

PARATOXOR:

Recherche de facteurs biologiques et génétiques prédictifs de la radio-toxicité pour des patients porteurs d'un cancer ORL

Céline MIRJOLET, PhD
Radiobiologiste

Philippe MAINGON PU-PH
Dijon



Forum CGE, 24-25 Novembre 2016, Nancy



Prise en charge des cancers ORL

Radiothérapie (conformationnelle, IMRT, ARCthérapie) +/- CT, +/- chirurgie

Toxicités radio-induites :

AIGUES

- Mucites
- Dysphagie
- Radio-dermites
- Xérostomie ...

~ 30% grade ≥ 3 (+ si RT 3D Conf!)
→ Arrêt traitement

TARDIVES

- Fibrose...

Dépend de :

- Dose et technique de Rth
- Fractionnement
- Volume
- **Tolérance inter-individuelle variable**

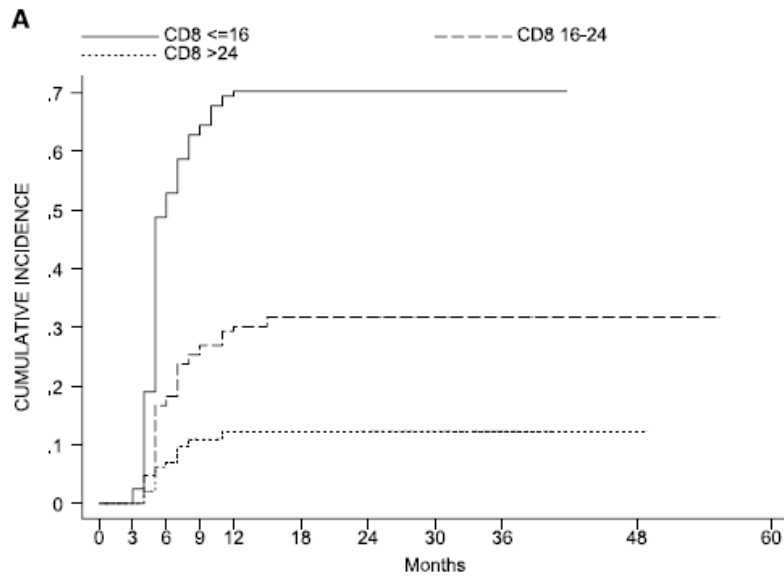


Intérêt de développer des facteurs prédictifs de l'hyper-radiosensibilité

Personnalisation de la radiothérapie

Facteurs prédictifs biologiques et génétiques

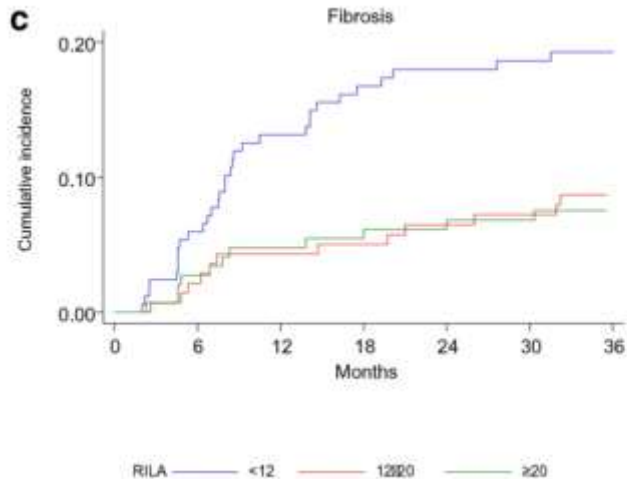
Apoptose radio induite des lymphocytes CD8+ : RILA



Corrélation entre toxicités tardives et RILA

n= 393 (sein, génito-urinaire, gastro-intestinal, ORL, glioblastome...)

