

Facteurs impliqués dans la résistance à la radiochimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules

Département de Radiothérapie

Dr Bachaud

Institut Claudius Regaud

Dr Massabeau C.

10 Octobre 2008

Rationnel Clinique

- **Epidémiologie du cancer bronchique**
 - tabac (9 cas sur 10) / plus d'1 million de décès par an dans le monde
 - diagnostic tardif
 - terrain et co-morbidités

➔ **chirurgie dans seulement 20 % des cas**
- **Traitement radiochimiothérapique**
 - tumeurs locorégionalement évoluées et/ou patients inopérables
- **Limites du traitement**
 - **contrôle local** médiocre (30 % à 5 ans)
escalade de dose : toxicité sur tissus sains
 - **radiorésistance**

➔ **comment améliorer le contrôle local et le pronostic?**
marqueur(s) prédictif(s) de réponse au traitement ?



Rationnel Biologique (1)

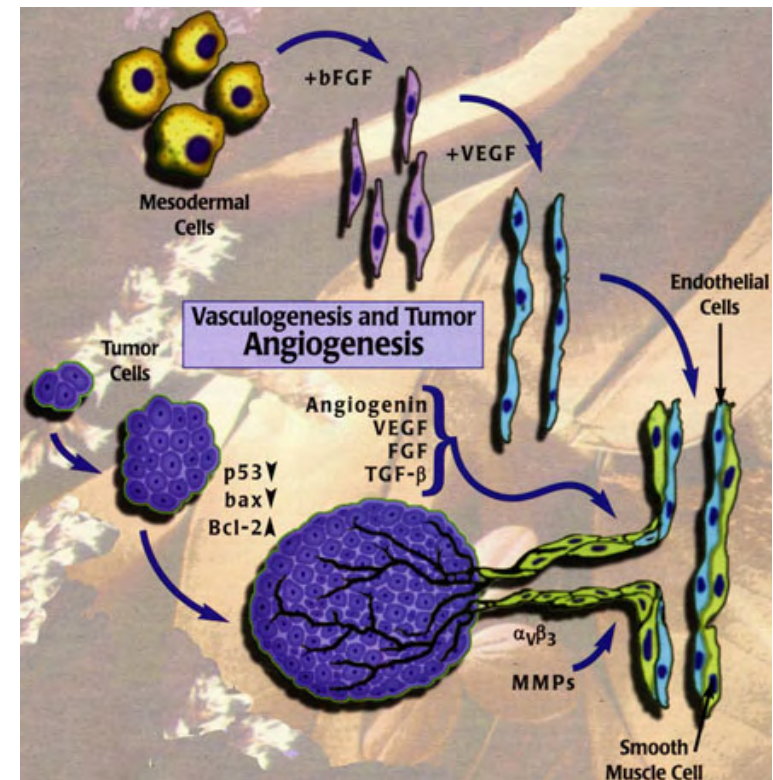
■ Radiorésistance

- phénotype tumoral
- dérégulation des fonctions cellulaires
- voies de signalisation intra cellulaire

