

# **Accélérer le traitement et le suivi des patientes atteintes pour un cancer du sein triple-négatif**

Benoit Paquette, Ph.D.

Département de Médecine nucléaire et radiobiologie

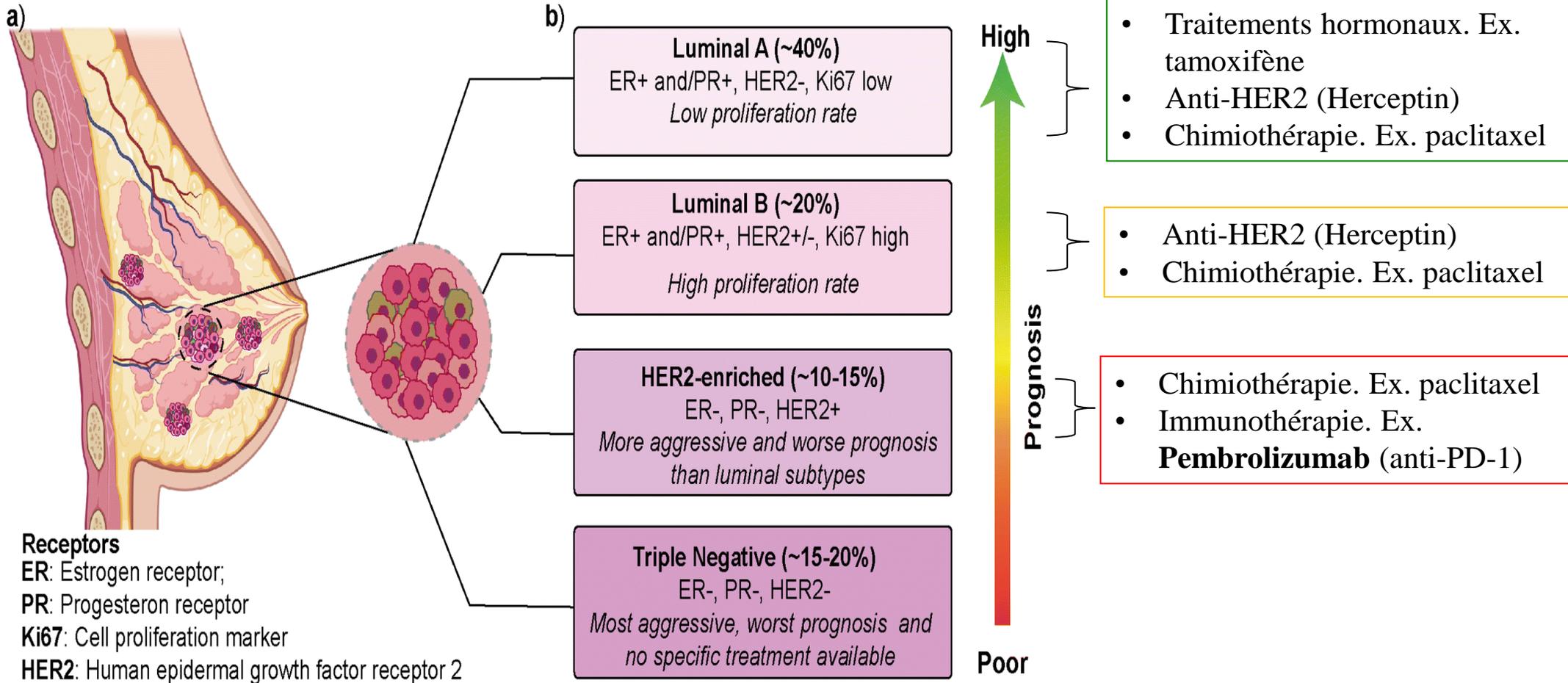
Université de Sherbrooke

# Objectifs

---

1. Sous-groupes de cancer du sein: un peu de nomenclature et présentation clinique
2. Pertinence d'améliorer le traitement pour le sous-groupe triple-négatif (**TNBC**)
3. Trois conséquences de l'inflammation induite par la radiothérapie sur l'évolution possible d'un cancer
4. Effet abscopal et immunothérapie
5. Les cytokines inflammatoires sont-elles des agents doubles?
6. Études précliniques supportant que l'inflammation induite par la radiothérapie pourrait être impliquée dans la récurrence
7. Résultats préliminaires d'une étude clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif

