Vers une personnalisation de la Radiothérapie Oncologique

Application aux cancers du sein

David Azria, Montpellier

UNICANCER

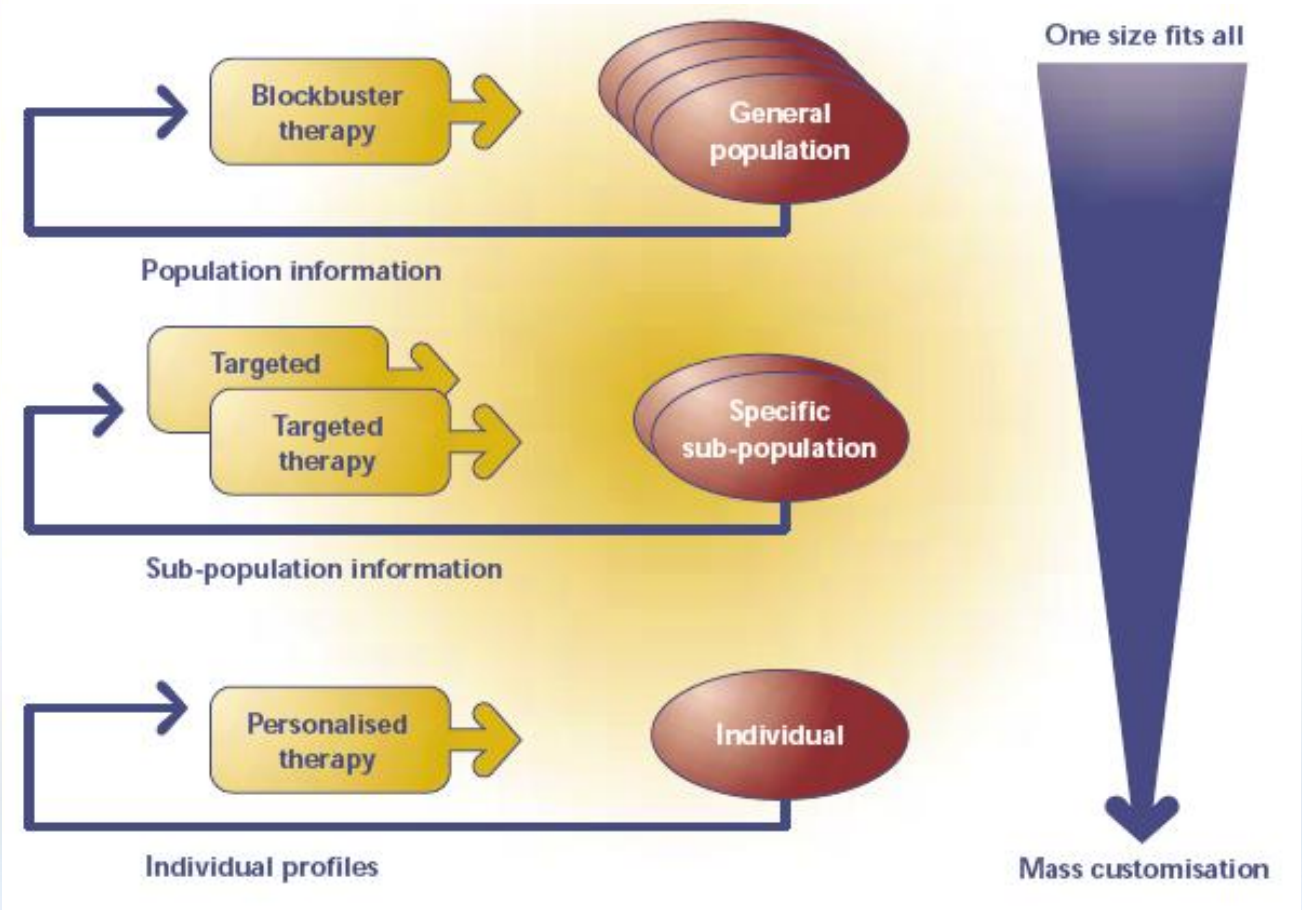
CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Conflits d'intérêt

- **Board experts scientifiques**
  - Janssen (cancer prostate résistant castration)
  - Roche (HER2)
  - Sanofi (cancer prostate résistant castration)
  - Novartis (Voie mTOR)

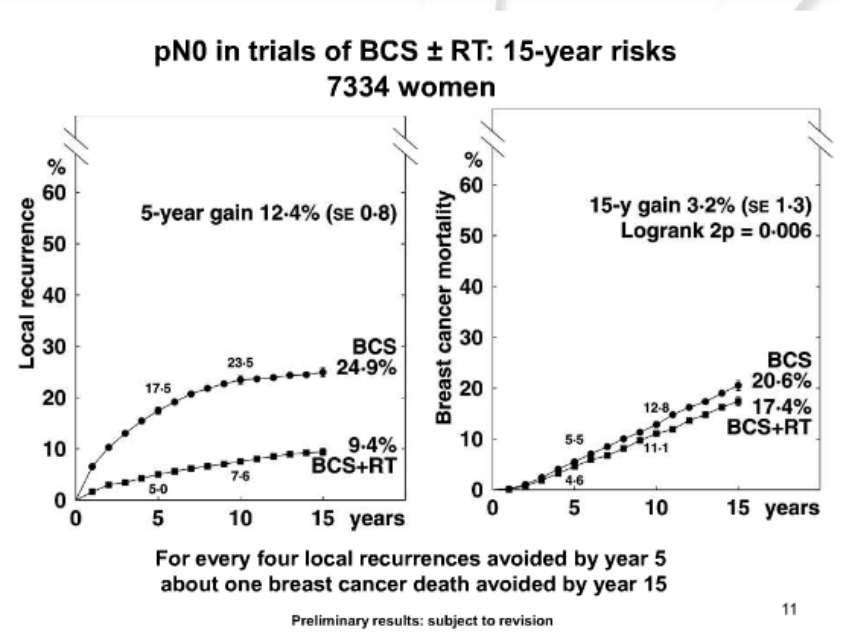
- **Participations symposia**
  - Janssen
  - Roche

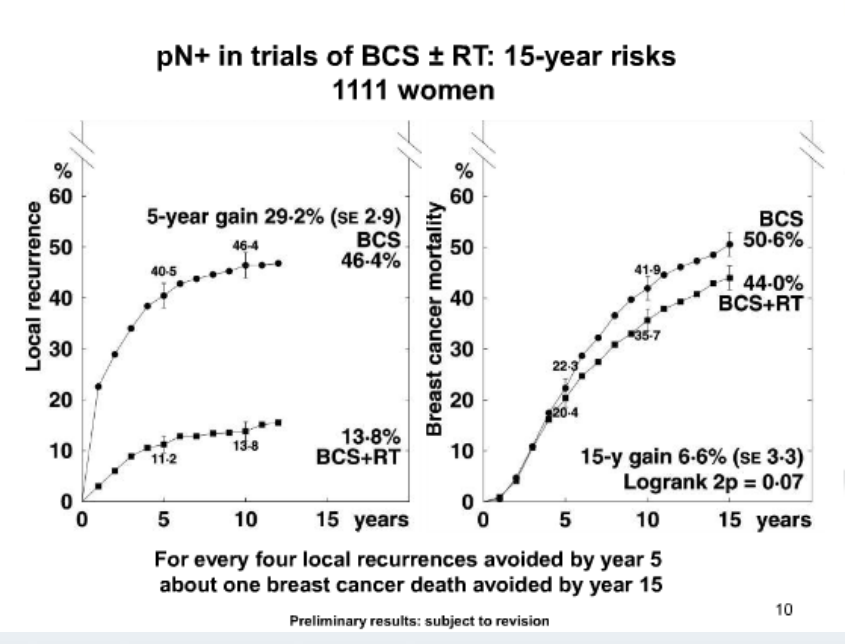
Personnalisation ?