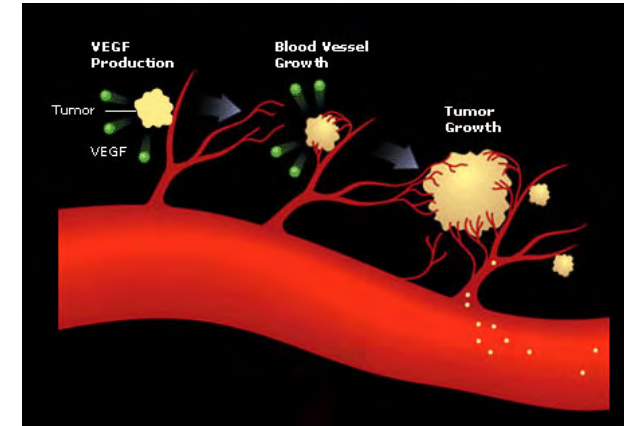
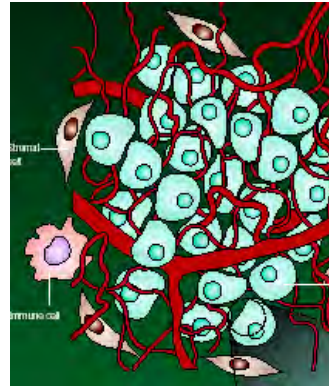
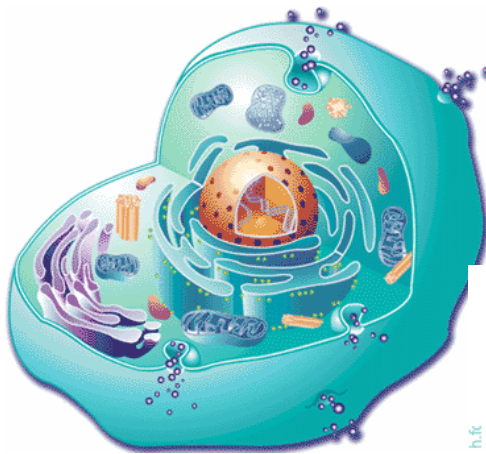
■ Micro environnement tumoral

- Interaction cellules tumorales avec l'environnement péri-tumoral
- Modification du comportement cellulaire

→ **angiogenèse**
invasion
réponse au traitement



Rationnel Biologique (2)



Voies de signalisation

- Facteurs de croissance
EGF / FGF-2 / IGF
- Intégrines : **$\alpha v \beta 3$**
- Protéines cytoplasmiques
kinase ILK/FAK
protéine G : **Rho**