# Sous-groupes de cancer du sein

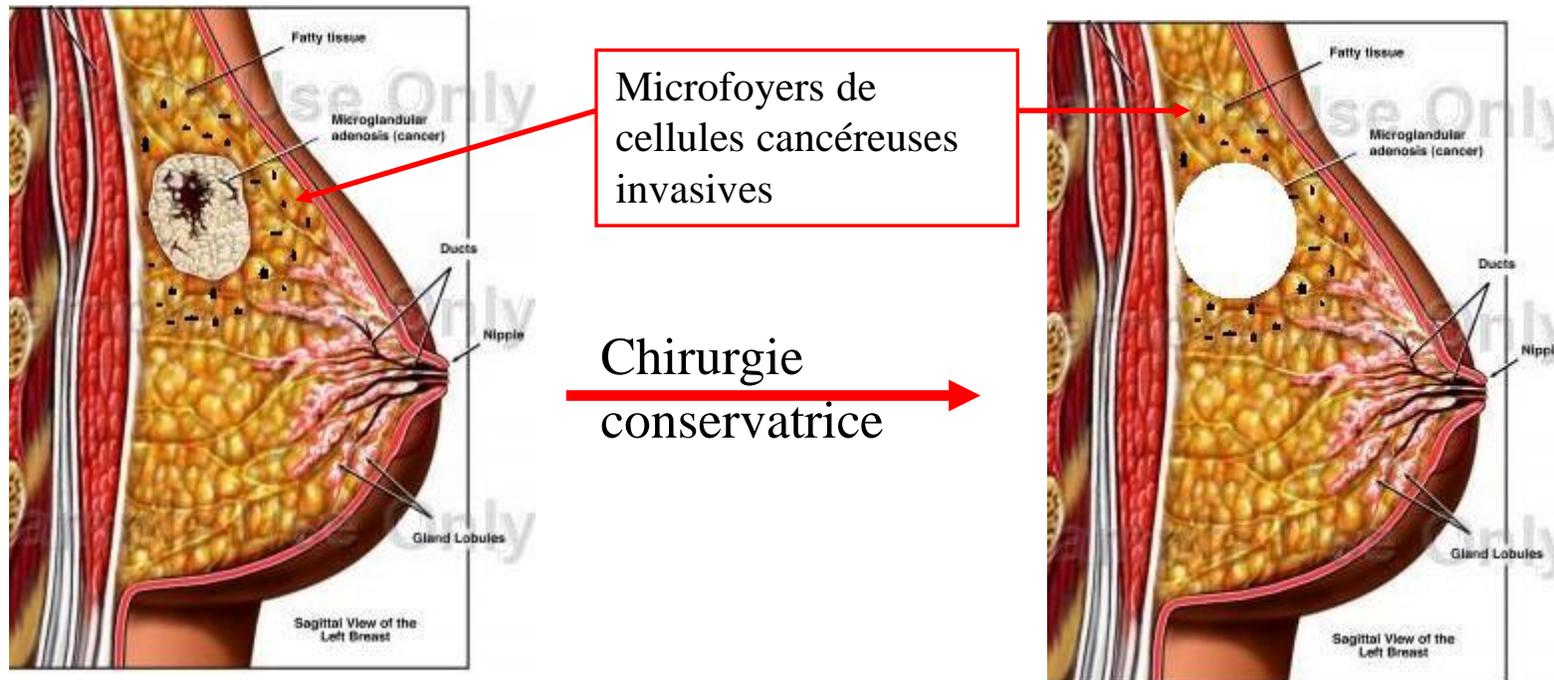


# Pertinence d'améliorer le traitement pour le sous-groupe triple-négatif

- Le suivi post-traitement (follow-up): basé sur l'observation par la patiente de symptômes suspects de récurrence.
- Des tests d'imagerie sont alors effectués et de nouveaux traitements sont prescrits si une récurrence est détectée.
- Malheureusement, la récurrence est souvent déjà très avancée et la survie médiane post-récurrence est courte (~18 mois).
- Un programme de suivi périodique par imagerie avant l'apparition des symptômes serait souhaitable. Cependant, un tel programme pour toutes les patientes nécessiterait d'importantes ressources et créerait un stress inutile chez celles à faible risque de récurrence.

- Aucun test n'est disponible pour identifier les patientes TNBC qui récidivent dans les trois premières années post-traitement
- Besoin de nouveaux traitements pour prévenir la récurrence

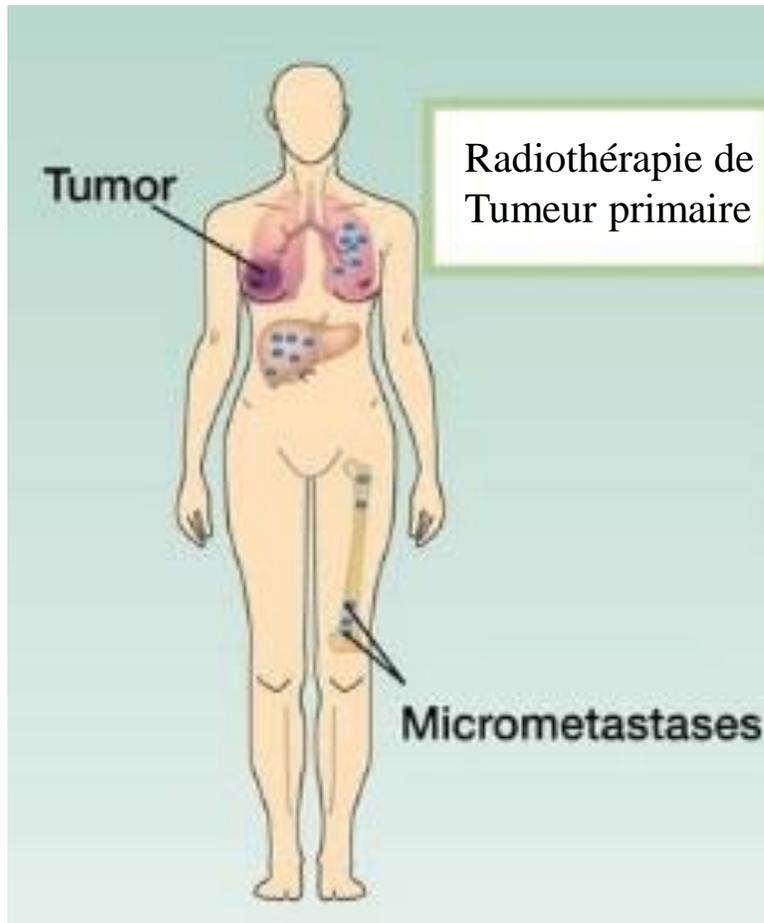
# Traitements: chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie



Des microfoyers de cellules cancéreuses sont dispersés à travers le sein chez 39-63% des femmes.