Indication ou pas de radiothérapie

Traitement conservateur



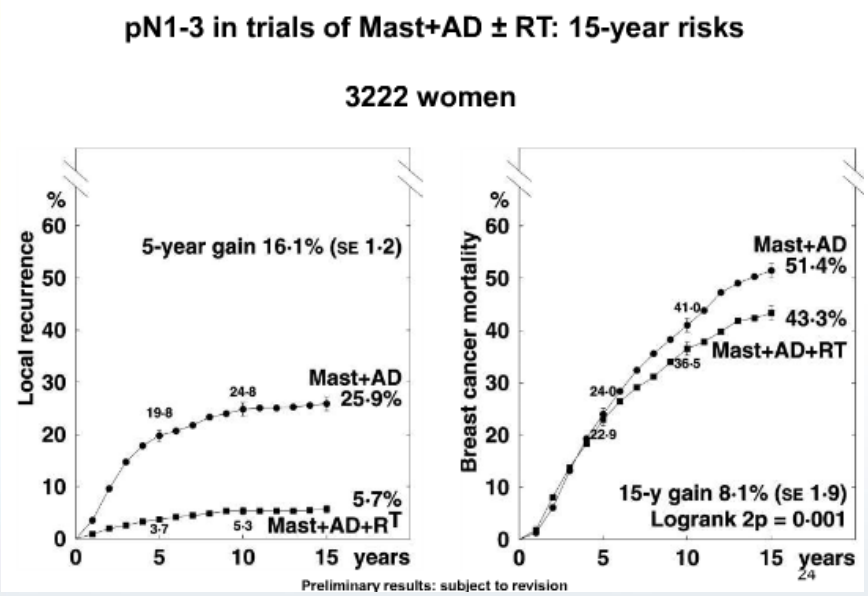


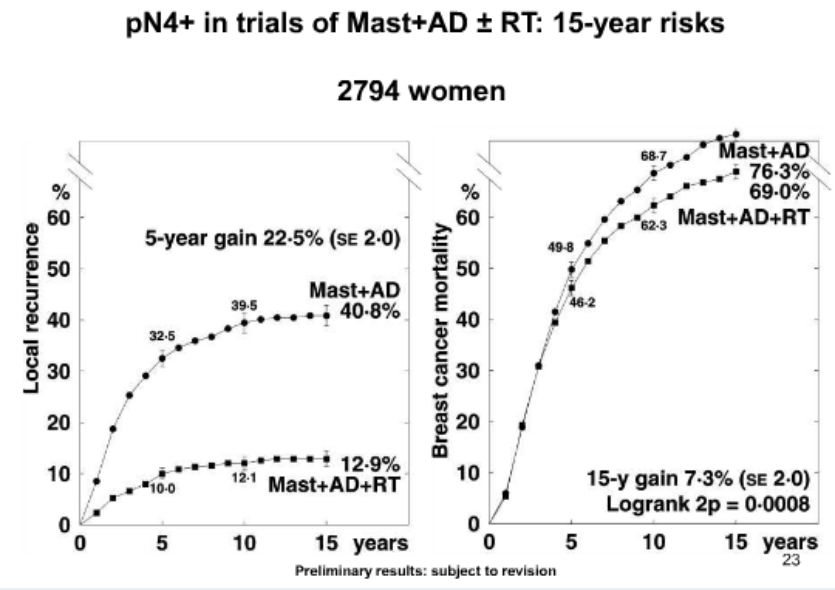
EBCTCG, Lancet, 2011, 378:1707-16

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Après mastectomie





EBCTCG, Lancet, 2011, 378:1707-16

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

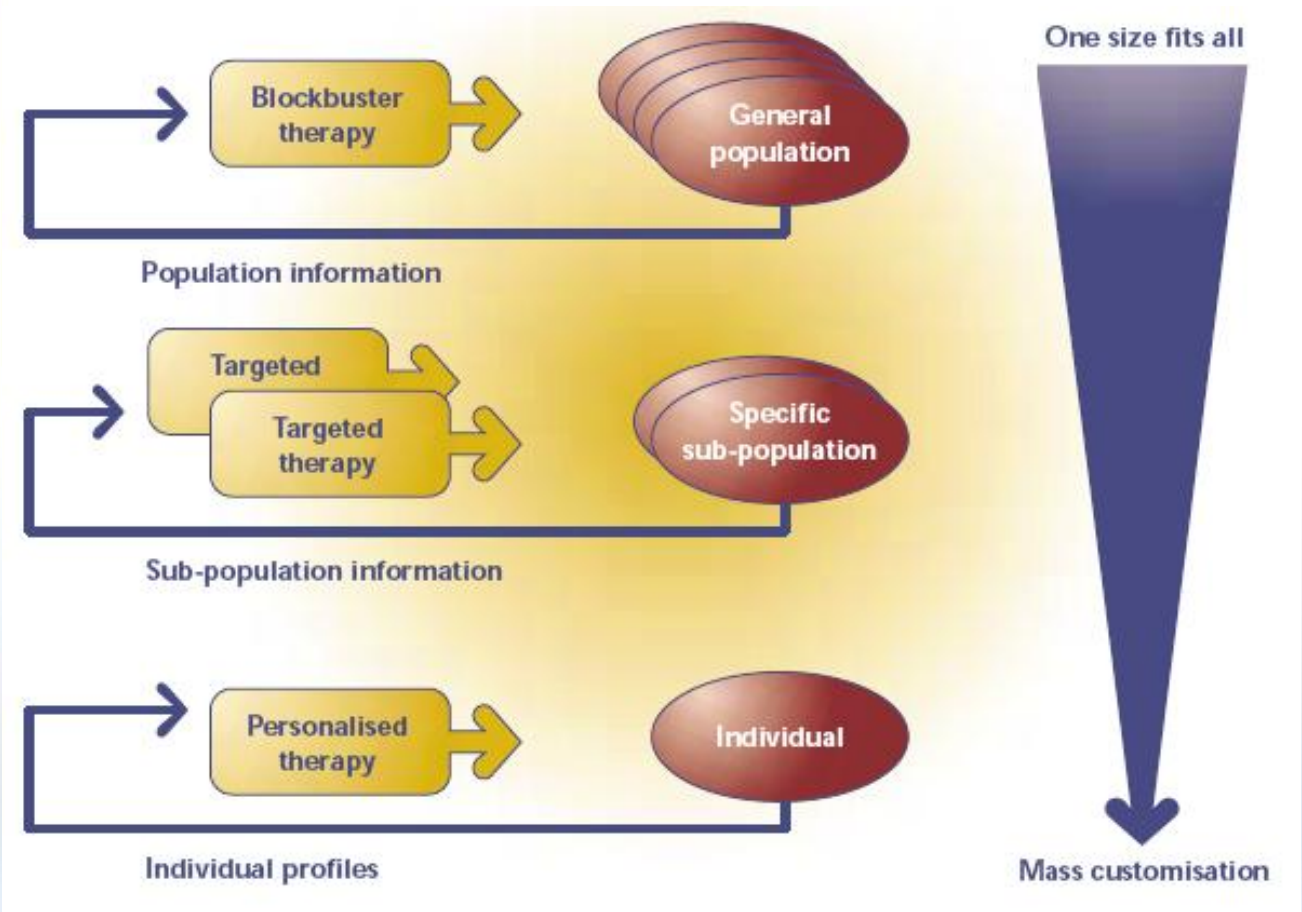
Je peux m'arrêter là….

- Et conclure
  - Toute patiente doit être irradiée après chirurgie
    - Discuter les postmastectomies N-

UNICANCER

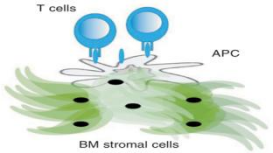
CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Personnalisation ?

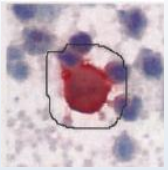


Si oui, individualiser les modalités

Quels paramètres à considérer ?



Microenvironnement



Circulating/
disseminated
Tumor cells

Tumeur

Taille, ganglions

Histologie

RH, HER2

Index de prolifération

Cellules souches

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

La biologie différentielle

Les triple négatifs

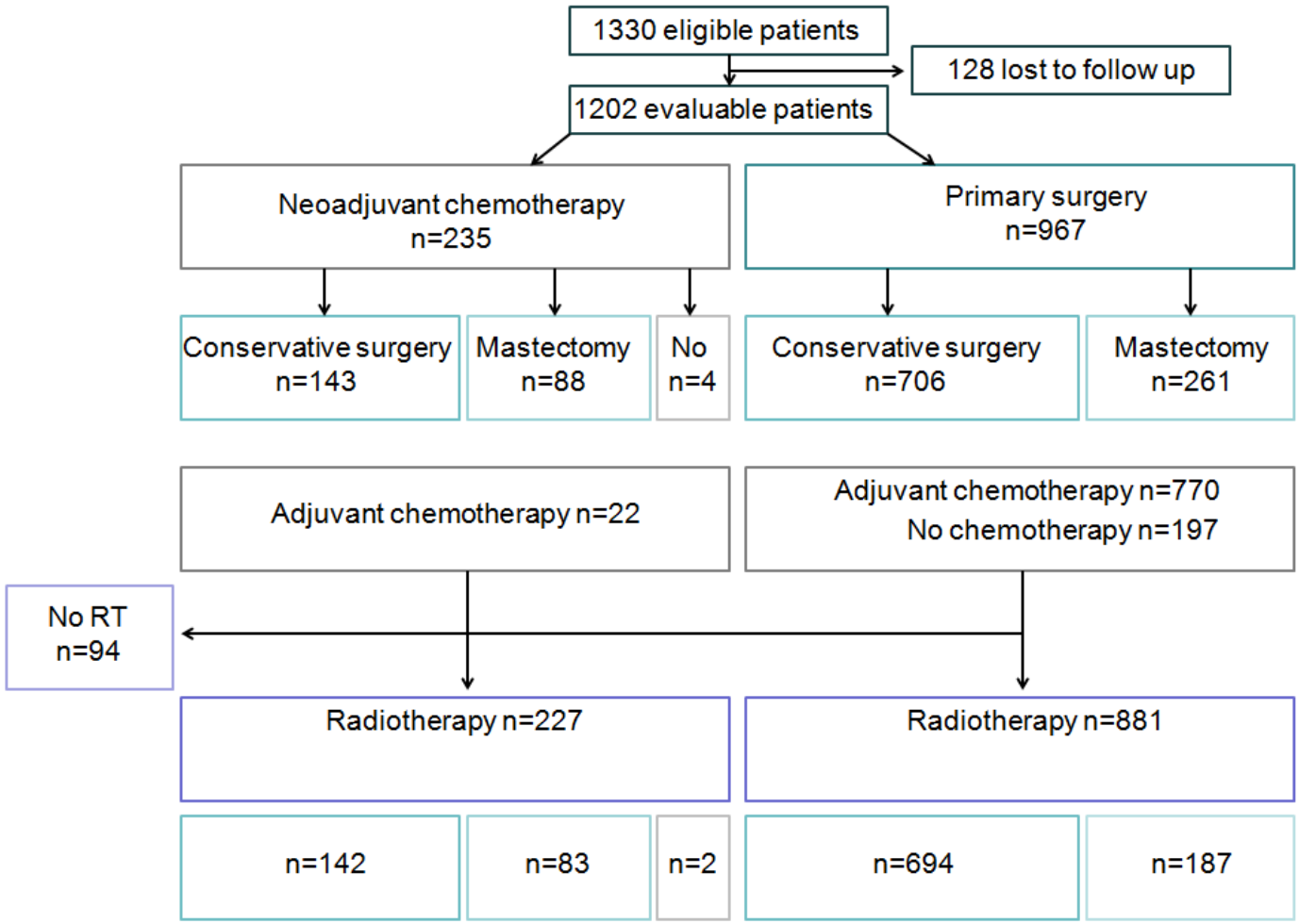
Which factors predict for local recurrence? A study of the CORS group

A Zaccariotto et al., ASTRO 2012, Boston

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Population



UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Analyse Multifactorielle

- **Statut pN** pN i+ or micro RR= 1.6 [1.3; 1.9]
  pN1 RR= 2.4 [1.7; 3.8]
  pN2 RR= 3.8 [2.4; 6.7]
  pN3 RR= 5.9 [2.7; 12.7]
- **Temps de traitement** (≥ 55 days)
  - **RR= 3 [1.5; 5.8]**
- **Maladie clinique initiale rapidement progressive**
  - **RR= 2.6 [1.3; 5.1]**

Donc…

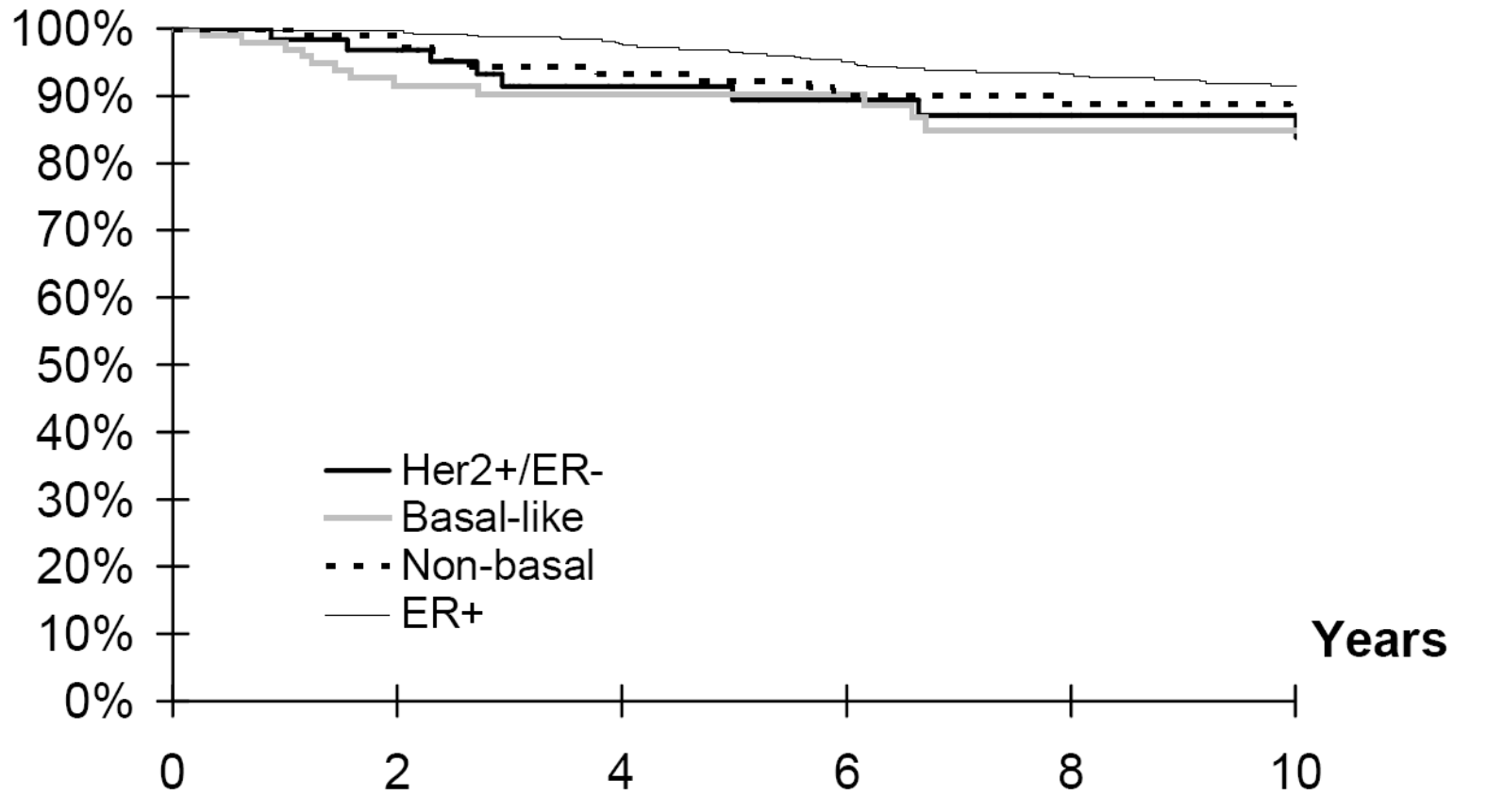
- Tx de récidives environ 6%
  - Pas supérieur aux autres types
- Facteurs influençant le contrôle local identiques aux autres types tumoraux