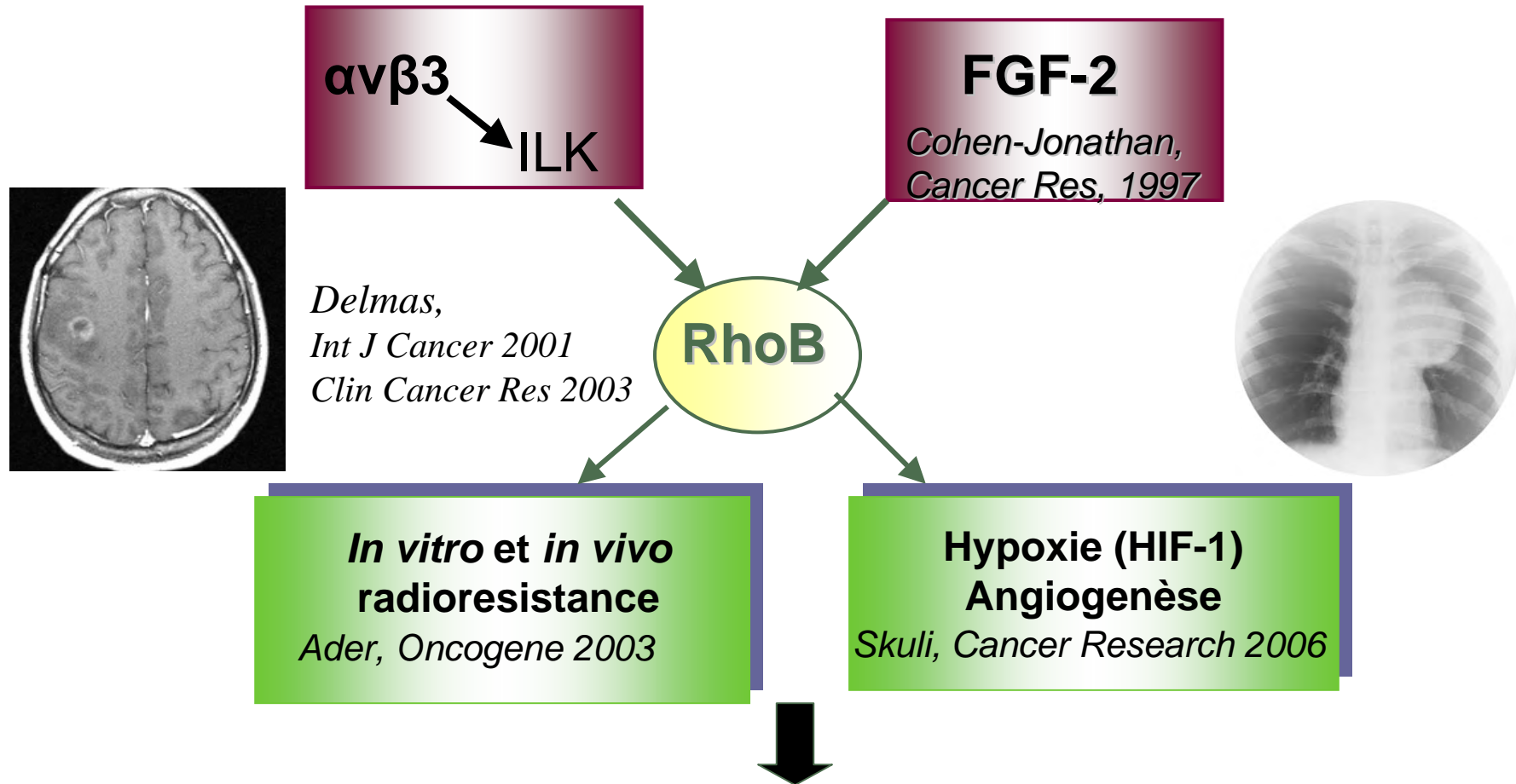
Radiorésistance

Hypoxie

Angiogenèse

Adhérence/invasion

Rationnel Biologique (3)



Etude in vivo dans le cancer bronchique non à petites cellules

Objectifs de l'étude

- Implication de ces facteurs biologiques dans la réponse au traitement radiochimiothérapique étudiée chez 66 patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules
 - Facteur de Croissance Fibroblastique-2 : **FGF-2**
 - **Intégrine β 3**
 - **Syndecan-1**
 - **Ang-2**
- Métastases et décès
- Rôle des autres facteurs cliniques et histologiques

 **Marqueurs associés à la réponse au traitement ?**

Matériels et méthodes (1)

population et traitement

- 82 patients traités à l'Institut Claudius Regaud entre 2000 et 2005
 - cohorte de 66 patients (biopsies et suivi)
 - 53 hommes et 13 femmes, d'âge moyen 60,9 ans (35-79 ans),
 - 38 stades IIIB, 22 stades IIIA, 6 patients de stade <III

- Association radiochimiothérapique

- ▶ séquentielle (n=29)

4 à 6 cycles CT

Radiothérapie : 66 Gy (60-70 Gy)

- ▶ concomitante (n=37) +/- induction (n=33) +/- consolidation (n=11)

CT d'induction

Radiothérapie : 66 Gy (60-70 Gy)

CT consolidation

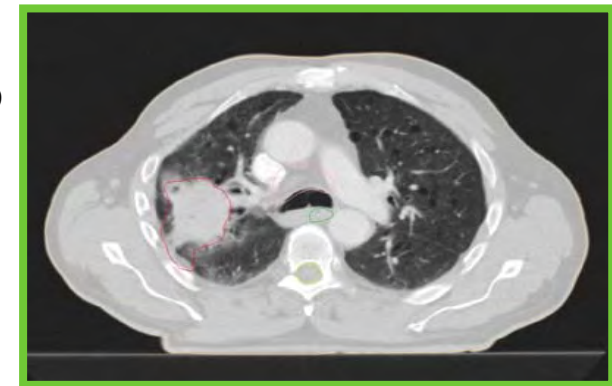
CT concomitante hebdomadaire

*CT : sel de platine +
navelbine ou gemcitabine
ou taxanes*

Matériels et méthodes (2)

réponse au traitement et suivi

- Evaluation de la réponse sur scanner (critères RECIST) : réponse après traitement et contrôle local sur TDM tous les 3 mois
 - réponse à la chimiothérapie d'induction
 - réponse 6 semaines après la fin de la radiochimio
 - contrôle local : non progression TDM
- Contrôle à distance (métastase)
- Survie spécifique (décès lié au cancer)