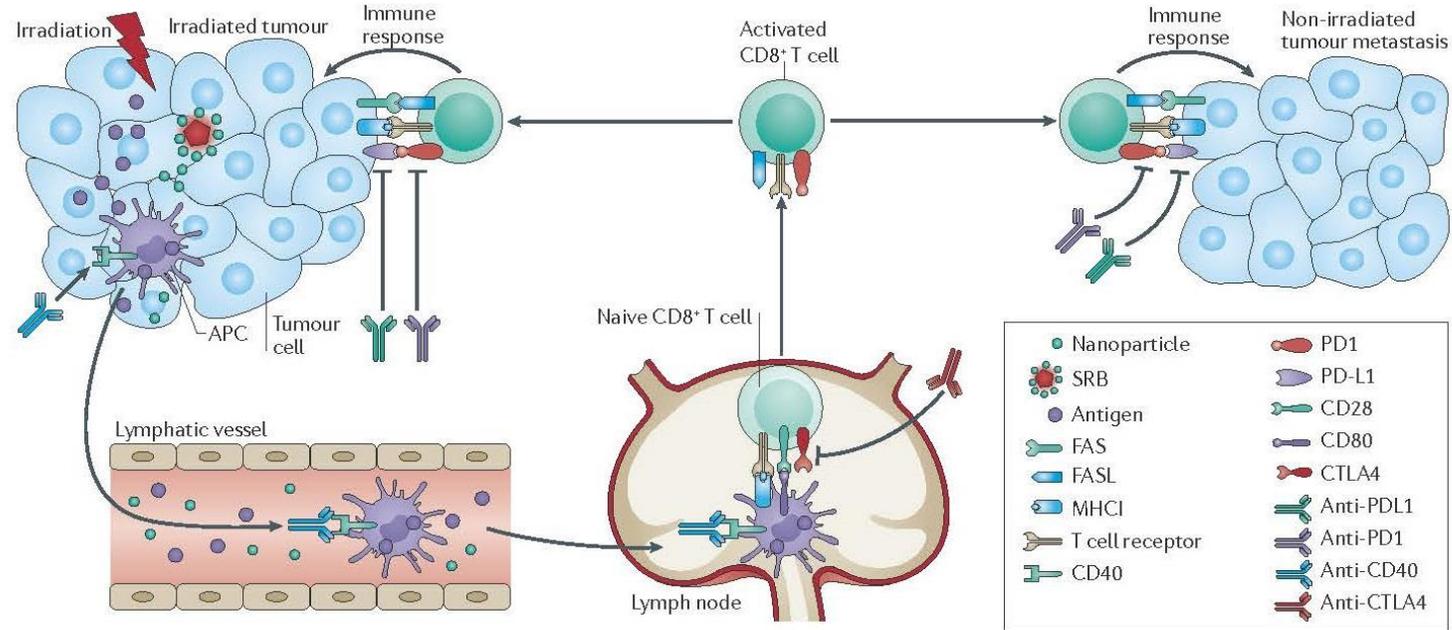
Le sein au complet doit donc être irradié, ainsi que les ganglions lymphatiques en périphérie qui pourraient contenir des cellules cancéreuses.

# Trois conséquences de l'inflammation induite par la radiothérapie sur le développement possible d'un cancer



- 1) Aucune modification de la croissance des métastases - La plus fréquente
- 2) Régression du volume métastatique appelé effet abscopal - Rapporté en clinique mais rarement observé. **Base de l'immunothérapie**
- 3) Stimulation du développement des métastases - Trouvé dans des modèles animaux, mais pas confirmé par une étude clinique

# Effet abscopal



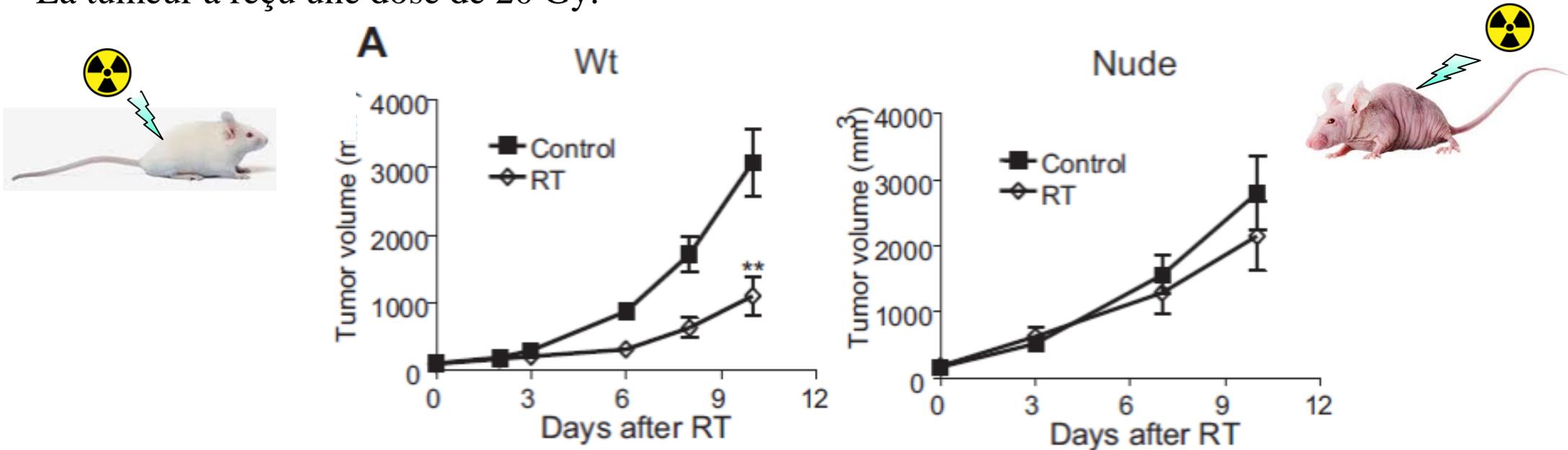
1. La radiothérapie augmente l'exposition de néoantigènes à partir de cellules tumorales.
2. Ces néoantigènes sont captés par des cellules présentatrices d'antigène (APC).
3. Les cellules APC se déplacent vers le ganglion lymphatique pour éduquer des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+).
4. Ces lymphocytes T activés spécifiquement contre les néoantigènes retournent dans la circulation pour ensuite infiltrer la tumeur primaire et les métastases non irradiées.

(Nature Reviews Cancer, 18:313-322, 2018).

# Effets anti-tumoraux de la radiothérapie associés au système immunitaire

# Le système immunitaire est un allié de la radiothérapie

- Des cellules de mélanome B16 ont été implantées dans une souris immunocompétente ou une souris *nude* immunoréprimée (déficiente en lymphocytes T).
- Les cellules B16 sont agressives, faiblement immunogéniques et radio-résistantes.
- La tumeur a reçu une dose de 20 Gy.