Outils moléculaires en RT
Tissue Micro Array

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

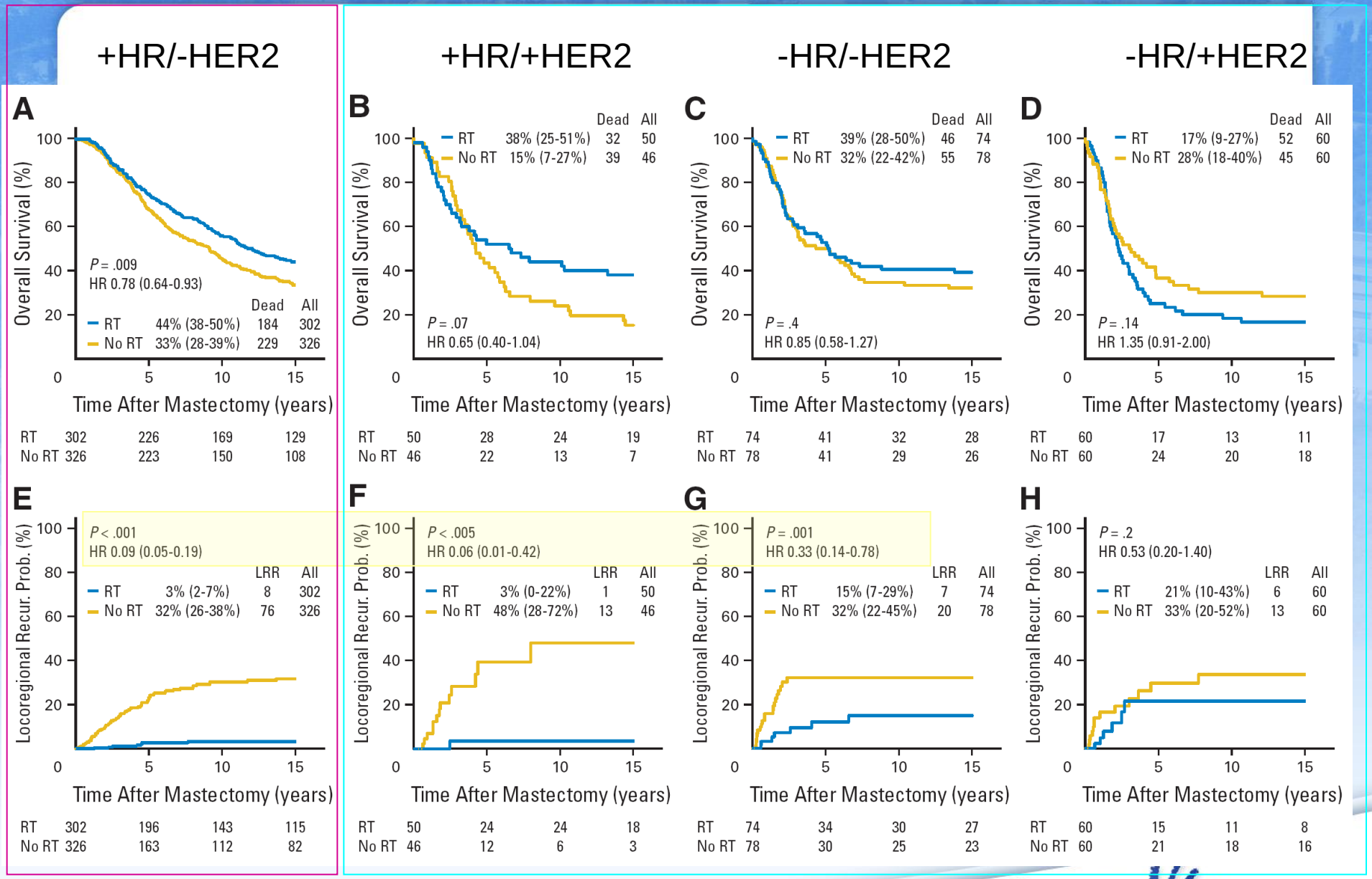
TMA: série de l'IGR



Bourgier et al., soumis

UNICANCER

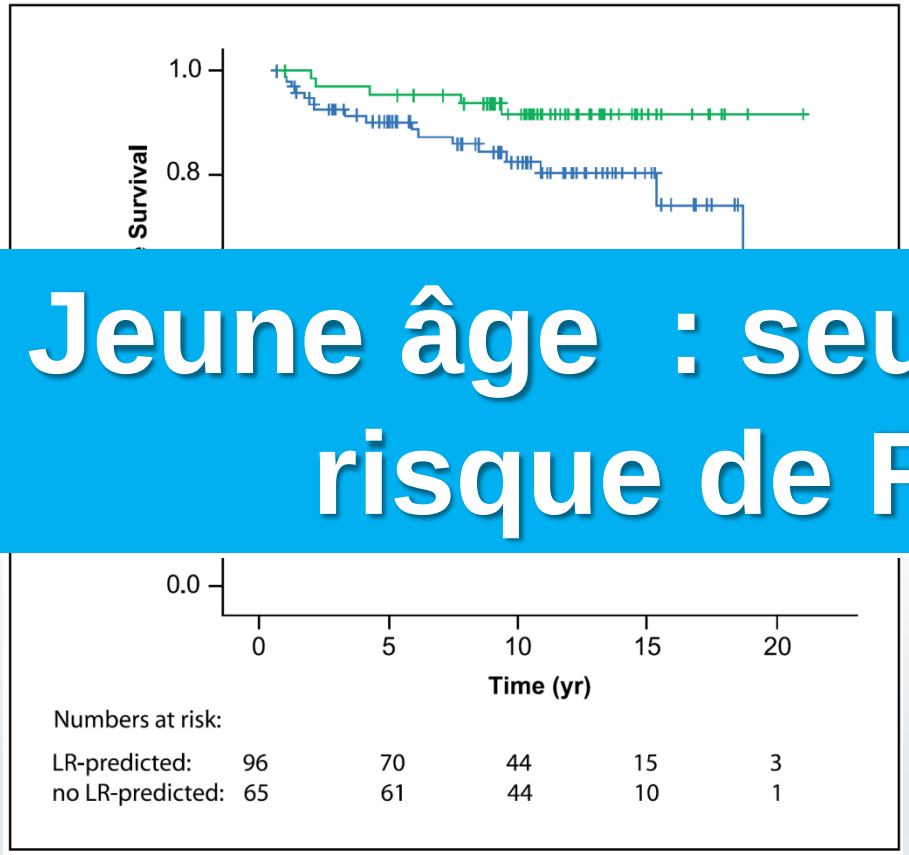
CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer



Classification TMA inadéquate+++

Kyndi JCO 2008

Intrinseque genes



Jeune âge : seul facteur de risque de RL !!!!!

Kreike CCR 2009

Etude de validation avec I. Curie: patiente jeune

Pas de signature évidente de prédiction de RL

Gènes de prolifération associés à la RL que chez les TN

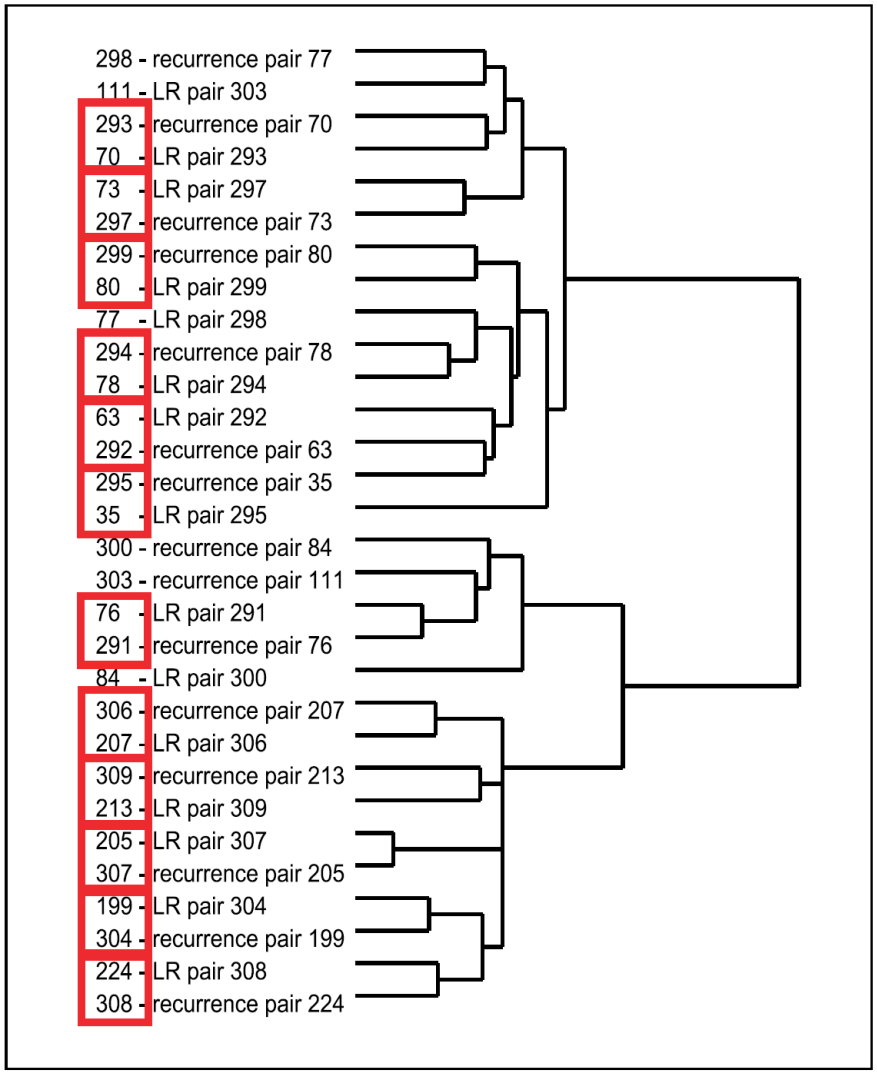


Fig. 3. Hierarchical clustering of 15 paired tumors. Coclustering of primary tumor and its recurrence is indicated with red boxes.

Sur 15 paires : RL/tumeurs primitives

Profil d'une RL est plus proche de la tumeur primitive que d'une autre RL !!

Même après une RT de 50 Gy…

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

1 à 3 N+ post mastectomie

Trial	Pts	N	LR (%)		DFS (%)		OS (%)	
			RT+	RT-	RT+	RT-	RT+	RT-
Danish 82b, 1997 Mean nodes: 7 10 y (F-Up), CMF	135	N0	3	17	74	62	82	70
	1061	1-3 N+	7	30	54	39	62	54
	510	≥ 4 N+	14	42	27	14	32	20
Danish 82c, 1999 Mean nodes: 7 10 y (F-Up), TAM	132	N0	6	23	43	40	56	55
	794	1-3 N+	6	31	44	31	55	44
	448	≥ 4 N+	11	46	18	6	24	17
British Col., 2005 Mean nodes: 10 20 y (F-Up), CMF	183	1-3 N+	9	20	49	38	61	53
	112	≥ 4 N+	17	41	27	15	30	16

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Génomique et post mastectomie p1-3 N+

Table 5. Cox Proportional Hazards Model in All Patients (N = 94)

Variable	Hazard Ratio	95% CI	*P*
Analysis without prediction model			
Estrogen receptor			
Positive	1.0		
Negative	2.5	1.1 to 5.7	.035
Lymph nodes			
Negative, No.	1.0		
1-3	1.8	0.5 to 6.3	.39
≥ 4	10.5	2.7 to 41	.0007
Analysis with prediction model (34 genes)			
Estrogen receptor			
Positive	1.0		
Negative	3.4	1.1 to 11	.04
Lymph nodes			
Negative, No.	1.0		
1-3	0.8	0.2 to 3.1	.75
≥ 4	2.3	0.4 to 13.2	.33
Predictive index			
> 0.8	1.0		
≤ 0.8	22	6.0 to 81	< .0001

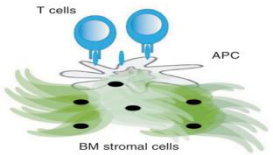
34 genes: proliferation, cell death, cell cycle, DNA replication and repair, immune response

Cheng, JCO, 2006

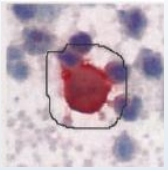
UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Quels paramètres à considérer ?



