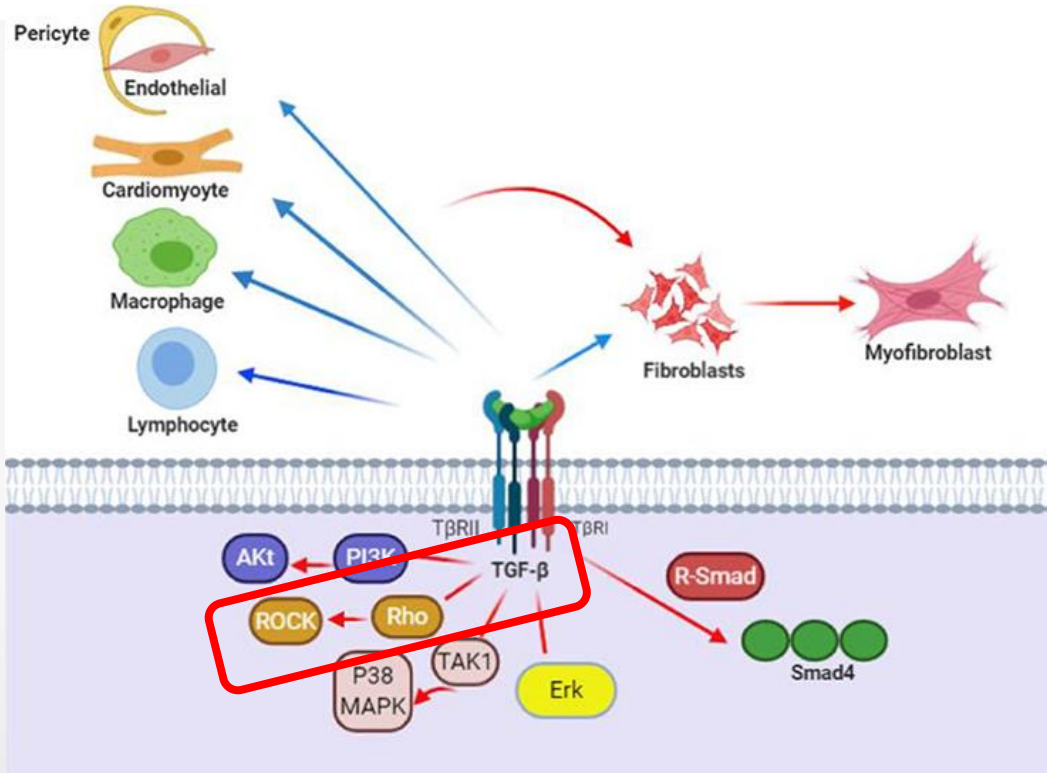


Excès de production de MEC

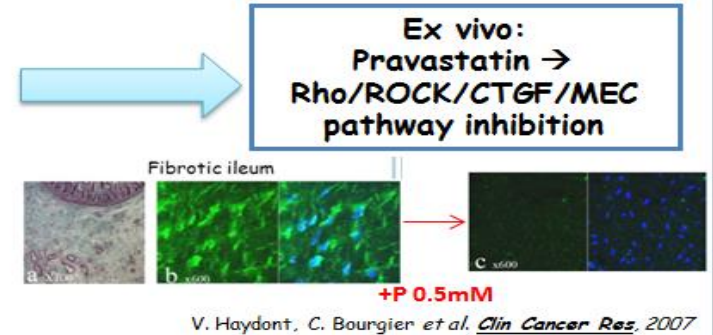
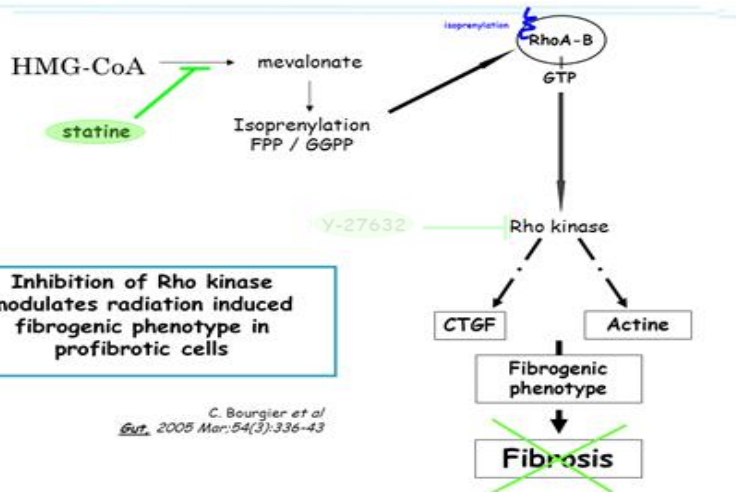
Voie Rho/ROCK: de la biologie à la recherche clinique...