Matériels et méthodes (3)

étude immunohistochimique

- Biopsies tumorales avant traitement
 - obtenues par fibroscopie bronchique ou ponction trans-thoracique sous scanner
 - type histologique :
 - 37 carcinomes malpighiens
 - 28 adénocarcinomes
 - 1 carcinome à grande cellule
 - grade de différenciation :
 - 27 tumeurs bien différenciées
 - 22 tumeurs moyennement différenciées
 - 17 tumeurs faiblement différenciés
 - présence de nécrose sur 11 tumeurs sur 66
 - présence d'embols vasculaires ou lymphatiques sur 19 tumeurs sur 66

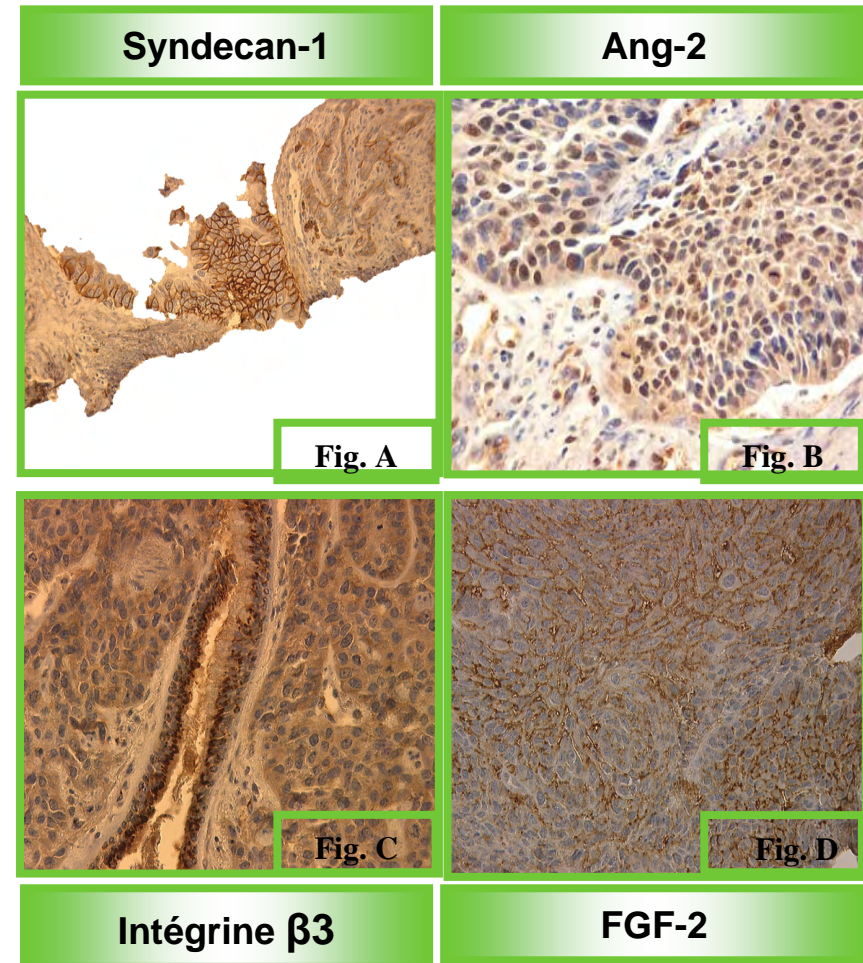
 - Analyse IHC de l'expression tumorale des facteurs biologiques
 - anticorps anti-Syndecan-1 / anti-Ang-2 / anti FGF-2 / anti Intégrine β 3
 - analyse semi-quantitative au microscope optique