Microenvironnement



Circulating/
disseminated
Tumor cells

Tumeur

Taille, ganglions

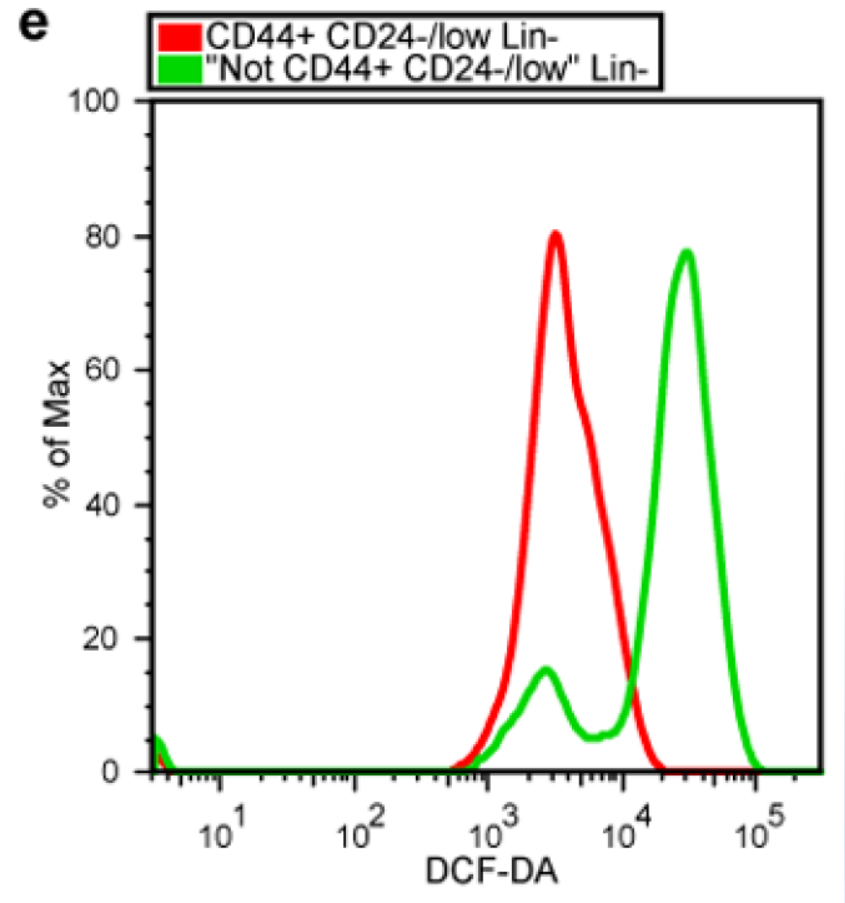
Histologie

RH, HER2

Index de prolifération

Cellules souches

Les cellules souches et cancer du sein

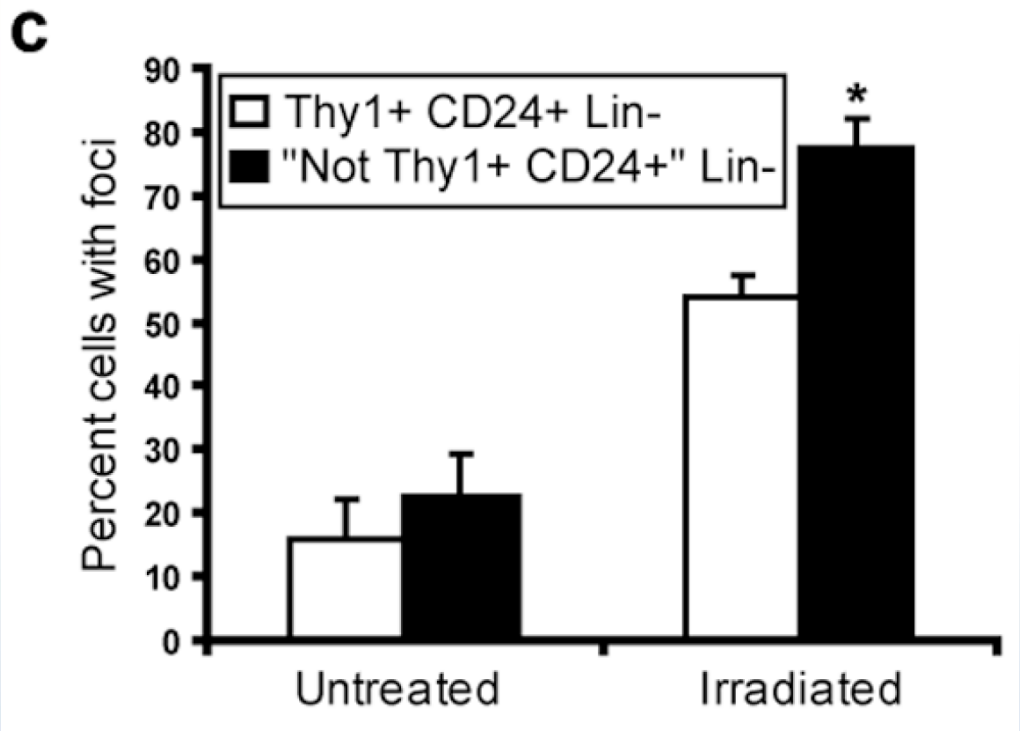


Présentent un taux de radicaux oxygénés plus faible

Et un taux élevé de scavenger de radicaux libres

Diehn, Nature, 2009

Les cellules souches et cancer du sein

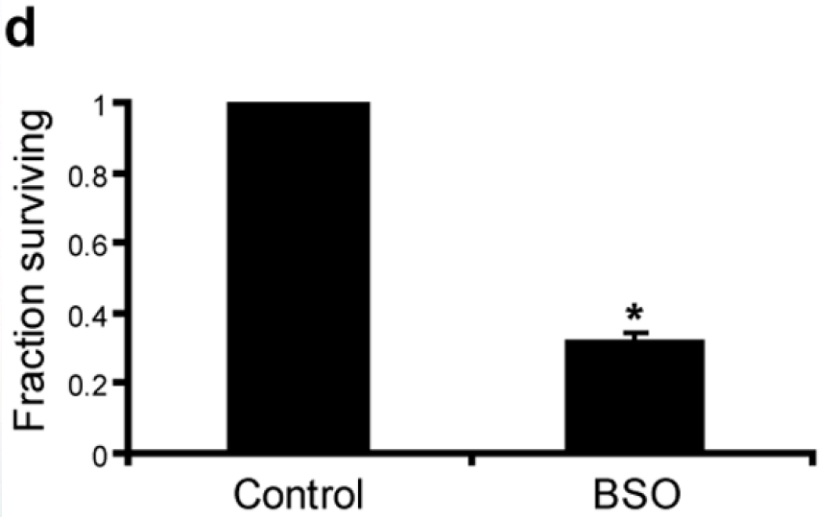


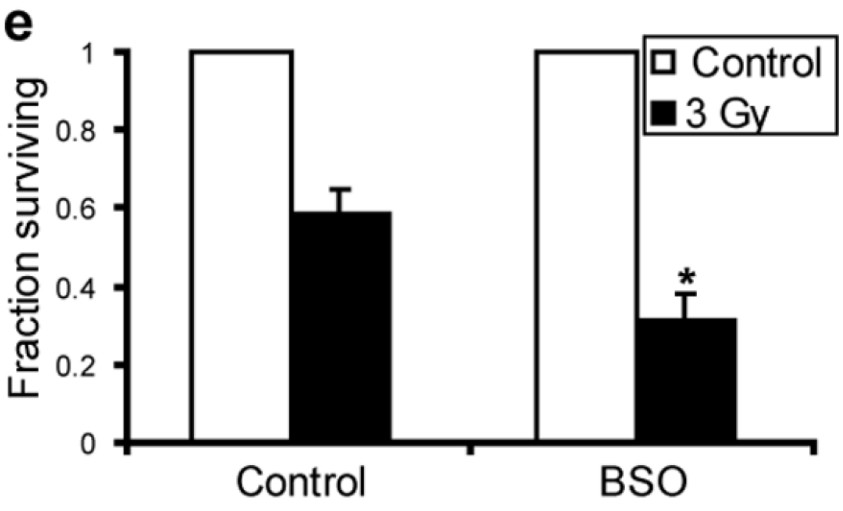
Les CSC sont plus radiorésistantes que les cellules non cancéreuses

Diehn, Nature, 2009

UNICANCER
CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Cellules souches





Diehn, Nature, 2009

UNICANCER
CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Pourquoi parler des cellules souches ?

- Dans les GBM,
  - Un complément de dose totale > 60 Gy dans la zone de niche des cellules souches

therapies, possibly due to the resident CSCs. In breast cancer, it would appear that the purported CSC subpopulation also encompasses the metastasis-initiating population. A better

progression de 10.8 à 26.2 mois

Abstract 14, Kang et al., vol 84, 3S
proc. ASTRO 2012

UNICANCER

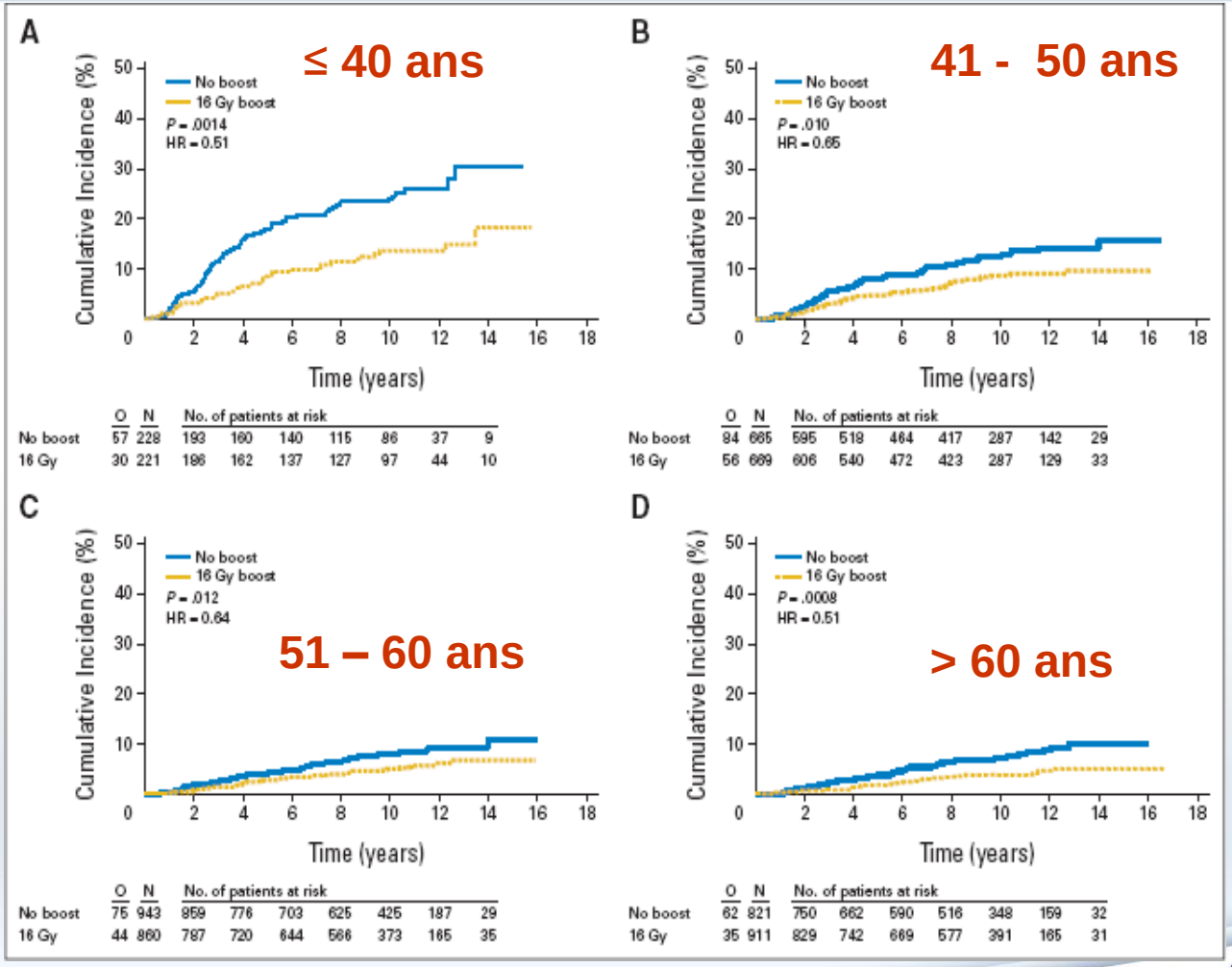
CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Impact sur les cellules réfractaires ou dispersées

- On pourrait influencer :
  - par la dose totale
  - Par le volume d'irradiation
  - Par l'association chimioradiothérapie

