



22, 23 & 24 juin 2016  
Site Oud Sint-Jan  
BRUGES, BELGIQUE

# Génétique des sarcomes radio-induits

Tom Lesluyes

Génétique et Biologie des Sarcomes

INSERM U1218 - ACTION

Institut Bergonié - Bordeaux

22 Juin 2016

## Contexte :

Tous cancers confondus : 60% des patients → radiothérapie

Royaume Uni en 2007 : 298.000 nouveaux cancers diagnostiqués → 1.346 cancers radio-induits (0,45%)

Doses de radiation :

- >50 Gy : mort cellulaire
- <30 Gy : instabilité génomique

En général : les  $\frac{\text{carcinomes}}{\text{sarcomes}}$  sont induits par des doses de radiation  $\frac{\text{faibles}}{\text{fortes}}$

Perez & Brady (2004), *J Pediat Hematol Onc*  
Maddams et al. (2011), *Int J Cancer*  
Kuttesch et al. (1996), *J Clin Oncol*

## Contexte :

Tous cancers confondus : 60% des patients → radiothérapie

Royaume Uni en 2007 : 298.000 nouveaux cancers diagnostiqués → 1.346 cancers radio-induits (0,45%)

Doses de radiation :

- >50 Gy : mort cellulaire
- <30 Gy : instabilité génomique

En général : les  $\frac{\text{carcinomes}}{\text{sarcomes}}$  sont induits par des doses de radiation  $\frac{\text{faibles}}{\text{fortes}}$

Perez & Brady (2004), *J Pediat Hematol Onc*  
Maddams et al. (2011), *Int J Cancer*  
Kuttesch et al. (1996), *J Clin Oncol*

## Définition d'un sarcome radio-induit :

- 1 Radiothérapie au moins 3 ans avant le développement du sarcome
- 2 Sarcome dans la zone de radiothérapie ciblée du précédent cancer
- 3 Différence histologique entre le sarcome et le précédent cancer

RIS (Radiation-Induced Sarcomas) dans les tumeurs solides → ~1% des sarcomes

Période de latence moyenne → 10 ans

Survie à 5 ans → moindre comparée aux sporadiques

Types histologiques principaux → UPS, AS, LMS

Traitements similaires aux sarcomes sporadiques

Cahan et al. (1948), *Cancer* & Arlen et al. (1971), *Cancer*  
Neuhaus et al. (2009), *Eur J Surg Oncol*  
Gladdy et al. (2010), *J Clin Oncol*  
Bjerkehagen et al. (2012), *Br J Cancer*

## Définition d'un sarcome radio-induit :

- 1 Radiothérapie au moins 3 ans avant le développement du sarcome
- 2 Sarcome dans la zone de radiothérapie ciblée du précédent cancer
- 3 Différence histologique entre le sarcome et le précédent cancer

RIS (Radiation-Induced Sarcomas) dans les tumeurs solides → ~1% des sarcomes

Période de latence moyenne → 10 ans

Survie à 5 ans → moindre comparée aux sporadiques

Types histologiques principaux → UPS, AS, LMS

Traitements similaires aux sarcomes sporadiques

Cahan et al. (1948), *Cancer* & Arlen et al. (1971), *Cancer*  
Neuhaus et al. (2009), *Eur J Surg Oncol*  
Gladdy et al. (2010), *J Clin Oncol*  
Bjerkehagen et al. (2012), *Br J Cancer*

# Sarcomes sporadiques et radio-induits : même entités ?

## Non

**Survies différentes**

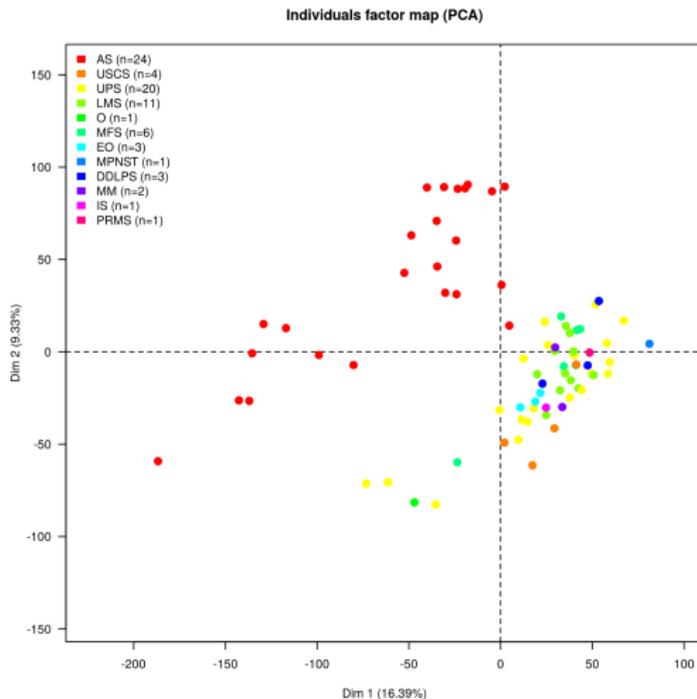
**Localisations différentes** : tronc VS extrémités