*Ozsahin M. Clin Cancer Res
2005;11:7426-33*



Corrélation entre toxicités fibrose G≥2 et RILA

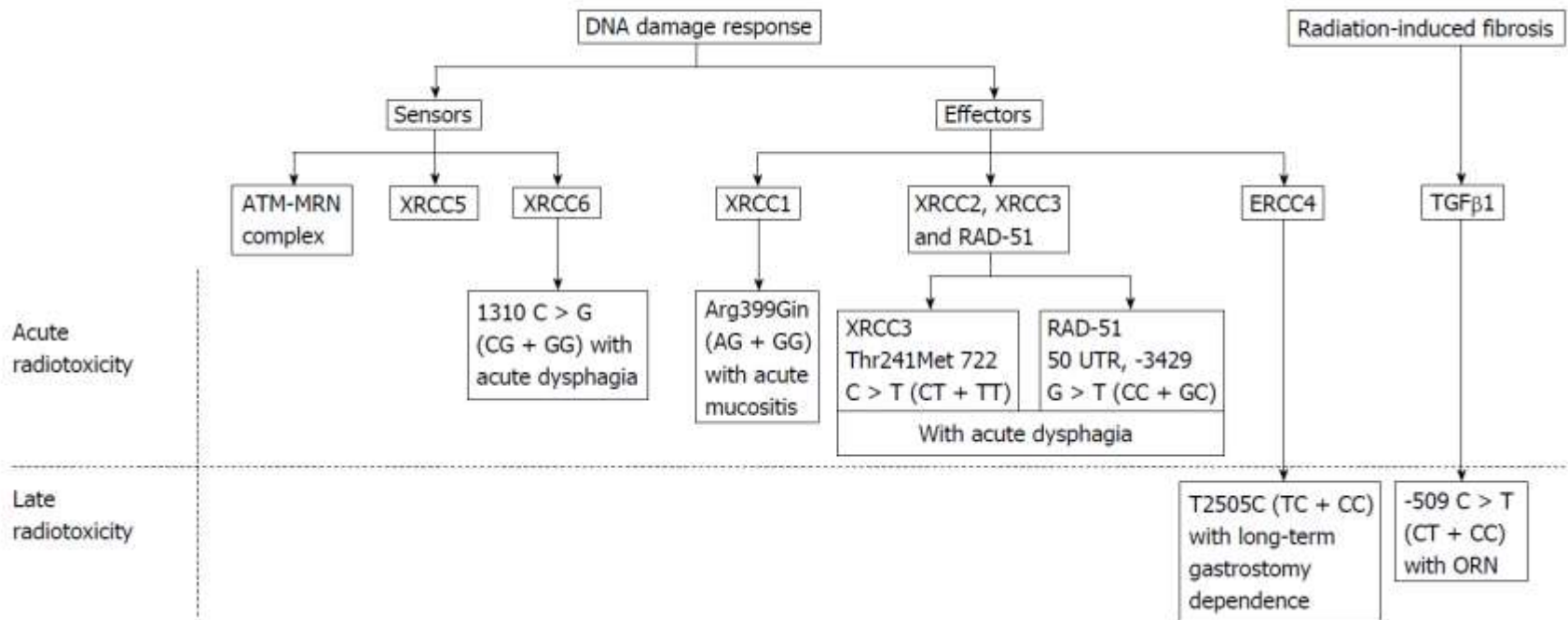
n= 456, sein

Azria et al., 2015, EBioMedicine

Facteurs prédictifs biologiques et génétiques

SNPs largement étudiés entre 2010-2014

Résultats contradictoires et difficiles à compiler



A partir de Ghazali et al., 2012, Oral Oncol

=> Intérêt d'évaluer plusieurs types de facteurs prédictifs de toxicités radio-induites pour les patients ORL

Matériels et Méthodes

200 patients inclus dans l'étude QdV ORL

88 patients n'ont pas signé
2nd consentement

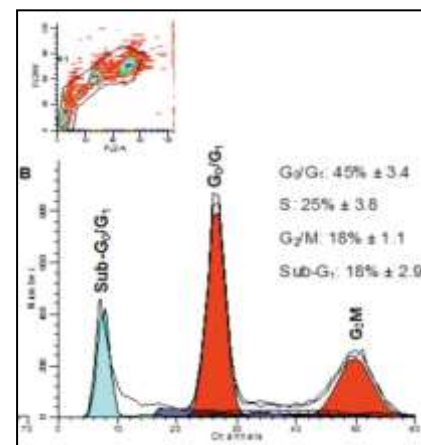
112 patients inclus dans l'étude ancillaire
PARATOXOR

4 échantillons perdus
(pb de transport)

109 échantillons sanguins analysés
pour les RILA

96 échantillons (ADN des
lymphocytes) analysés par NGS sur 52
gènes (réparation ADN, Inflammation,
métabolisme stress oxydatif...)

CPP
ANSM



Nextera Rapid
Capture
(MiSeq, Illumina)

Validation de l'analyse des RILA par la plateforme de l'ICL

Cancer/Radiothérapie 20 (2016) 391–394



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



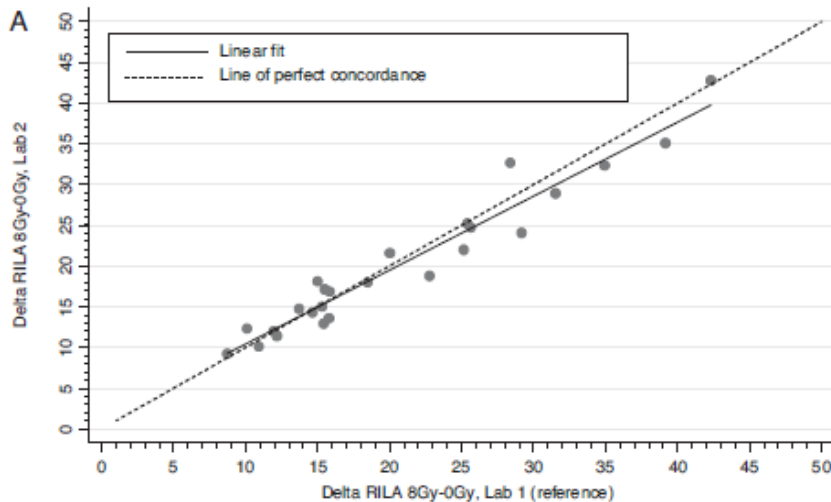
Brief communication

Correlation between radio-induced lymphocyte apoptosis measurements obtained from two French centres