- Meilleur contrôle local
- Meilleure survie

La dose totale



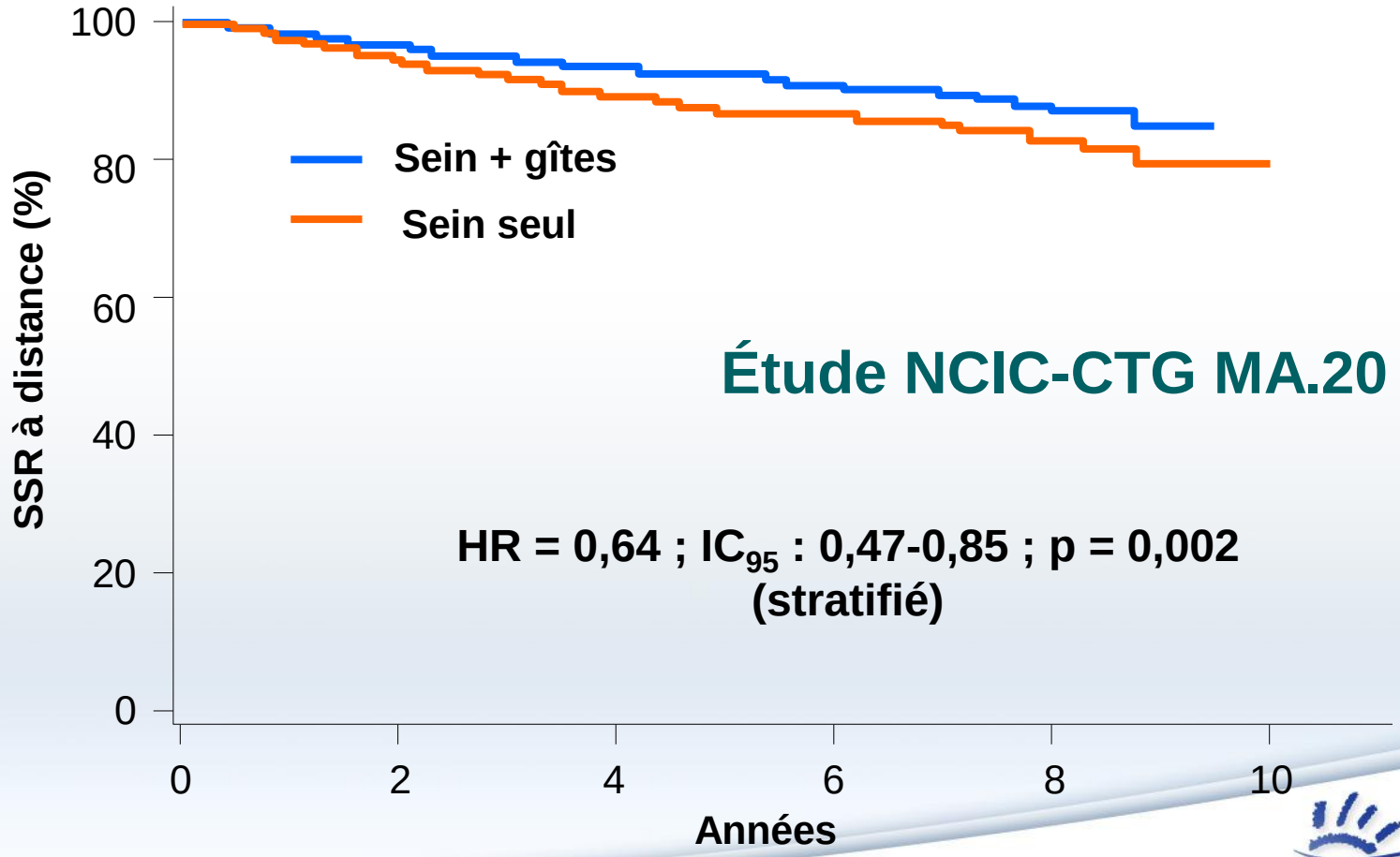
Bartelink, JCO, 2007

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Le volume d'irradiation

Survie sans récidive à distance

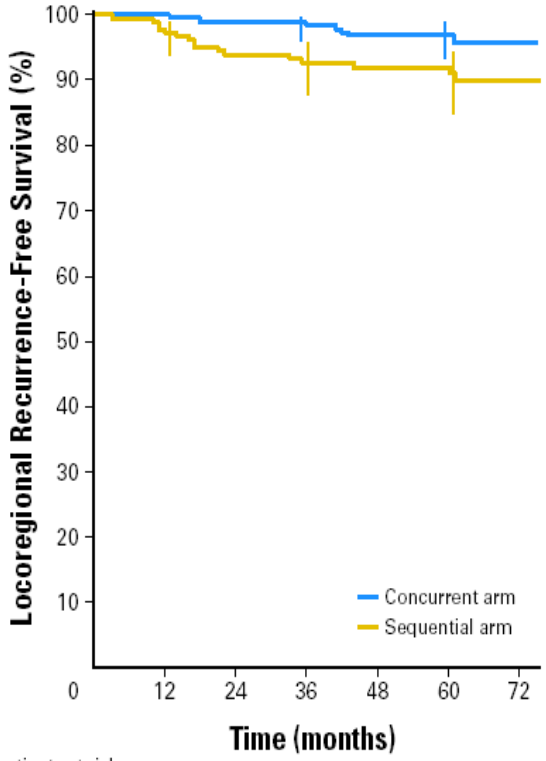


Étude NCIC-CTG MA.20

HR = 0,64 ; IC_{95} : 0,47-0,85 ; p = 0,002 (stratifié)

D'après Whelan TJ et al., abstr. LBA1003 actualisé

Association chimio-radiothérapie



No. of patients at risk			
Sequential arm	175	149	86
Concurrent arm	192	171	83

Toledano, JCO, 2007

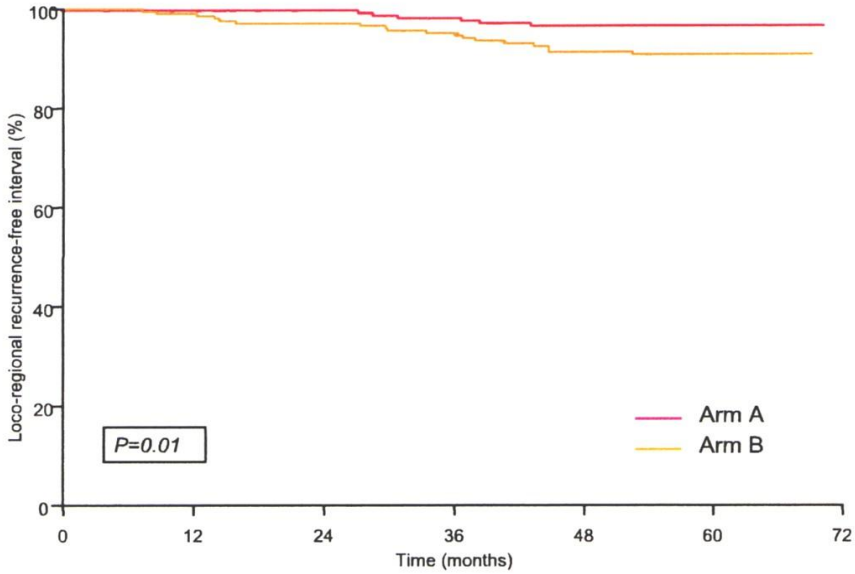


Fig. 2. Locoregional recurrence-free survival in patients with lumpectomy.

Rouëssé, IJROBP, 2006

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Je peux m'arrêter là….

- Et conclure
  - Toute patiente doit être irradiée après chirurgie
    - Discuter les postmastectomies N-

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

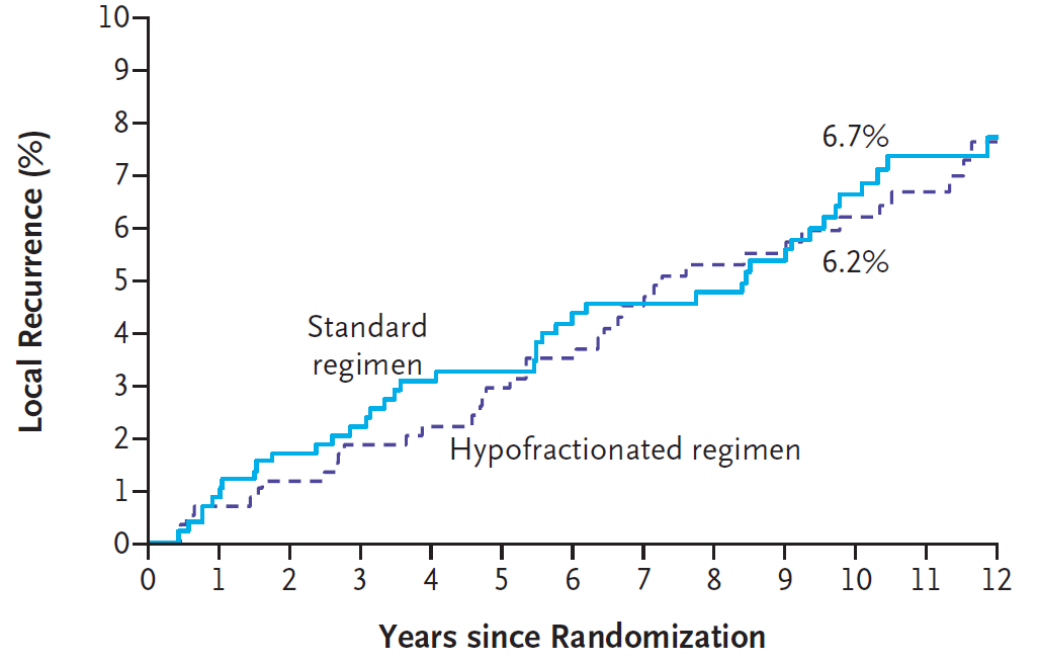
Si…je peux quand même moduler

- Pour les traitements conservateurs: un complément localisé (boost) est nécessaire
- Pour les N+, le fait d'indiquer une radiothérapie ganglionnaire implique un volume infra/sus claviculaire et mammaire interne

Et pour les N- : hypofractionnement accéléré

N=1234

Hypofractionné accéléré	Conventionnel
N=622	N=612
42.5Gy/16f/22j	50Gy/25f/33j



Whelan NEJM 2010

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

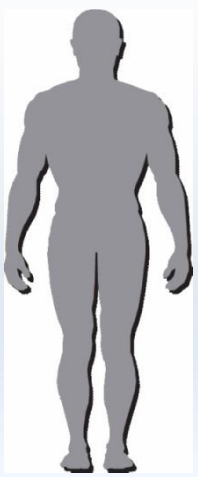
Alors comment faire pour personnaliser ?