**Types histologiques différents** : moins de liposarcomes mais plus d'ostéosarcomes radio-induits

**Altérations différentes** : *MYC* est amplifié et surexprimé dans 50% des angiosarcomes radio-induits et pas dans les angiosarcomes sporadiques

Fletcher et Mertens (2002), *WHO*  
Lagrange et al. (2000), *Radiology*  
Manner et al. (2010), *Am J Pathol*

# Transcriptomique :

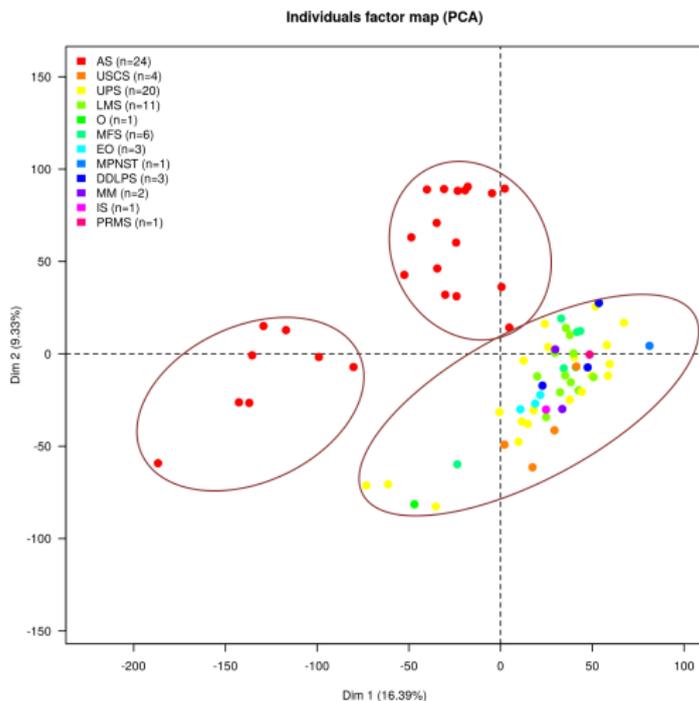


77 RNA-seq SARI

3 groupes principaux :

- groupe 8 "AS 1"
- groupe 16 "AS 2"
- groupe 53 "Autres"

# Transcriptomique :



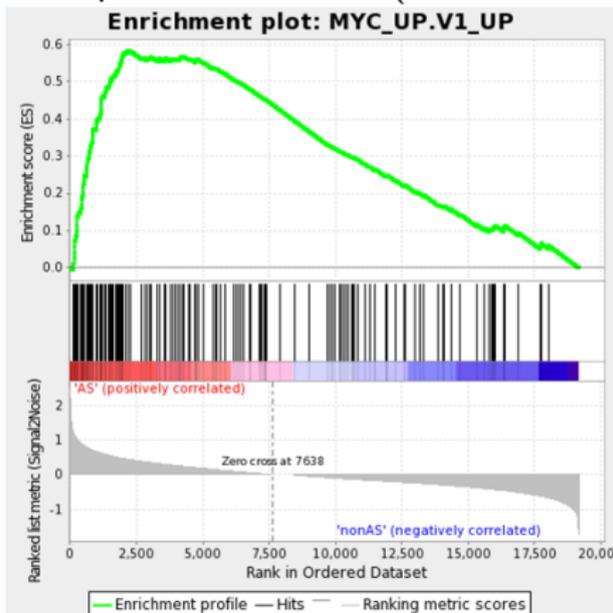
77 RNA-seq SARI

3 groupes principaux :

- groupe 8 "AS 1"
- groupe 16 "AS 2"
- groupe 53 "Autres"

