

Vers une radiothérapie personnalisée ?

Towards a personalized radiotherapy?

C. Bourgier¹ et D. Azria²

Mots clés : radiothérapie, cancer du sein, personnalisation

Keywords : radiotherapy, breast cancer, personalization

Vers une optimisation de l'index thérapeutique de la radiothérapie des cancers du sein

L'effet différentiel, ou index thérapeutique, peut être optimisé par une efficacité antitumorale accrue, notamment selon une irradiation adaptée selon un profil de radiosensibilité et/ ou en proposant une combinaison radiothérapie – agents radiosensibilisants. Par ailleurs, l'index thérapeutique peut être optimisé par des stratégies visant à diminuer la survenue des effets secondaires radio-induits, notamment par une médecine personnalisée anti-fibrosante ciblant spécifiquement les voies de signalisation impliquées dans la genèse et/ou le maintien de la fibrose radio-induite [1], mais également en déterminant les patientes à haut risque d'effets secondaires [2-5].

1 Département d'oncologie radiothérapie, service radiothérapie A, Unité INSERM 10-30, Institut de cancérologie Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

2 Département d'oncologie radiothérapie, Université Montpellier I, Inserm U896, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5, France

Outils biologiques : aide à la décision aux traitements locorégionaux – À la recherche d’une population à haut risque de récurrence locale ?

Le développement des outils biologiques dans le cancer du sein a permis d’individualiser et de classer différents sous-types pronostiques de cancer du sein. La classification moléculaire intrinsèque est certainement la plus largement utilisée de nos jours. Communément, trois grandes entités de cancer du sein ont été définies selon les travaux princeps de Sorlie et Perou : (i) « luminaux » ; (ii) surexprimant « Her2+++ » ; (iii) de phénotype basal. L’étude rétrospective de Voduc *et al.* [6] a évalué le risque de récurrence locorégionale (RLR) à partir de la classification moléculaire intrinsèque sur un nombre conséquent de patientes (> 2 900 patientes) et un long suivi médian (> 10 ans). Ce risque semble être plus élevé pour les patientes ayant un cancer du sein de phénotype basal (« triple-négatif ») ou surexprimant Her2 et semble survenir relativement précocement (3 premières années). Cependant, bien que cette cohorte rétrospective comporte plus de 2 900 patientes, le nombre d’évènements (récurrence locale et récurrence régionale) reste relativement peu important.

La classification moléculaire intrinsèque ne permettant pas à ce jour de discriminer les patientes à haut risque de RLR de celles à faible risque de RLR, d’autres signatures génomiques ont été explorées telles que le Recurrence score (RS ; Oncotype DX, GenomicHealth Inc). Le risque de RLR des patientes ayant participé aux essais du NSABP B-14 et B-20 (suivi médian de 14 ans) et considérées comme « à faible risque de RLR » a été de nouveau analysé à partir du set de 21 gènes d’Oncotype DX. Cet outil moléculaire semble pouvoir discriminer celles qui seraient à plus haut risque de RLR (RS > 30 avec un risque à 10 ans estimé à 15,8 %) de celles qui seraient à faible risque de RLR (RS < 18 avec un risque à 10 ans estimé à 4,3 %) [7]. Ces nouvelles données demandent bien entendu à être validées prospectivement pour être appliquées au quotidien.

Outils biologiques : aide à la décision aux traitements locorégionaux ?

La radiosensibilité des cancers du sein de stade précoce a été récemment évaluée et est estimée entre 2,49 à 3,21 Gy pour la population suivante [8] : carcinome

canalaire infiltrant, pT1N0, de grade histopronostique I/II, exprimant des récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas l'oncoprotéine Her2). Ce profil de radiosensibilité est par conséquent plus sensible à la dose délivrée par fraction et peu sensible à la dose totale, *i.e.* plus sensibles à une irradiation hypofractionnée (soit de l'ensemble de la glande mammaire, soit partielle accélérée). À terme, l'optimisation thérapeutique devra prendre en compte les profils de radiosensibilité des cancers du sein afin de proposer aux patientes le schéma d'irradiation le plus adéquat.

Outils biologiques : vers une individualisation des patientes à haut risque de toxicités tardives

Le test d'apoptose radio-induite lymphocytaire (RILA) est un outil prédictif prometteur en vue d'identifier le risque de toxicité à l'échelle individuelle. Il s'agit d'un test facile de réalisation (un tube de sang hépariné de 5 mL), rapide et reproductible [9-11]. Ainsi, un taux bas d'apoptose lymphocytaire est significativement corrélé aux toxicités tardives de grade ≥ 2 [4-5]. Plus récemment, il a été démontré que les toxicités tardives radio-induites de grade ≥ 2 sont non seulement corrélées au faible taux d'apoptose radio-induite des lymphocytes CD8 mais également à un nombre de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ≥ 4 , au sein des gènes ATM, TGFB1, XRCC1, XRCC3, SOD2 et RAD21 [4].

Conclusion

À terme, la prise en charge des cancers du sein devra prendre en compte à la fois les risques de récurrences locorégionales et de toxicité tardive sévère grâce au développement des outils moléculaires pour initier un traitement par radiothérapie. De plus, il est essentiel de poursuivre le développement d'outils prédictifs de la réponse au traitement.

Références

1. Bourgier C, Monceau V, Bourhis J *et al.* (2011) Modulation pharmacologique des effets tardifs de l'irradiation. Pharmacological modulation of late radio-induced side effects. *Cancer Radiother* 15: 383-9
2. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ *et al.* (2004) Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 91: 1251-60

3. Azria D, Hennequin C (2009) Impact of radiotherapy modalities on local control and survival in adjuvant breast cancer treatment. *Cancer Radiother* 13: 434-45
4. Azria D, Ozsahin M, Kramar A *et al.* (2008) Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res* 14: 6284-8
5. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S *et al.* (2005) CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity : a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 11 :7426-7433.
6. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S *et al.* (2010) Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 28: 1684-91
7. Mamounas EP, Tang G, Fisher B *et al.* (2010) Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer : results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 28: 1677-83
8. Qi XS, White J, Li XA (2011) Is alpha/beta for breast cancer really low? *Radiother Oncol* 100: 282-8
9. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y *et al.* (1997) Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 429-40
10. Crompton NE, Shi YQ, Emery GC *et al.* (2001) Sources of variation in patient response to radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 547-54
11. Slonina D, Gasinska A (1997) Intrinsic radiosensitivity of healthy donors and cancer patients as determined by the lymphocyte micronucleus assay. *Int J Radiat Biol* 72: 693-701