Corrélation des valeurs d'apoptose radio-induite des lymphocytes obtenues par deux centres français



C. Mirjolet^{a,*}, J.L. Merlin^{b,c,d}, C. Dalban^e, P. Maingon^a, D. Azria^{f,g}



Pour 25 patients: double envoi des échantillons sanguins :

- Pr JL MERLIN à l'ICL
- Pr D AZRIA, ICM (réfèrent)

Description de la population analysée

	N = 109	%
Age à l'inclusion		
médiane [min - max]	58.0 [40.0 - 87.0]	
Sexe		
Homme	76	69.7
Femme	33	30.3
Localisation		
Cavité buccale/ Glande salivaire	25	22.9
Pharynx	43	39.5
Larynx	22	20.2
Sinus	8	7.3
Autres	11	10.1

	N = 109
Dose totale RT (Gy)	
médiane [min - max]	66 [50 - 72]
inconnu	1
Nombre de fraction	
médiane [min - max]	33 [25 - 35]
inconnu	0
Dose (Gy) / fraction	
médiane [min - max]	2 [1.9 - 2.4]
inconnu	1

Evaluation des toxicités (CTCAE-V3)

	Toxicités aiguës (6 mois)		Toxicités tardives (24 mois)	
	N = 109	%	N=109	%
Toxicité maximale				
1	3	2.8	3	2.8
2	39	35.8	34	31.2
3	58	53.2	63	57.8
4	9	8.3	9	8.3
Toxicité non hématologique maximale				
1	3	2.8	3	2.8
2	40	36.7	35	32.1
3	59	54.1	64	58.7
4	7	6.4	7	6.4
Toxicité hématologique maximale				
0	72	66.1	74	67.9
1	8	7.3	9	8.3
2	10	9.2	10	9.2
3	10	9.2	12	11.0
4	2	1.8	2	1.8
Non fait	7	6.4	2	1.8

TALRI et toxicités radio-induites

TALRI	N = 109
% 0 Gy	
médiane [min - max]	2.7 [0.8 - 9.8]
% 8 Gy	
médiane [min - max]	20.9 [8.2 - 67.8]
delta (8-0)	
médiane [min - max]	17.9 [7.2 - 58.0]

Avec toxicités Aiguës

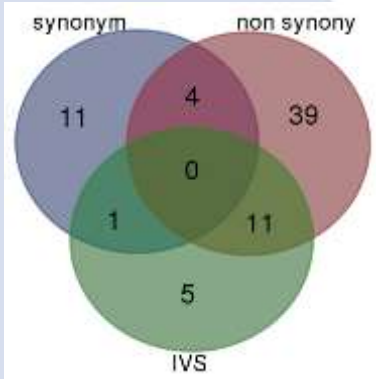
Avec toxicités tardives

Résultats non-publiés

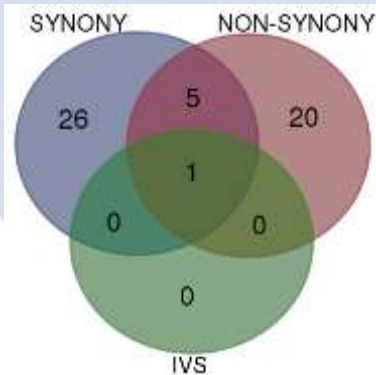
Données de NGS et toxicités radio-induites