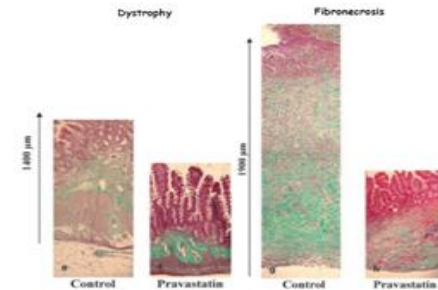
Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle



Voie Rho/ ROCK +++



In vivo: Pravastatin → fibrosis reversion



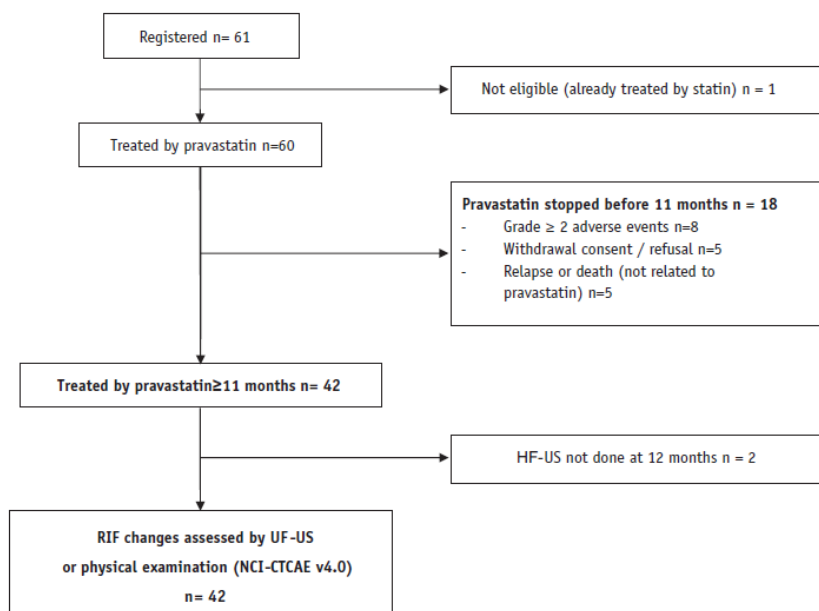
V. Haydont, C. Bourgier et al. Clin Cancer Res, 2007

**Phase II clinical trial
(PHRC 2010; PI: C. Bourgier)**

**Curative Efficacy of Pravastatin
in patients presented delayed
cutaneous and subcutaneous RIF**

Pravastatin Reverses Established Radiation-Induced Cutaneous and Subcutaneous Fibrosis in Patients With Head and Neck Cancer: Results of the Biology-Driven Phase 2 Clinical Trial Pravacur

Celine Bourgier, MD, PhD,^{*,†} Anne Auperin,[‡] Sofia Rivera, MD, PhD,[§]



	Baseline	12 months
Épaisseur de la fibrose <i>mm</i> (mean (std)) (n=40)	4.04 (4.50)	2.24 (1.07)

Objectif principal

Réduction de l'épaisseur de la fibrose (>30% à 12 mois) observée chez 15 patients

Modifications de la sévérité de la fibrose

(évaluation à 12Mo vs baseline)

Diminution de la sévérité (-1 point d'écart /grade) 45% (n=19)

Diminution de la sévérité (-2 point d'écart /grade) 5% (n=2)

Efficacité de la pravastatine :

diminution de la sévérité de la fibrose 50% (n=21)



Institut régional du **Cancer**
Montpellier | Val d'Aurelle

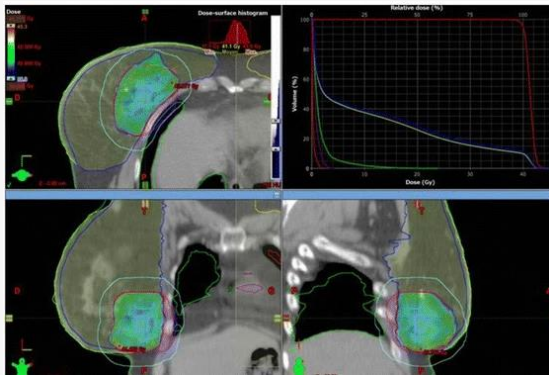
QUELLES APPLICATIONS CLINIQUES ?