 - Seuil de positivité : 80 % de cellules marquées
-

Résultats (1)

analyse immunohistochimique

- Expression par les cellules tumorales
 - **Syndecan-1**
 - expression membranaire
 - associée au type épidermoïde ($p < 0,001$)
 - positif dans 27 tumeurs : 42,5 %
 - **Ang-2**
 - expression cytoplasmique
 - associée à la présence d'embols ($p = 0,038$)
 - positif dans 38 tumeurs : 59,4 %
 - **Intégrine $\beta 3$**
 - expression membranaire et cytoplasmique
 - positif dans 28 tumeurs : 43,7 %
 - **FGF-2**
 - expression membranaire et nucléaire
 - positif dans 28 tumeurs : 43 %
 - **Co-expression de FGF-2 et Intégrine $\beta 3$**
 - Fréquente : 28, 8 % des cas ($p = 0,001$)

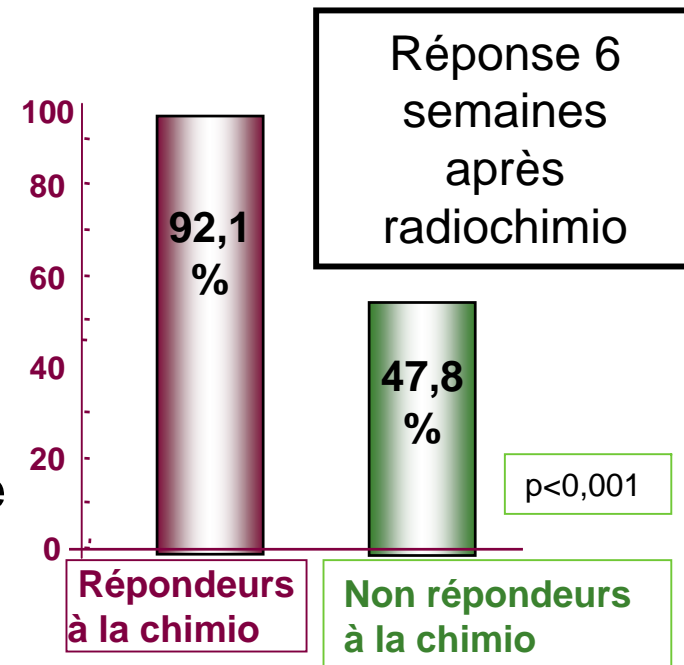


Résultats (2)

réponse au traitement

- Réponse tumorale après chimiothérapie : **61,3 %** (38 pts / 62)
- Réponse après radiochimio :
 - 48 réponses objectives : **73,8 %**
(11 réponses complètes et 37 partielles)
 - 15 cas stables : 23,1 %
 - 2 progressions : 3,1 %

➔ Forte corrélation entre réponse à la radiochimiothérapie et réponse après chimiothérapie



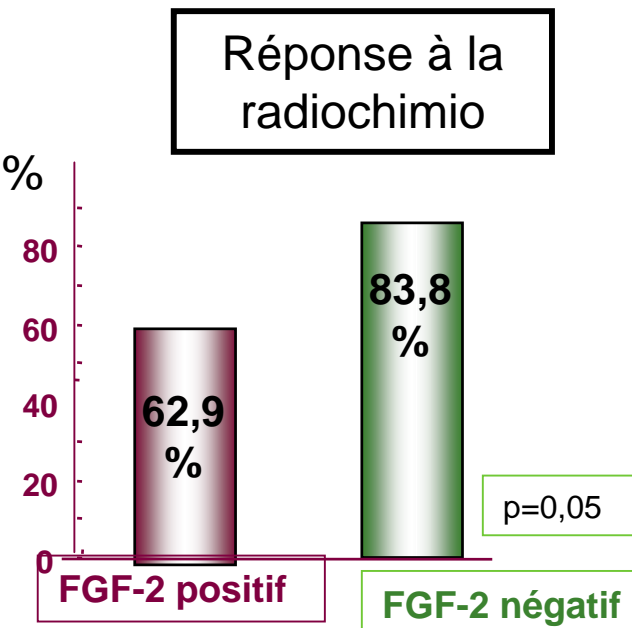
Résultats (3)

facteurs associés à la réponse?