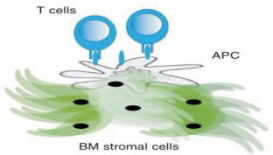
Hôte

Age

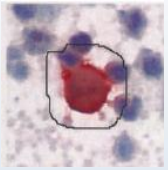
Génome

Immunité





Microenvironnement



Circulating/
disseminated
Tumor cells

Tumeur

Taille, ganglions

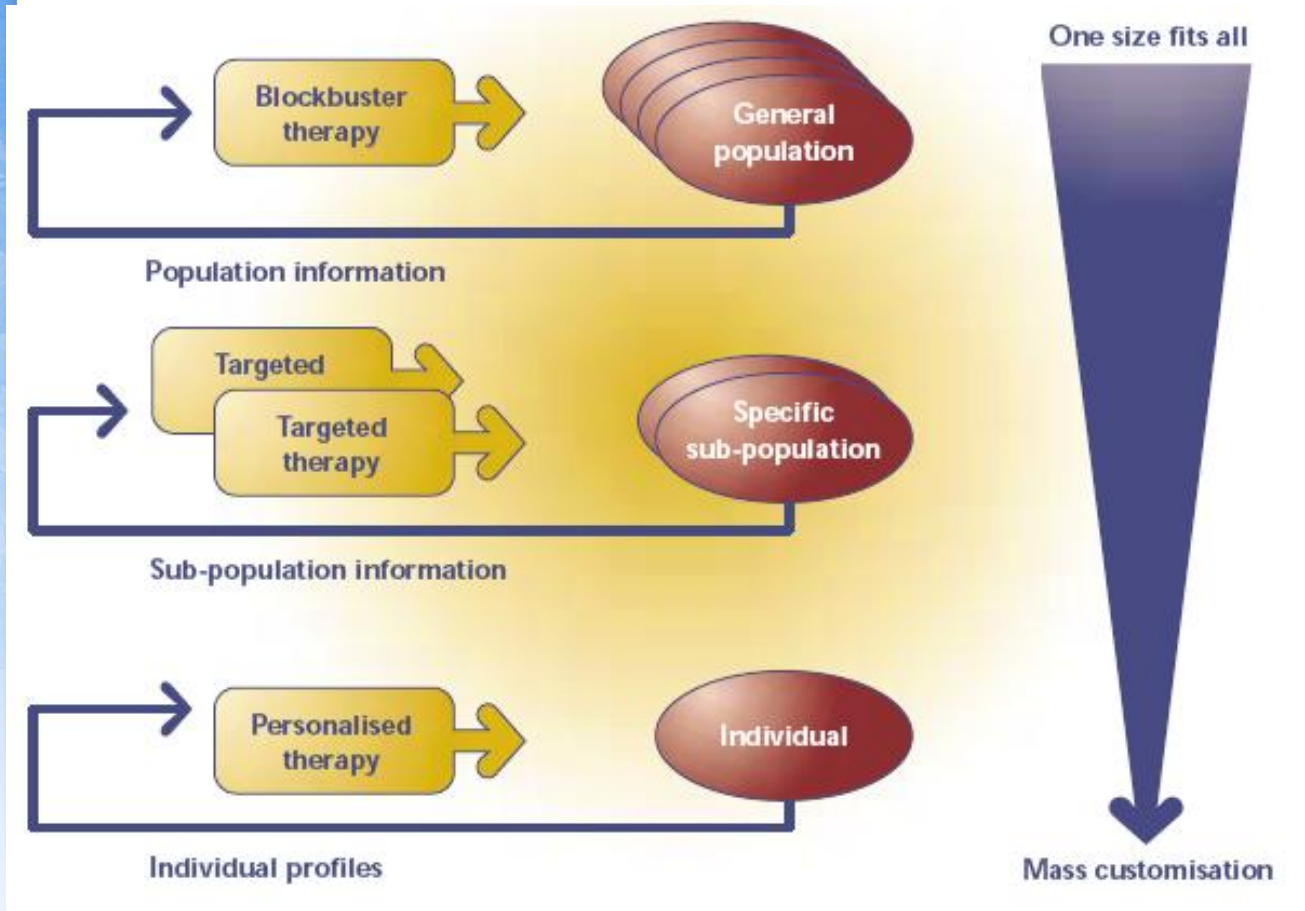
Histologie

RH, HER2

Index de prolifération

Cellules souches

Personnalisation ?



Niveau absolu du risque
Radiosensibilité intrinsèque
rôle de l'immunité?

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

L'Age

PERGAMON

European Journal of Cancer 39 (2003) 932–944

European Journal of Cancer

www.ejconline.com

Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients?

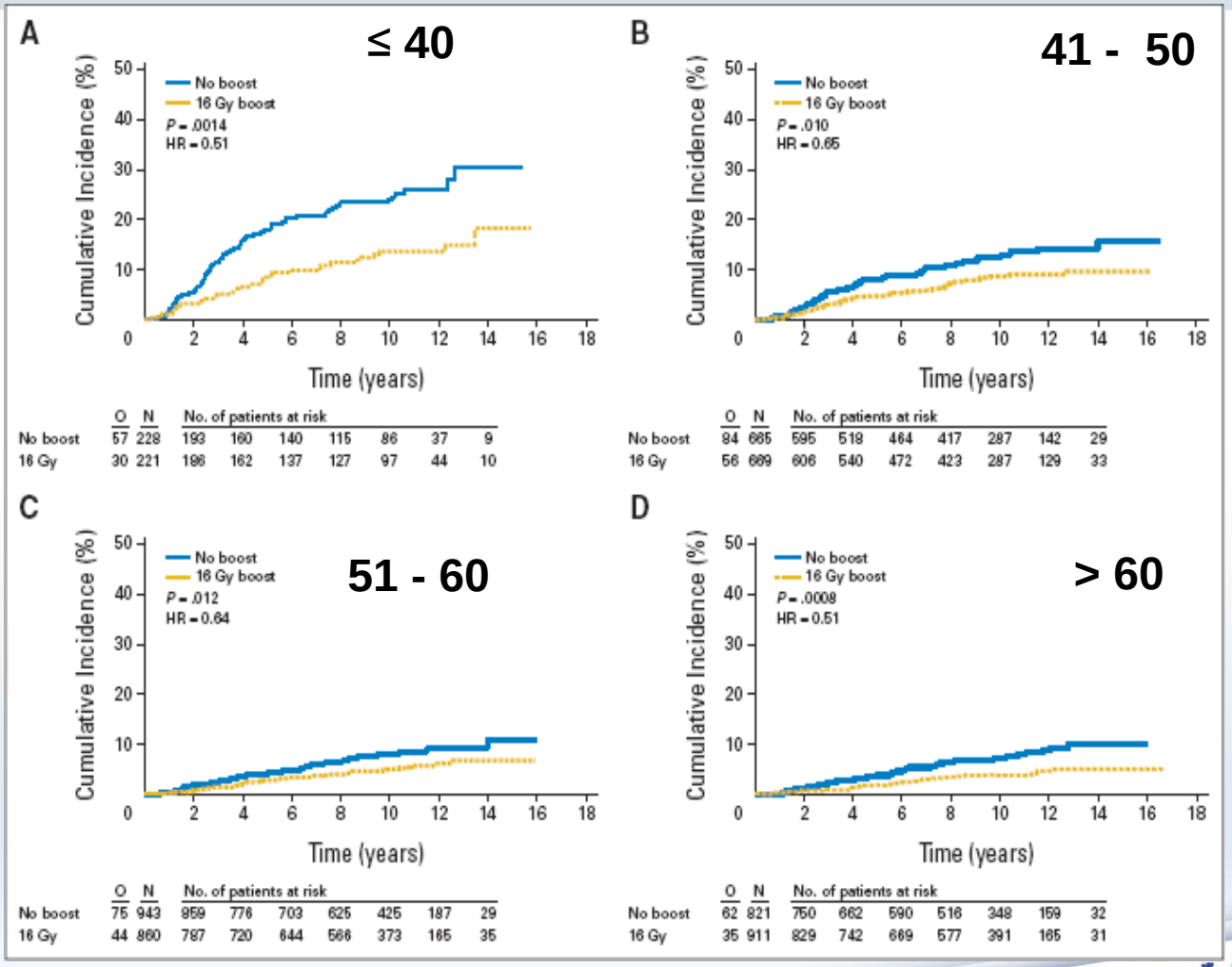
C. Vrieling[a], L. Collette[b], A. Fourquet[c], W.J. Hoogenraad[d], J.-C. Horiot[e], J.J. Jager[f], S. Bing Oei[g], H.L. Peterse[h], M. Pierart[b], P.M. Poortmans[g], H. Struikmans[i], W. Van den Bogaert[j], H. Bartelink[a,*],
on behalf of the EORTC Radiotherapy, Breast Cancer Groups

Age:
Principal facteur pronostique de contrôle local

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

EORTC. Récidives en fonction de l'âge



UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Schéma de l'essai

T1-2, N0-1

Age ≤ 50 ans

Diagnostic préopératoire

↓

Tumorectomie avec berges saines

Ggl sentinelle ou curage axillaire

↓

RANDOMISATION

↓

Radiothérapie du sein 50 Gy en 25 fractions
avec irradiation des aires ganglionnaires selon le protocole de chaque centre

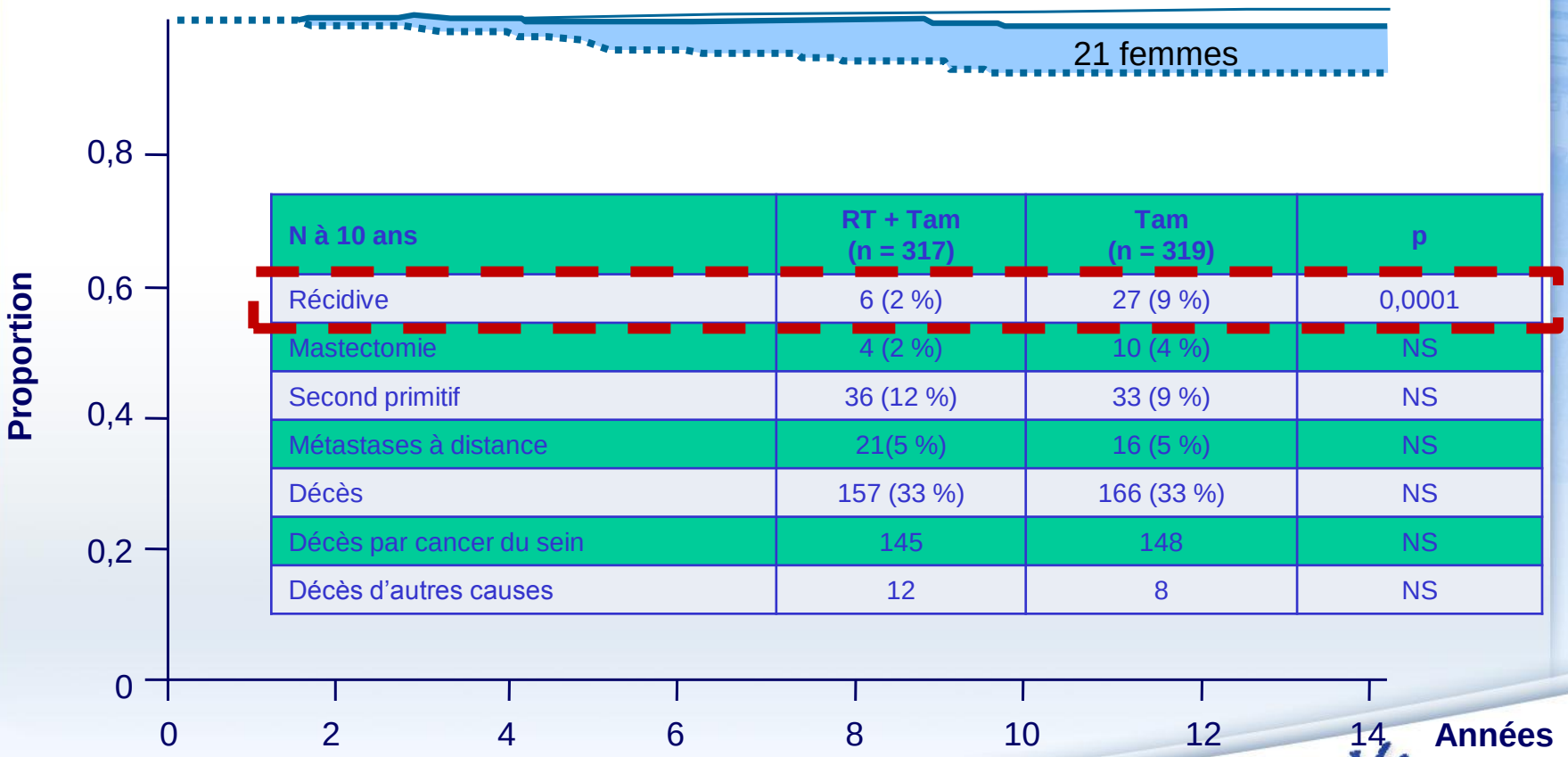
Boost 16 Gy | **Boost 26 Gy**

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Age : facteur atténuant

Étude CALGB 9343 comparant tumorectomie + tamoxifène avec ou sans radiothérapie chez des patientes de plus de 70 ans



N à 10 ans	RT + Tam (n = 317)	Tam (n = 319)	p
Récidive	6 (2 %)	27 (9 %)	0,0001
Mastectomie	4 (2 %)	10 (4 %)	NS
Second primitif	36 (12 %)	33 (9 %)	NS
Métastases à distance	21(5 %)	16 (5 %)	NS
Décès	157 (33 %)	166 (33 %)	NS
Décès par cancer du sein	145	148	NS
Décès d'autres causes	12	8	NS

RT : radiothérapie ; Tam : tamoxifène

ASCO 2010 - D'après Hughes KS et al., abstr. 507 actualisé

UNICANCER
CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

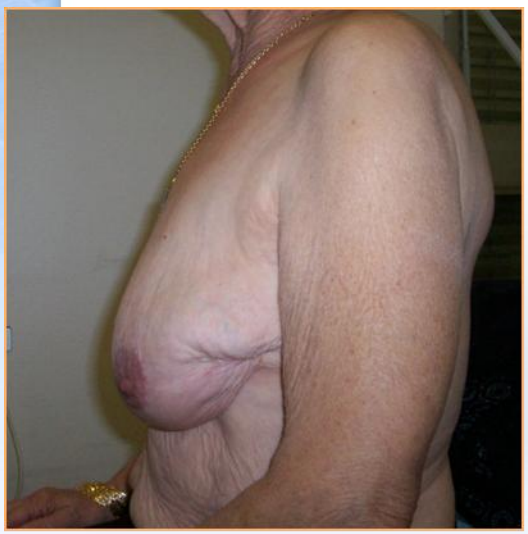
Compromis….