TOX aiguës non-hématologiques

ATM

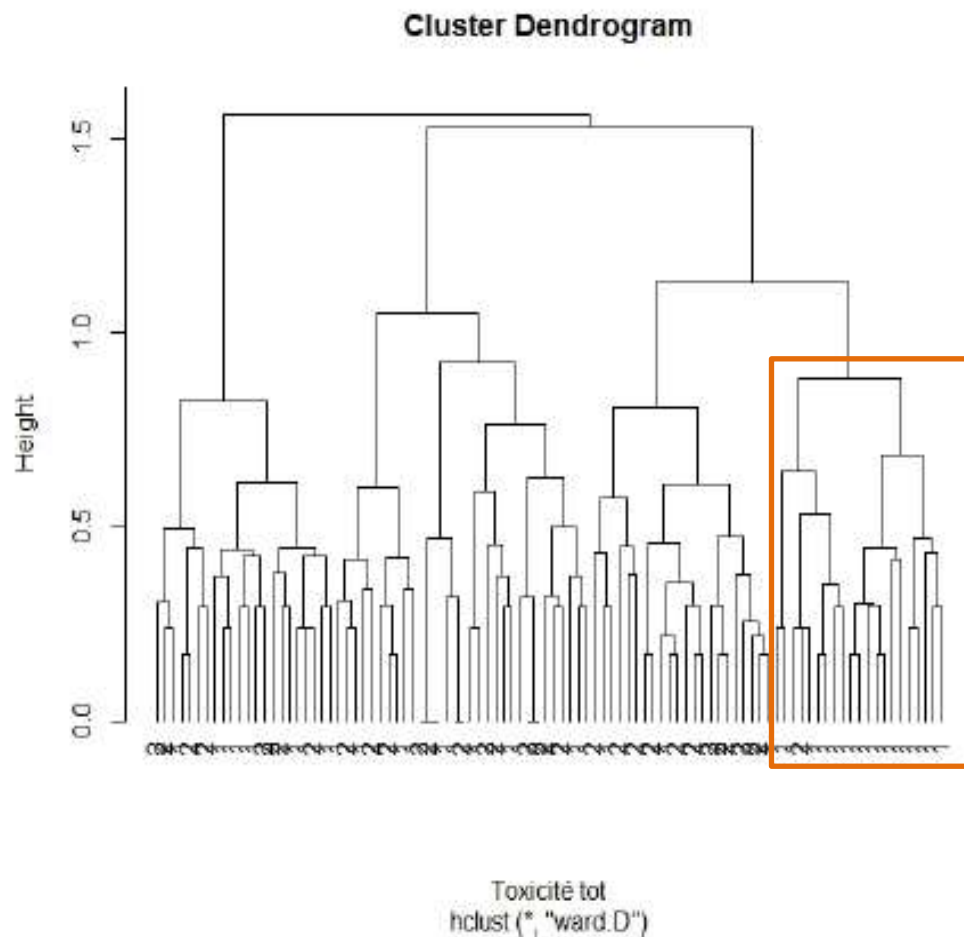


Ligase 4



Résultats non-publiés

Analyse adaptée aux données génétiques



Particularités de ces patients ?

FIGURE 3 – Dendrogramme obtenu sur les variants "IVS" pour l'ensemble des patients. Distance de Sokal et Michener et méthode de Ward. Chaque patient est représenté par son score de toxicité. 1 : score 3-4, 2 : score 0-2.

En bleu clair : patients du groupe A, en bleu foncé : les autres patients

Conclusions et perspectives



Les TALRI ne peuvent pas prédire les toxicités dans le cas d'irradiation ORL !



Nous n'avons pas mis en évidence un profil mutationnel type pour les patients avec toxicités graves



Mais existe un sous groupe de patients sensibles présentant un profil similaire !



Comprendre les particularités de ces patients pour mieux sélectionner ?



Avantages de l'étude : localisation unique, recueil prospectif des tox, type de traitement comparable, pas que données de SNPs



Refaire les analyses pour différents types de tox (mucites, dermatite, fibrose...)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Cancer Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/canlet



Mini-review

Radiogenomics: A systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity?



Carsten Herskind ^{a,*}, Christopher J. Talbot ^b, Sarah L. Kerns ^{c,d}, Marlon R. Veldwijk ^a, Barry S. Rosenstein ^{c,e,f}, Catharine M.L. West ^g

SNPs, Génome, expression de gènes , épigénétique, protéomique, cytokines plasmatiques ...

Projet EMERGENCE

 **Validation des données RILA de la plateforme NANCY**

 **Indispensable pour d'autres études plus larges (SARI, PHRC national)**

 **Travail multidisciplinaire et multi-site**

 **Validation des différentes modalités d'analyses statistiques avec données croisées (généétiques et cliniques)**

 **Bases précieuses pour exploiter prochaines études en cours**

Financements

Projet Emergence



Radiothérapie: Pr P Maingon, Investigateurs

CRC : ARCs, E Rederstorff, O Buirey



Plateforme de biologie moléculaire: R Boidot PhD, S Chevrier, C Truntzer PhD

Statistiques/Méthodo : Pr F Bonnetain, M Gauthier, J Blanc, C Dalban
Dr A Bertaut, S Yonli PhD



Dr D Peiffert, Pr JL Merlin, M Husson...



Pr D Azria, M Coelho



CENTRE PAUL STRAUSS
centre régional de lutte contre le cancer

Pr G Noël, A Bernard ...



C Truntzer PhD

L'innovation en recherche clinique



UMS AMMICA: G Meurice, PhD