High TCP (risque de récurrence: FAIBLE)

→ High NTCP (risque de toxicité radio-induite: ÉLEVÉ)

Diminution des volumes d'irradiation

Irradiation partielle accélérée du sein



Vicini et al Lancet 2019

Meattini et al JCO 2020

Orecchia et al Lancet Oncol 2021



Stratégie anti-fibrosante à visée préventive

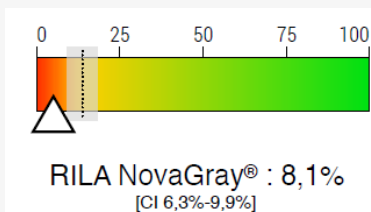
Preventive treatment	Normal tissue	Patients population	Anti-fibrotic efficacy	Tolerance	Level of evidence
<u>Pentoxifyllin and vitamin E (Magnusson 2009)</u>	Shoulder abduction	All patients (no high-risk RIF identification)	++	Discontinuations (n=4) Dose reduction (n=3) Adverse events: 35/42 AE (experimental arm) vs 12/41 (control arm)	II, 2
<u>Pentoxifyllin and vitamin E (Jacobson 2013)</u>	Breast RIF	All patients (no high-risk RIF identification)	No	Discontinuation (16%) Discomfort (38%)	II, 2
<u>Ambroxol (Xia 2010)</u>	Radio-induced pneumonitis	All patients (no high-risk RIF identification)	++	Not reported	II, 2
<u>ACE inhibitors (Wedlake 2012)</u>	Gastrointestinal toxicities	All patients (no high-risk RIF identification)	+	Not reported	II, 2
<u>Amifostine (Koukourakis 2009)</u>	Breast RIF	All patients (no high-risk RIF identification)	No	Discontinuation (13%)	II, 3

- Tolérance moyenne
- Efficacité anti-fibrosante à visée préventive/ effets secondaires tardifs après RT mammaire:
 - ✓ mobilité épaule: oui
 - ✓ Fibrose mammaire: non
- Nécessité de développer une approche personnalisée et efficace ++++

High TCP (risque de récidence: FAIBLE)

→ **High NTCP** (risque de toxicité radio-induite: ÉLEVÉ)

- Stratégie anti-fibrosante à visée préventive et personnalisée:



Risque élevé

Le risque d'apparition de fibrose mammaire à 36 mois suite à la radiothérapie est élevé



Identification des patientes
à haut risque de fibrose mammaire

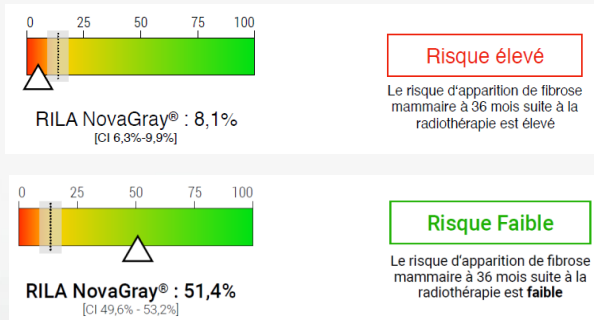
Traitement anti-fibrosant à
visée préventive

Essai PRAVAPREV-01

NCT04385433

Outils de prédiction du risque individuel

- RILA**



- Études prospectives en cours:
REQUIRE cohort study
(<https://require.eu>)



Prévention de la fibrose mammaire

- Approche TECHNOLOGIQUE:
Irradiation partielle accélérée du sein
Protonthérapie?
- Approche PHARMACOLOGIQUE
anti-fibrosante
 - Essais non concluants jusqu'à présent
 - Étude en cours:

Essai PRAVAPREV-01

Essai randomisé de phase 3
en cours

Au sein d'une population
identifiée à haut risque de
fibrose mammaire