- Peropératoire
  - T1
  - Sentinelle –
  - RH+
  - Canalaire
  - 65 ans et + (de plus en plus 60 ans)

Resultats 60.5 months suivi phase II

- 42 patientes en vie: 100%

- 4 patientes récidive locale : mastectomie
- 5 year-disease free survival : 92.4%, CI95% [78.0-97.5]



Cosmetic Results 60 months – follow-up

Nouvelles modalités

RIOP ambulatoire

➔**Traitement en un jour:**

Tumorectomie + RIOP (traitement unique)

Responsables projet: Dr Lemanski, Dr Gutowski

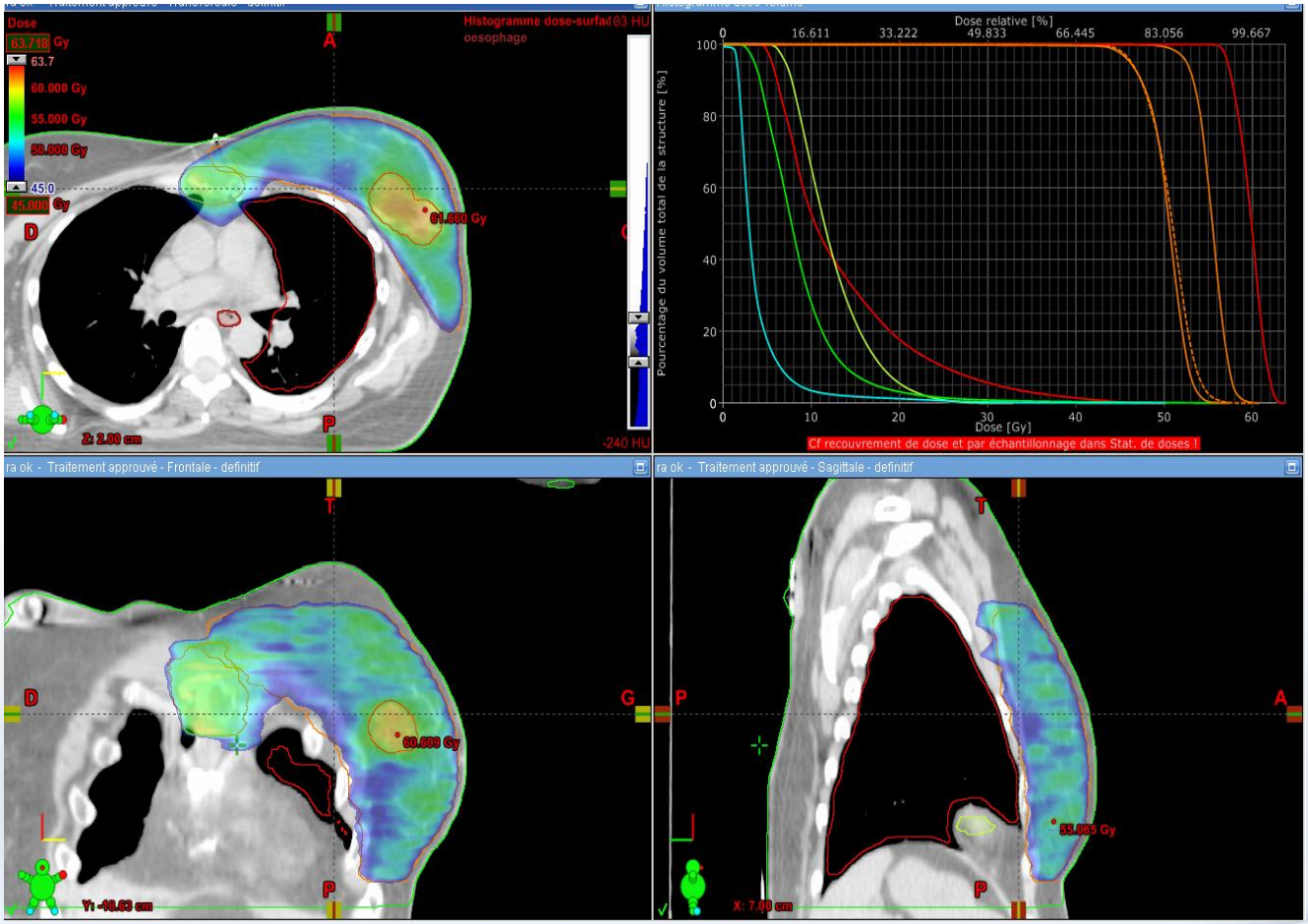
UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Certains facteurs cliniques

- Les seins QSI + CMI + SSclav + Boost
- Les thorax excavatum
- Les seins bilatéraux
- Certaines parois: fines notamment
- Reconstructions immédiates

Modulation d'intensité



Azria, Cancer Radiother, 2012

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

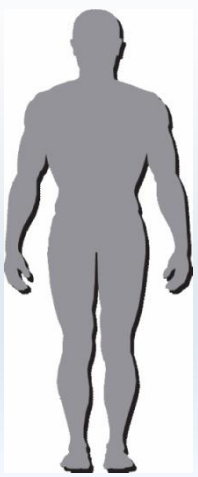
Quels paramètres à considérer ?

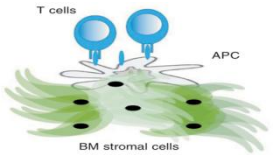
Hôte

Age

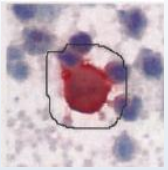
Génome

Immunité





Microenvironnement



Circulating/
disseminated
Tumor cells

Tumeur

Taille, ganglions

Histologie

RH, HER2

Index de prolifération

Cellules souches

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Radiosensibilité des tissus sains

Cancer Therapy: Clinical

CD4 and CD8 T-Lymphocyte Apoptosis Can Predict Radiation-Induced Late Toxicity: A Prospective Study in 399 Patients

Mahmut Ozsahin,[1] Nigel E.A. Crompton,[2] Sophie Gourgou,[3] Andrew Kramar,[3] Ling Li,[1] YuQuan Shi,[2] Wendy Jeanneret Sozzi,[1] Abderrahim Zouhair,[1] René O. Mirimanoff,[1] and David Azria[1,3]

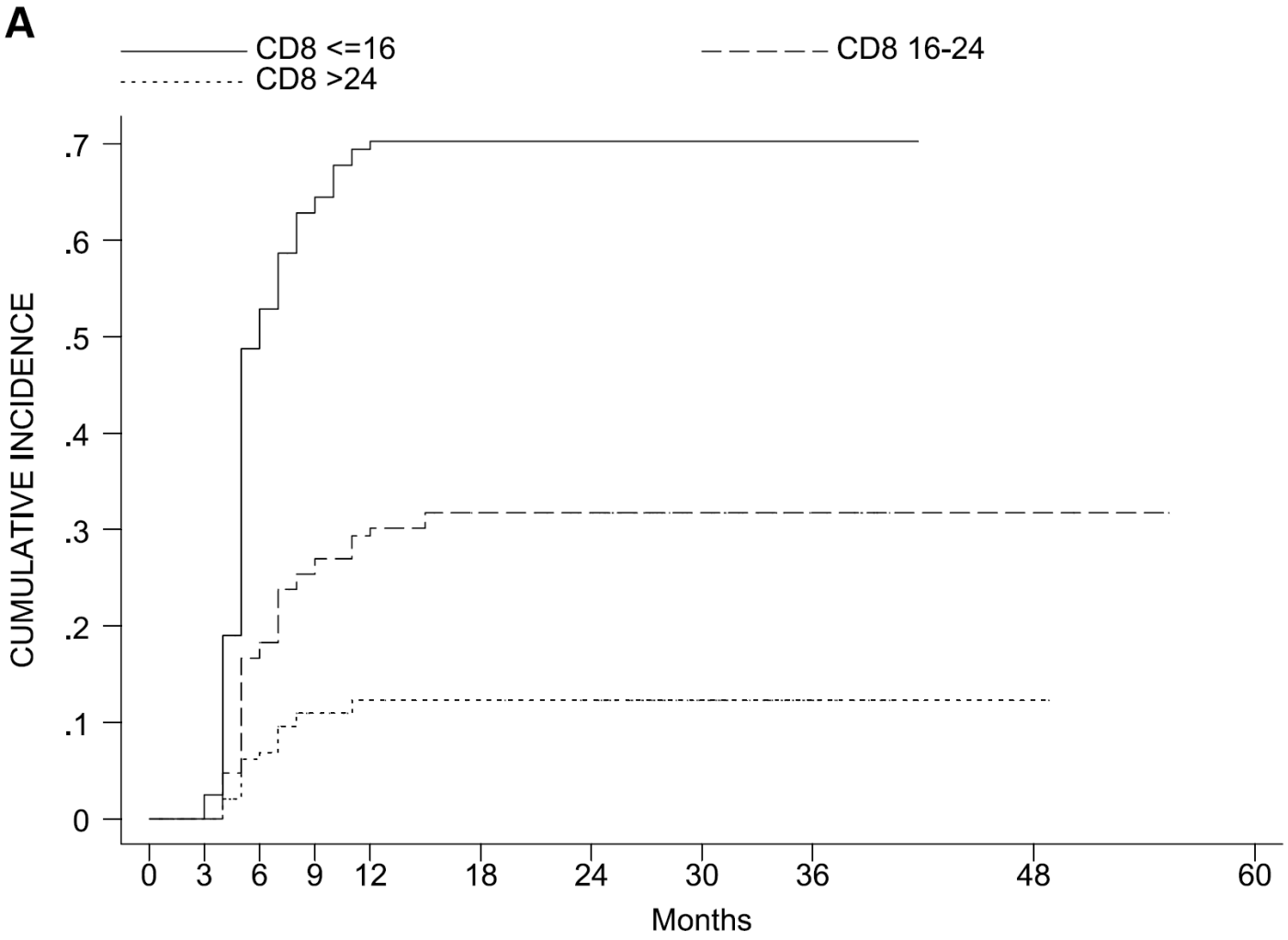
Azria, Clin Cancer Res, 2008

Azria, Lancet Oncol, 2010

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Radiosensibilité des tissus sains