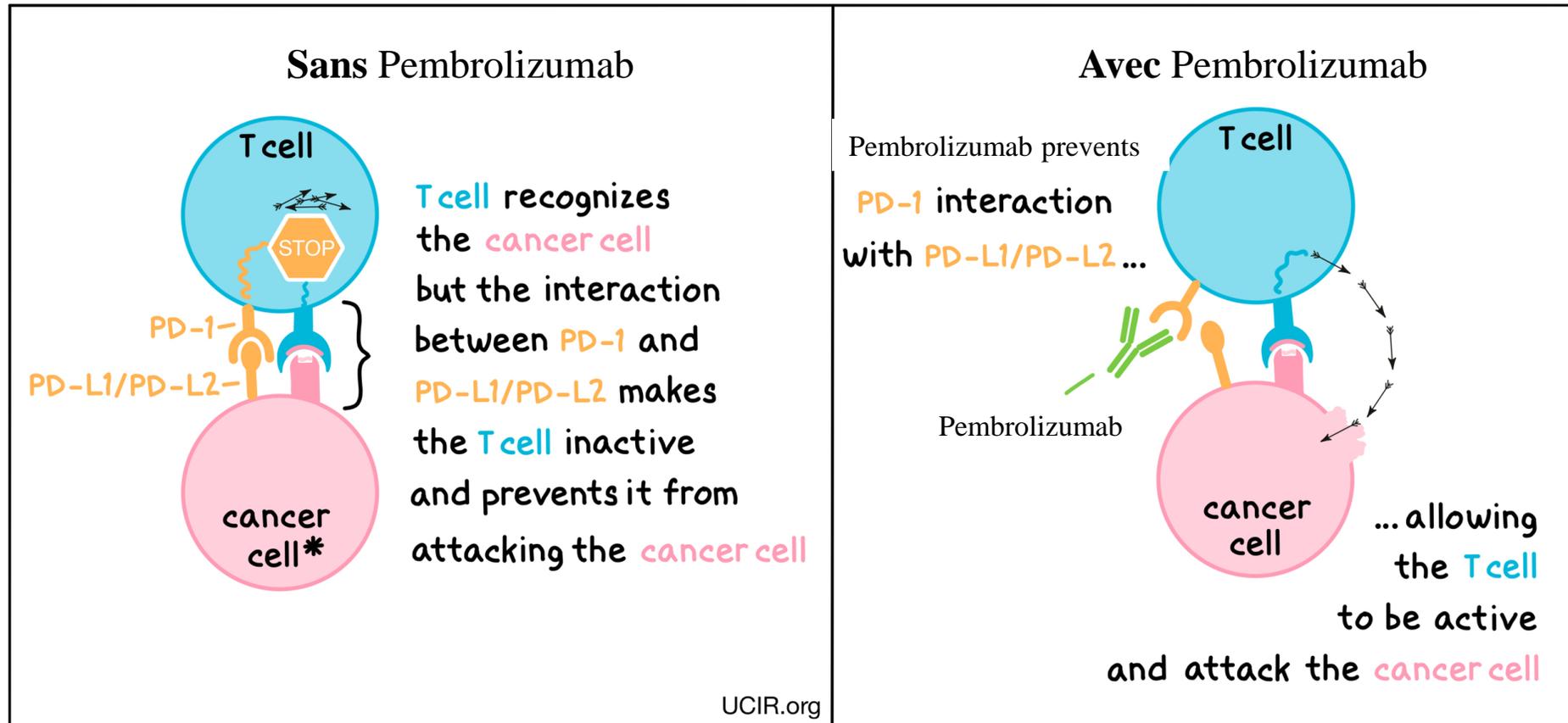


- Dans les souris immunocompétentes, le volume des tumeurs B16 irradiées était 3 fois plus petit que celui des tumeurs non irradiées, alors que chez les souris immunoréprimées, aucune différence significative n'a été observée entre les tumeurs irradiées et non-irradiées.
- Associé à une augmentation de lymphocytes T CD8+ infiltrés dans la tumeur chez les souris immunocompétentes.

# Traitements: immunothérapie

Anticorps dirigé contre un point de contrôle de la réponse immunitaire. Ex. **Pembrolizumab** (anti-PD-1). **BUT**: Prolonger l'effet anti-tumoral des lymphocytes CD8+

**Depuis le début 2023**, le Pembrolizumab est approuvé comme traitement de première ligne et remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).



# Cytokines inflammatoires sont-elles des agents doubles?

---

- La radiothérapie consiste à administrer 5 à 25 fractions de radiation pour une dose totale de 26 à 50 Gy. Ainsi, la dose accumulée lors des premières fractions n'est pas létale pour une grande partie des cellules cancéreuses.
- Les cellules cancéreuses infiltrées dans le sein sont entourées d'adipocytes, de fibroblastes et de macrophages. Lorsqu'elles sont irradiées, ces cellules libèrent des cytokines qui peuvent:
  - 1. Stimuler la réponse immunitaire anti-cancéreuse (effet abscopal)**
  - 2. Augmenter l'invasion des cellules cancéreuses et le développement de métastases.**

# Inflammation induite par les radiations peut stimuler le développement des métastases

Certaines cytokines inflammatoires sont connues pour favoriser le développement des métastases

Cytokines	Effets	Références
IL-1 $\beta$	Invasion Metastasis	Paquette et al. <i>Radiat Res</i> <b>180</b> , 292-298, 2013 Soria, G. et al. <i>BMC Cancer</i> 11, 130, 2011
IL-4	Invasion	Gocheva, V. et al. <i>Genes &amp; development</i> 24, 241-255, 2010,
IL-6	Invasion	Liu, Q. et al. <i>J Neurooncol</i> 100, 165-176, 2010.
IL-10	Aggressiveness	Sung, W. W. et al. <i>Clin Cancer Res</i> 19, 4092-4103, 2013
IL-17	Invasion Tumor growth	Chen, W. C. et al. <i>Histopathology</i> 63, 225-233, 2013
MIP-2	Invasion Tumor growth Metastasis	Kollmar, O. et al. <i>Ann Surg Oncol</i> 13, 263-275, 2006