- Aucun rôle des éléments suivants:
 - âge, sexe, TNM
 - type histologique, grade, nécrose, embols
- Pas de différence selon les modalités de traitement
 - concomitant vs séquentiel : 78,4 % vs 67,8 %
 - produit de chimiothérapie
 - induction-consolidation

- Facteurs biologiques

➔ **Facteur associé à la réponse à la radiochimio : FGF-2**



Résultats (4)

facteurs associés au contrôle local ?

- Résultats obtenus

- taux de contrôle local : 45,4 % (30 / 66)
- délai médian de progression locale : 15,2 mois (de 4 à 72 mois)

- Type histologique

- épidermoïde vs adénocarcinome : risque local trois fois plus élevé ($p=0,002$)

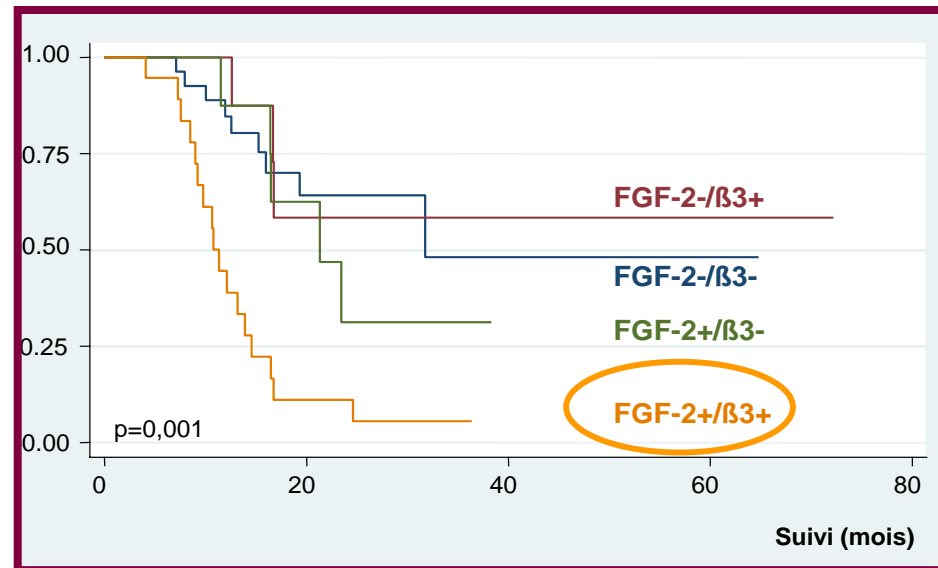
- **Coexpression tumorale des protéines FGF-2 et Intégrine $\beta 3$**

- **19 tumeurs (28,8 % des cas)**
 - **fortement associée à la récurrence locale** (HR 12.48, 95% CI 2.10 à 74.06, $p=0.005$)
 - - *risque multiplié par 9 par rapport aux tumeurs FGF-2 négatives ($p=0.001$)*
 - *risque multiplié par 6 par rapport aux tumeurs $\beta 3$ négatives ($p=0.001$)*
-

Résultats (4)

survie sans récurrence locale

➔ **Récurrence locale :**
coexpression tumorale
de FGF-2 / Intégrine $\beta 3$
(analyse multivariée)



Survie sans récurrence locale

Résultats (5)

facteurs associés au contrôle à distance ?

- Résultats obtenus
 - Taux de contrôle métastatique : 48,5 % (32 / 66)
 - Délai médian jusqu'à progression métastatique : 15,7 mois (de 5,8 à 72,2 mois)

 - Facteurs clinicopathologiques
 - sexe féminin → risque métastatique (p=0,013)
 - Lien très fort entre sexe féminin et adénocarcinome
 - nécrose tumorale → risque métastatique (p=0,017)
 - présence d'embols → risque métastatique (p=0,012)

 - Surexpression de l'Intégrine $\beta 3$
 - corrélé au risque métastatique en analyse multivariée (p=0,05)
-