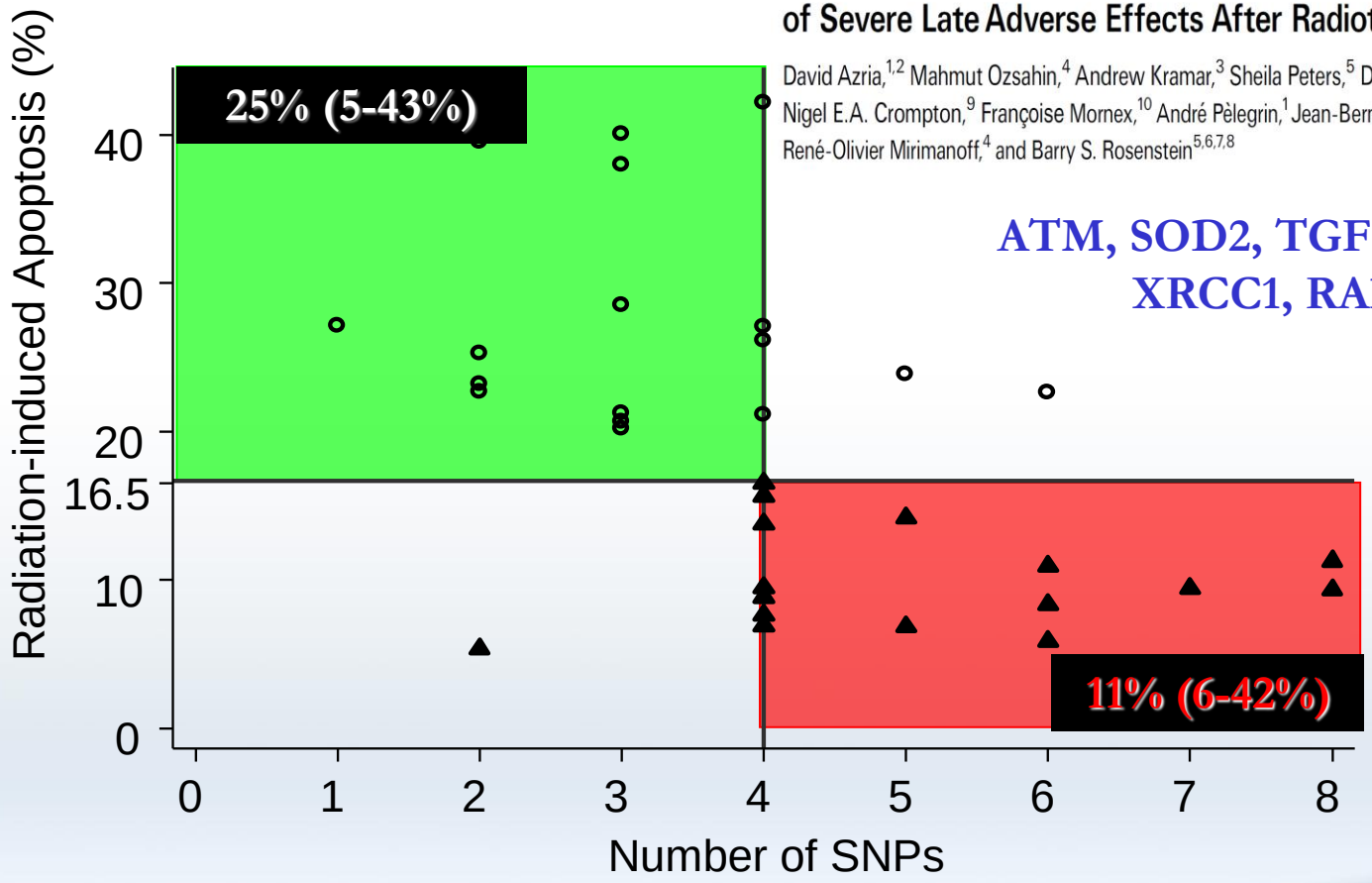
UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Polymorphismes d'intérêt

Single Nucleotide Polymorphisms, Apoptosis, and the Development of Severe Late Adverse Effects After Radiotherapy

David Azria,[1,2] Mahmut Ozsahin,[4] Andrew Kramar,[3] Sheila Peters,[5] David P. Atencio,[5] Nigel E.A. Crompton,[9] Françoise Mornex,[10] André Pèlegrin,[1] Jean-Bernard Dubois,[1,2] René-Olivier Mirimanoff,[4] and Barry S. Rosenstein[5,6,7,8]

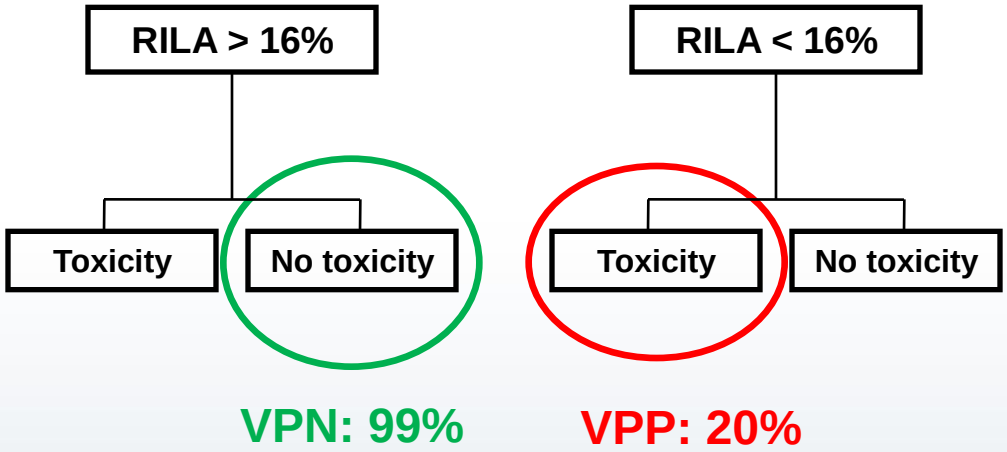


ATM, SOD2, TGFβ, XRCC3, XRCC1, RAD21

Azria, Clin Cancer Res, 2008

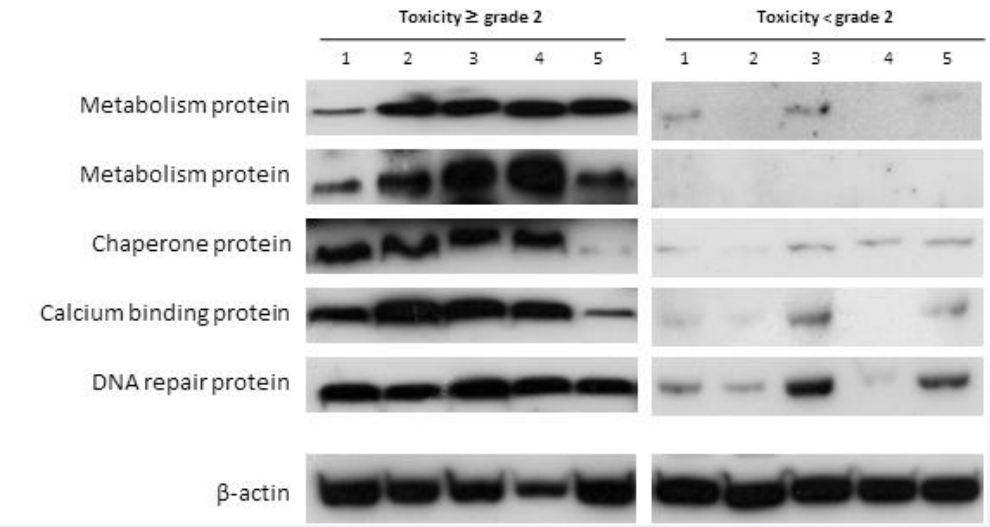
Test apoptose

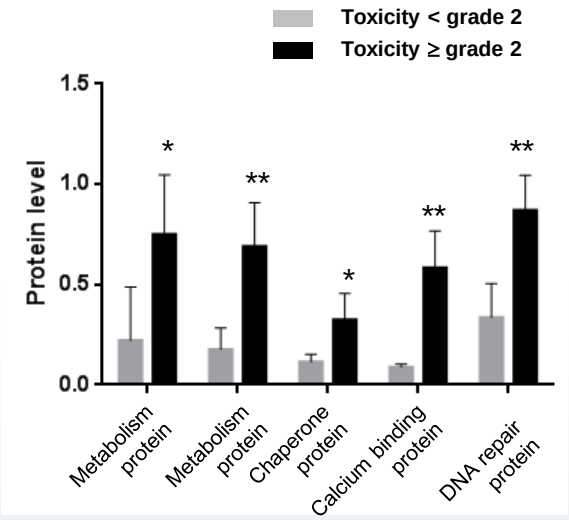
Whole blood 8 Gy-irradiation and measurement of RILA value



Ozsahin M. et al. Clin Cancer Res 2005; 11(20): 7426-33
Azria D. et al. Lancet Oncol 2010; 11: 258-65

Protéomique





Brevet protéines impliquées

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Indications d'IMRT

- Les seins QSI + CMI + SSclav + Boost
- Les thorax excavatum
- Les seins bilatéraux
- Certaines parois: fines notamment
- Reconstructions immédiates
- **Patients hypersensibles**

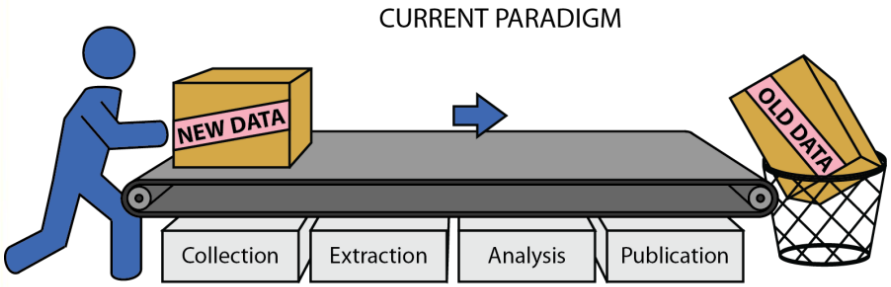
Il faut un modèle

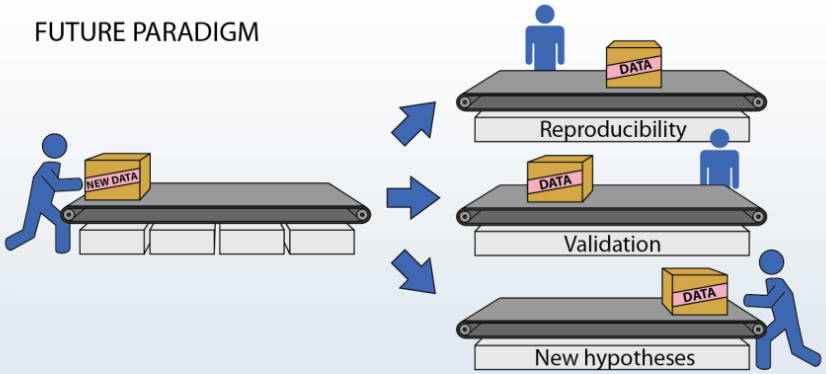
- Intégrant les données cliniques, imagerie, moléculaires et prédictifs diverses

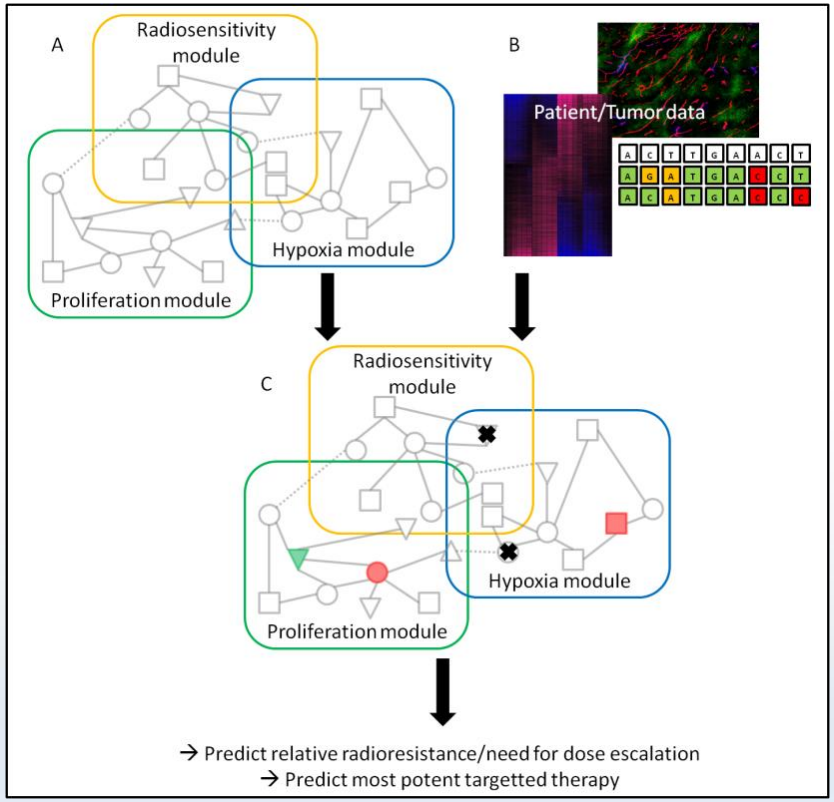
UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Il faut un modèle







Lambin, Lancet Oncol, in press

Conclusions

- **La méta-analyse est claire**
- **La tumeur et ses caractéristiques**
  - Paramètres peu convaincants pour personnalisation
  - Statut ganglionnaire : paramètre fort
- **Prenant en compte l'hôte et certains aspects cliniques**
  - **Possibilité de personnaliser**
    - Techniques innovantes permettent des volumes conséquents à risque de récidives
    - Volumes, fractionnement, étalement modifiables dans certaines conditions
  - **Prédictivité des tissus sains**
    - Compréhension des phénomènes
    - Surimpression si non hypersensible
    - Techniques sophistiquées si hypersensibles

Merci de votre attention !

UNICANCER

CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque
Centre Régional de Lutte contre le Cancer