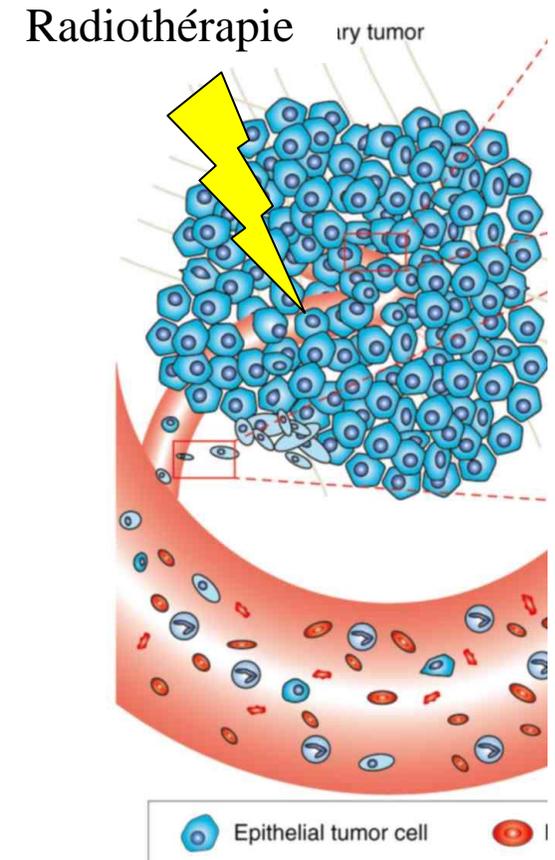
La capacité de la radiothérapie à stimuler l'invasion des cellules cancéreuses et la formation des métastases est-elle observée en clinique?

# Les contraintes de la radiothérapie

Comment la radiothérapie influence-t-elle le devenir des cellules tumorales circulantes?

L'idée que la radiothérapie puisse contribuer au développement des métastases n'est pas nouvelle, ayant été décrite il y a plus de 70 ans.

Des cellules tumorales circulantes sont libérées pendant la radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), celles-ci pouvant être à l'origine des métastases (*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **88**, 395-403, 2014).



(Martin et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **88**: 395-403, 2014)

# Malgré cette inflammation, la radiothérapie n'est-elle pas bénéfique pour les patients atteints de cancer?

---

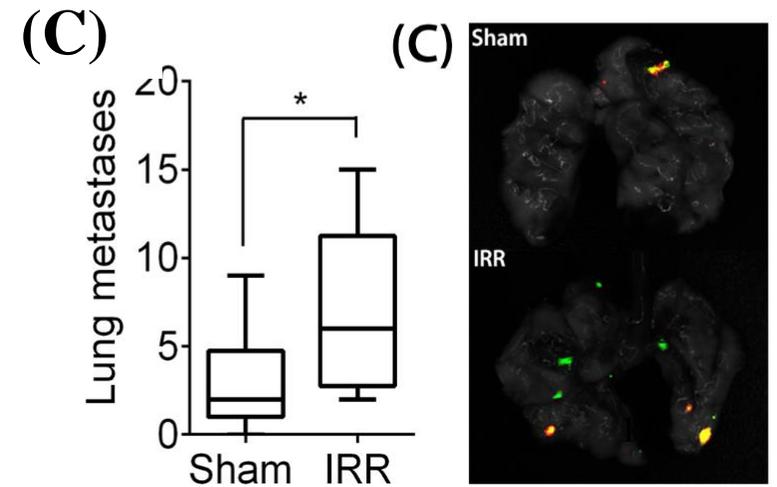
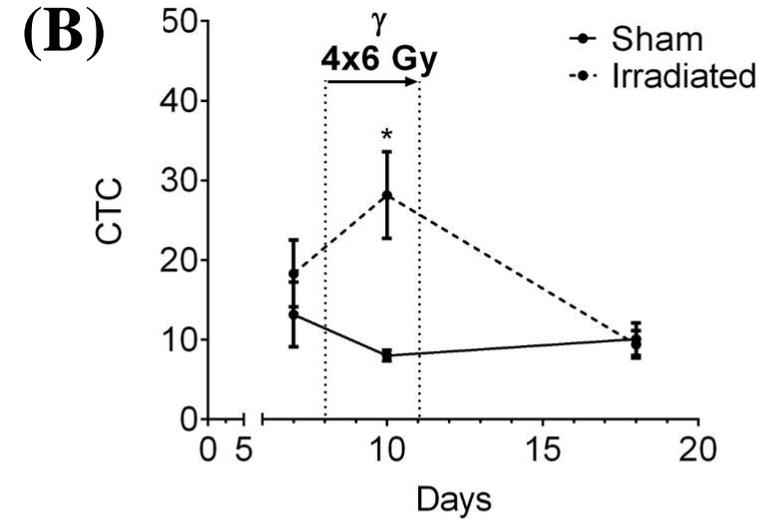
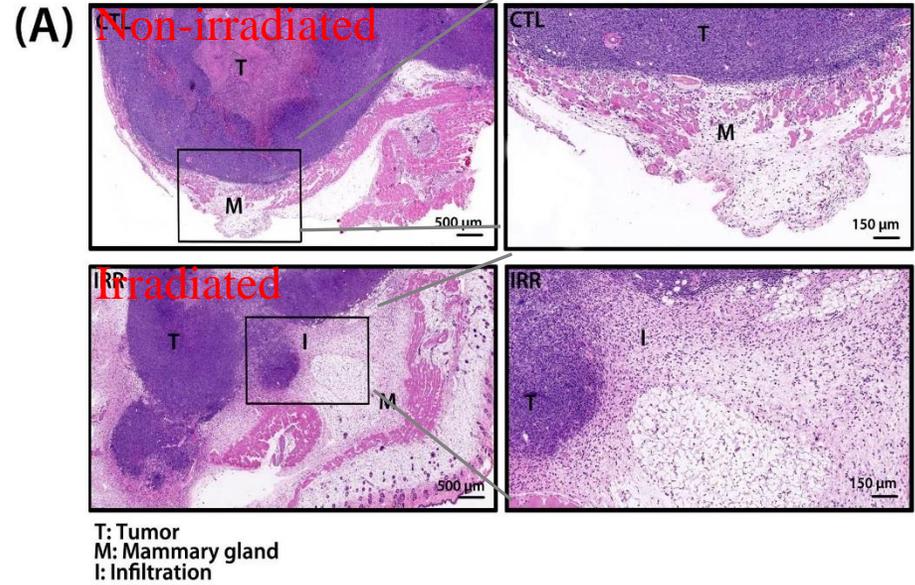
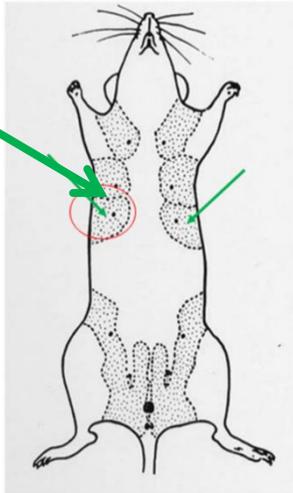
- La radiothérapie a indéniablement amélioré la survie des patients atteints de cancer au cours des dernières décennies.
- Cependant, la planification de la radiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) présente toujours des défis importants. 70 à 80% des patientes TNBC bénéficient d'une radiothérapie et sont guéries.
- Inversement pour les autres, une récurrence apparaîtra au cours des 3 premières années après le traitement et la guérison est peu probable.