Résultats (6)

facteurs associés à la survie spécifique

- Résultats

- médiane de survie spécifique : 21,9 mois
- survie à 2 ans
 - patients de stade < III (n=6) : 67 %
 - patients de stade III (n=60) : 35 %

- Facteurs liés à la survie

- présence de **nécrose** (p=0.014) et d'**embols** (p<0.001) au sein de la tumeur : facteurs péjoratifs
 - à interpréter avec réserve
 - stades < III inclus dans l'étude
 - traitement de la rechute non pris en compte
-

Discussion (1)

- Réponse tumorale / évolution : péjorative après radiochimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules
 - 1 patient sur 2 récidive localement dans les 2 ans
 - 1 patient sur 2 métastatique dans les 2 ans
 - survie à 2 ans : 35 % pour les stades III

 - Réponse à la chimiothérapie
 - « prédictive » de la réponse à la radiochimiothérapie

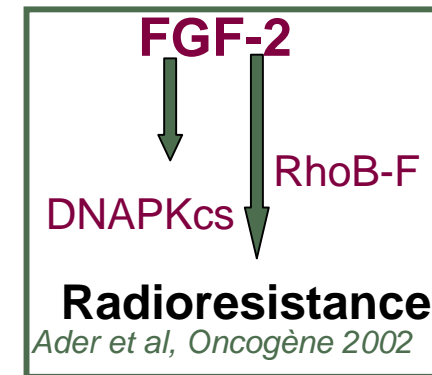
 - Réponse à la radiochimiothérapie
 - ➔ **aucun facteur prédictif identifié dans la littérature dans notre étude : expression tumorale de FGF-2**
-

Discussion (2)

- **Surexpression tumorale de FGF-2**

mauvaise réponse au traitement
en accord avec les données précliniques

➡ **radiorésistance médiée par FGF-2**



- Facteur lié à la récurrence locale

- **Co-expression tumorale de FGF-2 et Intégrine $\beta 3$**

association fréquente et corrélée au risque de récurrence locale
l'absence d'une des 2 protéines annule l'effet néfaste de l'autre

➡ ***cross talk (intrication) entre ces voies de signalisation
profil protéique de résistance au traitement***

Perspectives

- biopsie avant traitement / analyse immunohistochimique
 - simple, peu coûteux, non invasif, reproductible
 - bio-marqueurs potentiellement prédictifs de l'efficacité de la radiochimiothérapie