## 24 angiosarcomes VS 53 non-angiosarcomes

*MYC* est bien surexprimé dans les AS ( $P < 1^{-10}$  & LFC > 3)



171 gènes régulés par *MYC*

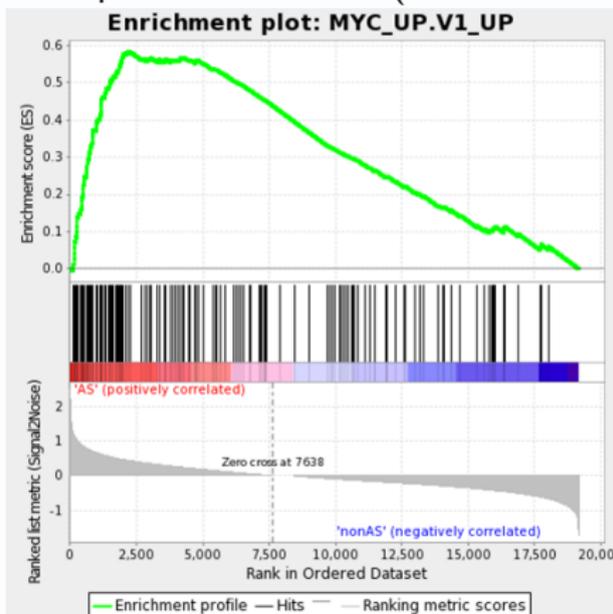
$P=0.015$

GO dans les AS : développement de la peau

GO dans les non-AS : développement des organes

## 24 angiosarcomes VS 53 non-angiosarcomes

*MYC* est bien surexprimé dans les AS ( $P < 1^{-10}$  & LFC > 3)



171 gènes régulés par *MYC*

$P=0.015$

GO dans les AS : développement de la peau

GO dans les non-AS : développement des organes

## 8 AS 1 vs 16 AS 2

*MYC* n'est pas différentiellement exprimé entre ces deux groupes

GO dans les 8 AS 1 : métabolisme et synthèse protéique

GO dans les 16 AS 2 : adhésion et système immunitaire

N'est pas associée à l'âge au diagnostic, au grade, à la taille de la tumeur, à la localisation.

N'est significativement pas associée à la survie mais on note une petite tendance :

|      | En vie | Décès | % survie |          |
|------|--------|-------|----------|----------|
| AS 1 | 2      | 6     | 25       | $P=0.19$ |
| AS 2 | 10     | 6     | 62.5     |          |

## 8 AS 1 vs 16 AS 2

*MYC* n'est pas différentiellement exprimé entre ces deux groupes

GO dans les 8 AS 1 : métabolisme et synthèse protéique

GO dans les 16 AS 2 : adhésion et système immunitaire

N'est pas associée à l'âge au diagnostic, au grade, à la taille de la tumeur, à la localisation.

N'est significativement pas associée à la survie mais on note une petite tendance :

|      | En vie | Décès | % survie    | $P=0.19$ |
|------|--------|-------|-------------|----------|
| AS 1 | 2      | 6     | <b>25</b>   |          |
| AS 2 | 10     | 6     | <b>62.5</b> |          |

Signature CINSARC\* (agressivité tumorale et complexité génomique) :

|             | bon pronostic | mauvais pronostic |          |
|-------------|---------------|-------------------|----------|
| 53 SARI     | 23            | 30                | $P=0.86$ |
| 93 non-SARI | 43            | 50                |          |

Pour les AS : 20 sont de bon pronostic et 4 sont de mauvais pronostic

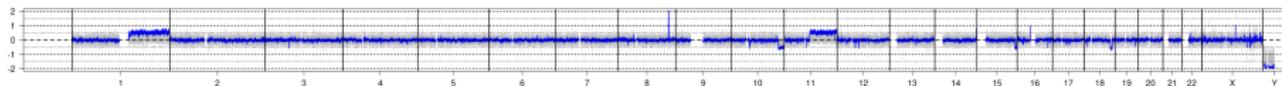
#### CINSARC\*

Signature de 67 gènes impliqués dans la mitose et le contrôle de l'intégrité chromosomique. Pronostique pour la survie de métastases dans plusieurs types de cancers.