*(Molecular oncology 4, 209-229, 2010)*

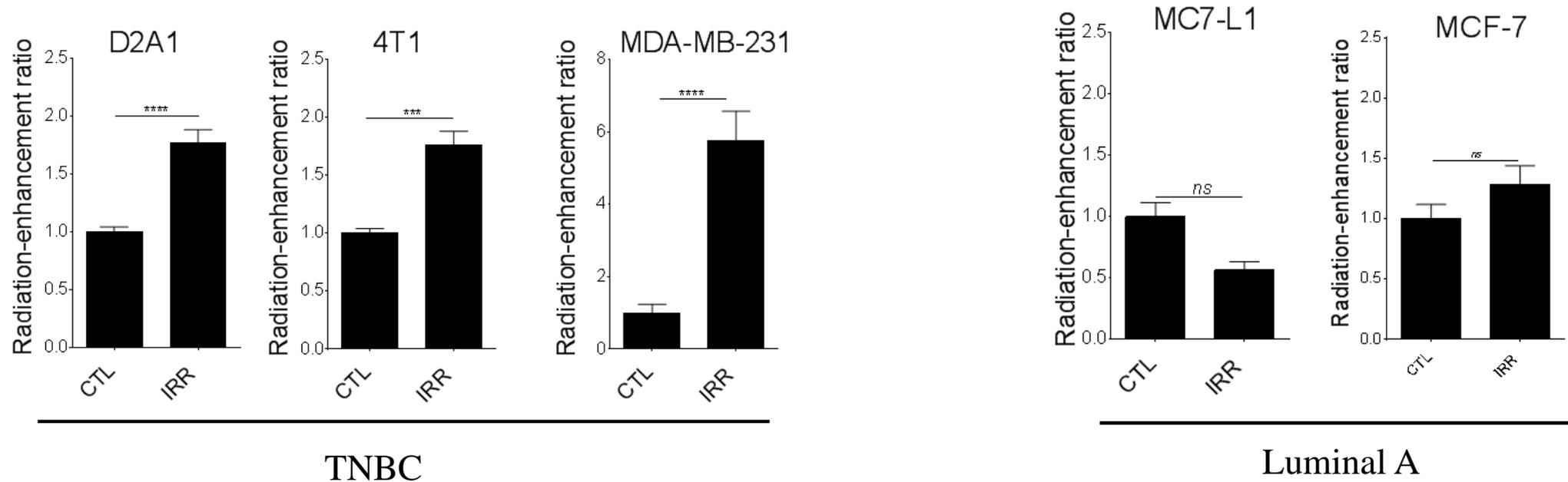
Est-ce que la radiothérapie administrée chez  
des patientes TNBC produit une  
inflammation qui augmente l'invasion des  
cellules cancéreuses *in vitro* et la formation  
de métastases dans un modèle animal?

# L'irradiation d'une tumeur TNBC augmente (A) l'invasion des cellules TNBC dans la glande mammaire, (B) le nombre de cellules tumorales circulantes (CTC) et (C) de métastases

Tumeur TNBC D2A1  
+  
4 x 6 Gy



# La stimulation de l'invasion des cellules cancéreuses par les radiations n'est pas un phénomène universel



Les fibroblastes irradiés augmentent le caractère invasif des lignées cellulaires TNBC, mais n'ont pas d'effet sur les lignées cellulaires Luminal A.

# Radiothérapie: effets sur l'invasion des cellules cancéreuses

## Sélection des patientes TNBC

- Confirmation en pathologie d'une tumeur TNBC
- Noyaux lymphatiques: 0 à 3
- Pas de métastase détectée
- Chirurgie standard et chimiothérapie avant la radiothérapie
- Ou chirurgie après la chimiothérapie et radiothérapie