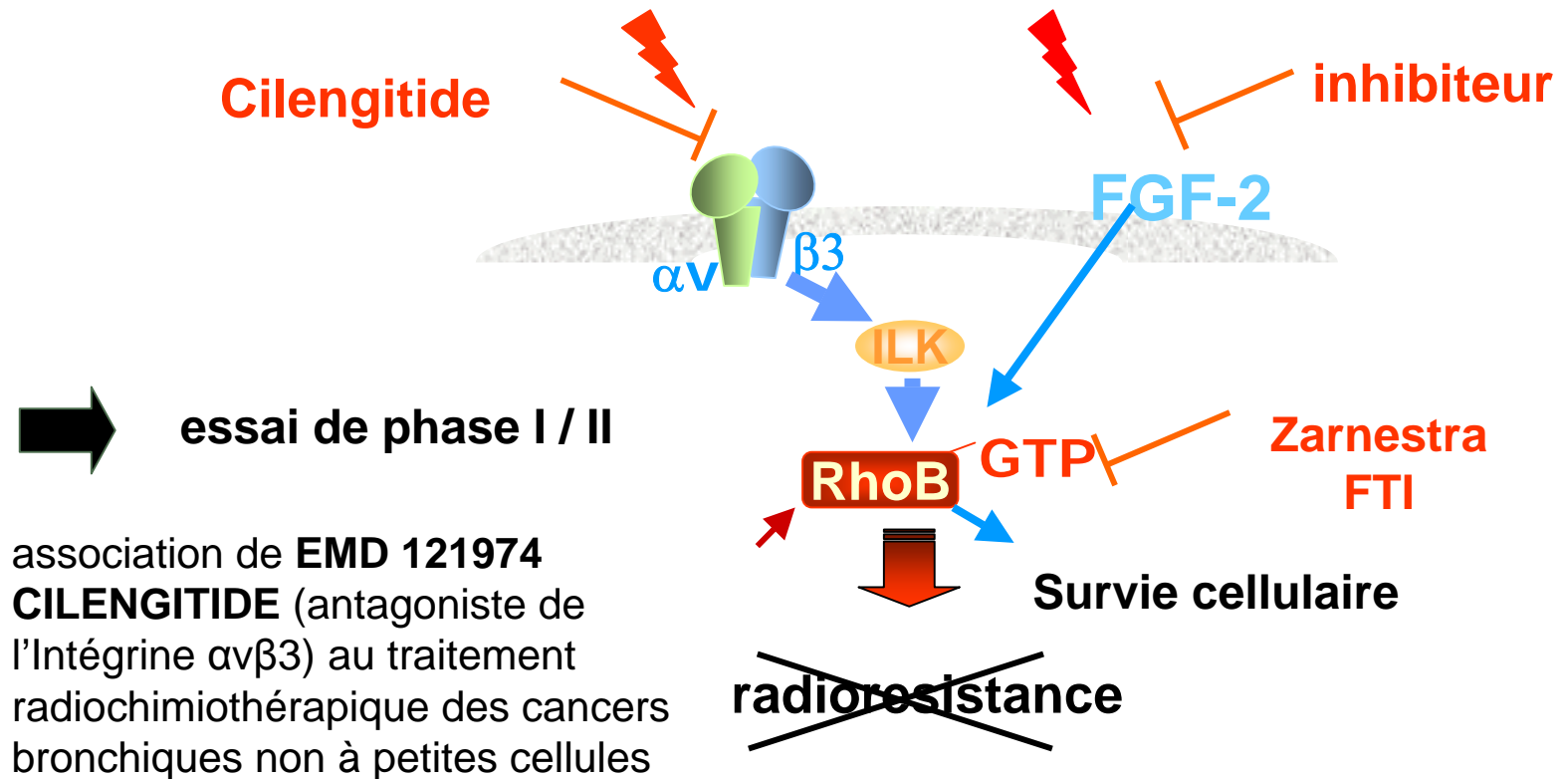
➔ **guide pour la stratégie thérapeutique**

 - FGF-2 et Intégrine $\beta 3$: profil protéique de résistance au traitement
 - imagerie métabolique : **TEP au RGD** fixant les intégrines
 - prédictive de la réponse au traitement ?
 - couplage de l'examen TEP au scanner thérapie

➔ **surdosage**

 - **innovation thérapeutique : association d'inhibiteurs d'une des 2 protéines à la radiochimiothérapie**
-

Perspectives thérapeutiques



Conclusion

- Recherche en transfert : du laboratoire à l'application clinique
 - Inhiber ces facteurs pour améliorer le contrôle local et pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules

- Profil protéique FGF-2 / Intégrine $\beta 3$
 - signature de résistance au traitement radiochimiothérapique des cancers bronchiques non à petites cellules

- Identifier la présence de ces facteurs pour « prédire » la réponse au traitement
 - guide à la stratégie thérapeutique
 - vers une classification biologique et/ou moléculaire des cancers
 - vers un « traitement à la carte » individualisé

C. Massabeau, I. Rouquette, V. Lauwers, J. Mazières, C. Toulas, E.Moyal

$\beta 3$ integrin / FGF-2 expression profile : signature of local progression after radio-chemotherapy for NSCLC

Remerciements

- Département de Radiothérapie ICR *Dr Bachaud*
 - Radiobiologie-Unité INSERM U563 ICR *Dr Toulas, Pr Moyal, Pr Favre*
 - Service d'Anatomopathologie CHU Rangueil *Dr Rouquette, Pr Delisle*
 - Service de Pneumologie CHU Larrey *Pr Mazières, Pr Didier*
 - Service d'Oncologie médicale ICR *Dr Caunes, Pr Roché*
-