## Protocole

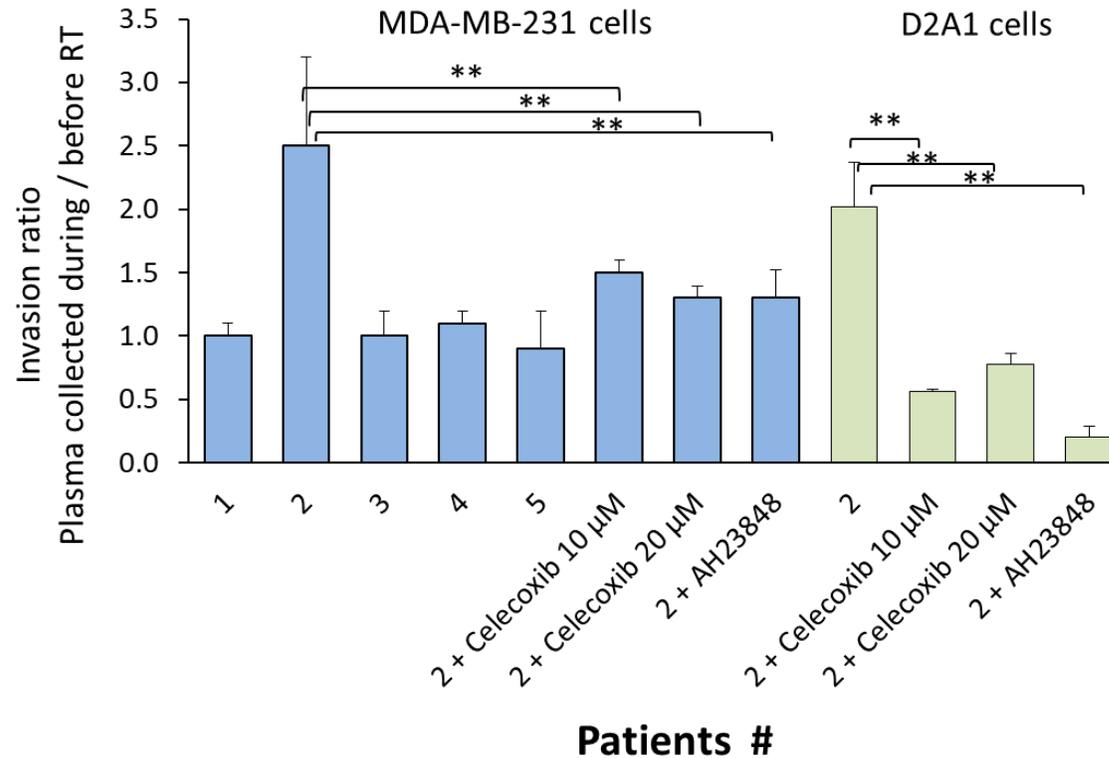
- Prélèvement d'un échantillon de sang avant la radiothérapie (plasma avant) et après la 4<sup>e</sup> fraction de radiation (plasma pendant)
- Isoler le plasma par centrifugation

Plasma prélevé  
avant la  
radiothérapie  
**(plasma avant)**



Plasma prélevé  
après la 4<sup>e</sup> fraction  
de radiation  
**(plasma pendant)**

# Radiothérapie: effets sur l'invasion des cellules cancéreuses

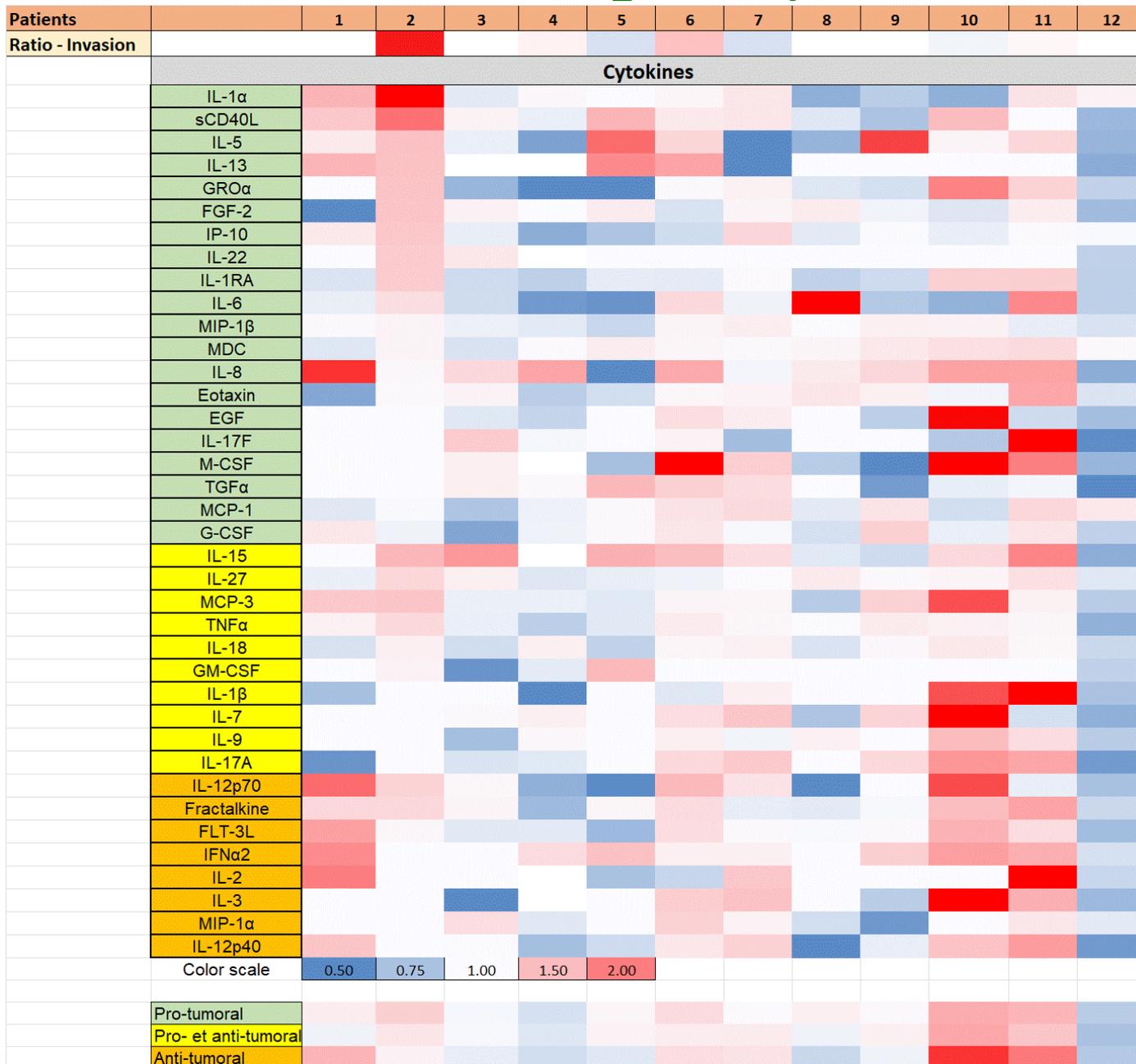


Le plasma récolté pendant la radiothérapie chez la patiente #2 a significativement augmenté l'invasion des cellules MDA-MB-231 et D2A1.

Cette stimulation a été bloquée en ajoutant l'antagoniste (AH23848) du récepteur EP4 de la prostaglandine E2 (PGE2), ainsi qu'avec l'anti-inflammatoire Célécoxib (inhibiteur COX-2).

La PGE2 est produite par l'enzyme cyclooxygénase-2 (COX-2) dont l'expression est stimulée par les radiations.

# Radiothérapie: cytokines inflammatoires induites



Cytokines inflammatoires dosées dans les plasmas récoltés des patientes **avant** la radiothérapie et **après** la 4<sup>e</sup> fraction de radiation.

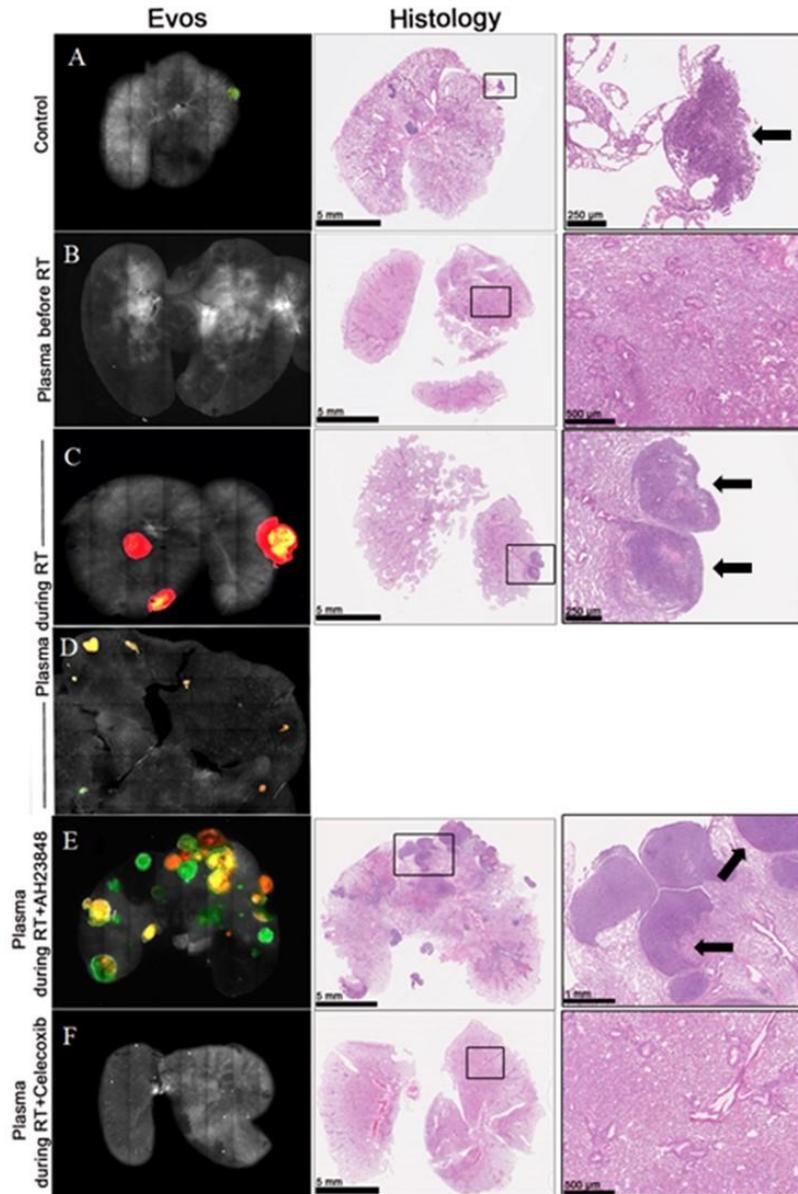
Suivi adéquat pour les patientes 1 à 5.  
Le cancer de la patiente #2 a récidivé dans les 9 mois suivant les traitements.

But: Déterminer quelles cytokines pro- et anti-tumorales permettra d'identifier les patientes à haut risque de récurrence.

D'autres patientes sont recrutées afin de confirmer si un profil de cytokines associées à la récurrence.

Sites de recrutement: CHU de Sherbrooke, Montréal, Québec et Strasbourg, France.

# Radiothérapie: effets sur la formation de métastases



Cellules D2A1 incubées:

A) sans plasma d'une patiente,

B) avec le plasma pré-RT de la patiente #2

C et D) avec le plasma durant la RT de la patiente #2

E) plasma pendant la RT + inhibiteur AH23848 du récepteur EP4 de la PGE2

F) plasma pendant la RT + inhibiteur de la COX-2, le Célécoxib.

Un développement important des métastases a été observé seulement avec le plasma récolté durant la radiothérapie de la patiente #2. Cette stimulation a été complètement bloquée en traitant les souris avec l'inhibiteur anti-inflammatoire de la COX-2, la Célécoxib.

(RT = Radiothérapie)

# Conclusion

---

Le bénéfice de la radiothérapie n'est pas remis en question, car il aide à réduire la récurrence chez la plupart des patientes.

Cependant, la radiothérapie n'éradique pas toujours toutes les cellules cancéreuses disséminées dans le sein.

Chez certains sous-groupes de cancer, comme les TNBC qui récidivent, des cytokines inflammatoires induites par la radiothérapie pourraient favoriser l'invasion locale et la formation des métastases (résultats à confirmer avec un plus grand groupe de patientes).

## **AUSSI À CONFIRMER:**

- 1) Identification des patientes TNBC à haut risque de récurrence par un test sanguin qui mesurerait un groupe de cytokines spécifiquement augmentées par la radiothérapie.
- 2) Capacité d'un anti-inflammatoire comme le Célécoxib pour bloquer la stimulation de l'invasion des cellules cancéreuses et la formation des métastases sera évaluée dans une subséquente étude clinique.