Chibon et al. (2010), *Nat Med*  
Lesluyes et al. (2016), *Eur J Cancer*

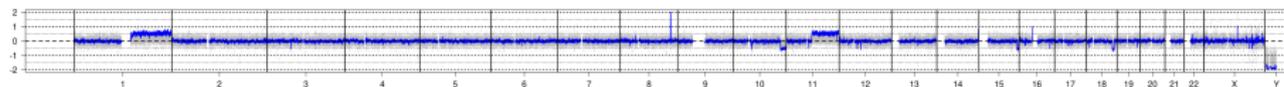
# Génomique :

AS :

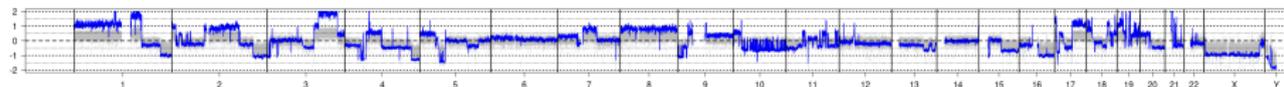


# Génomique :

AS :

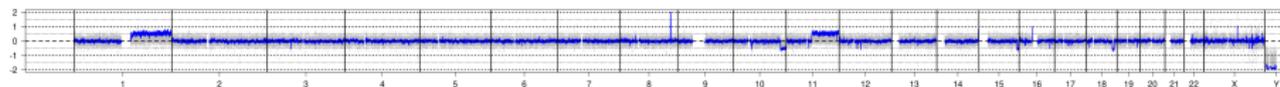


UPS :

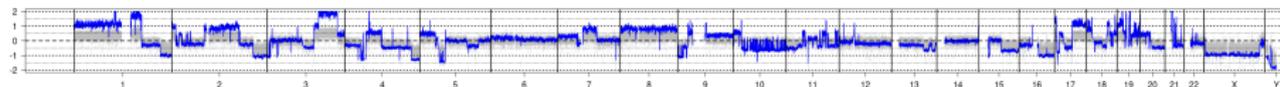


# Génomique :

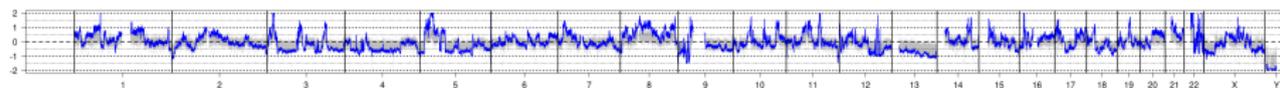
AS :

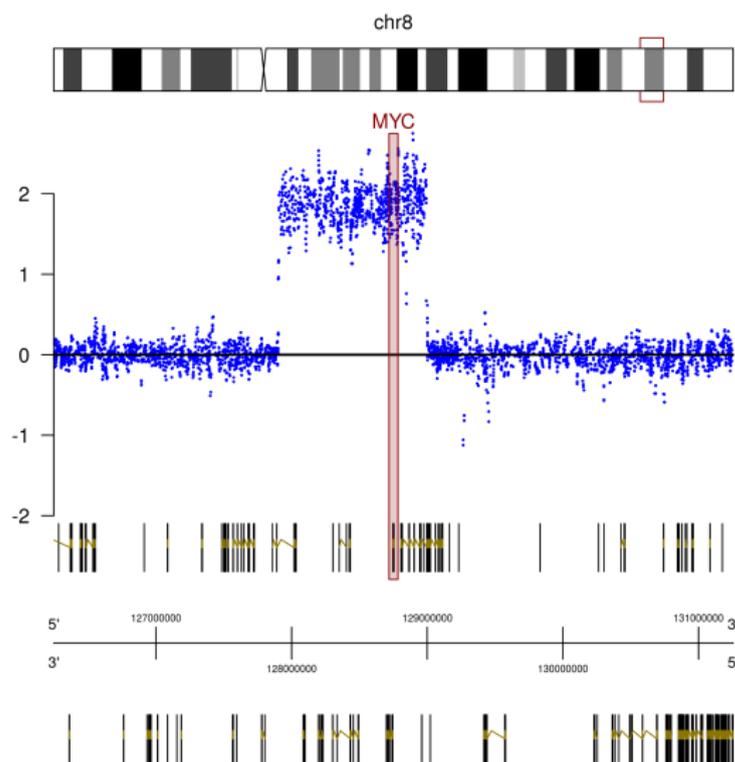


UPS :



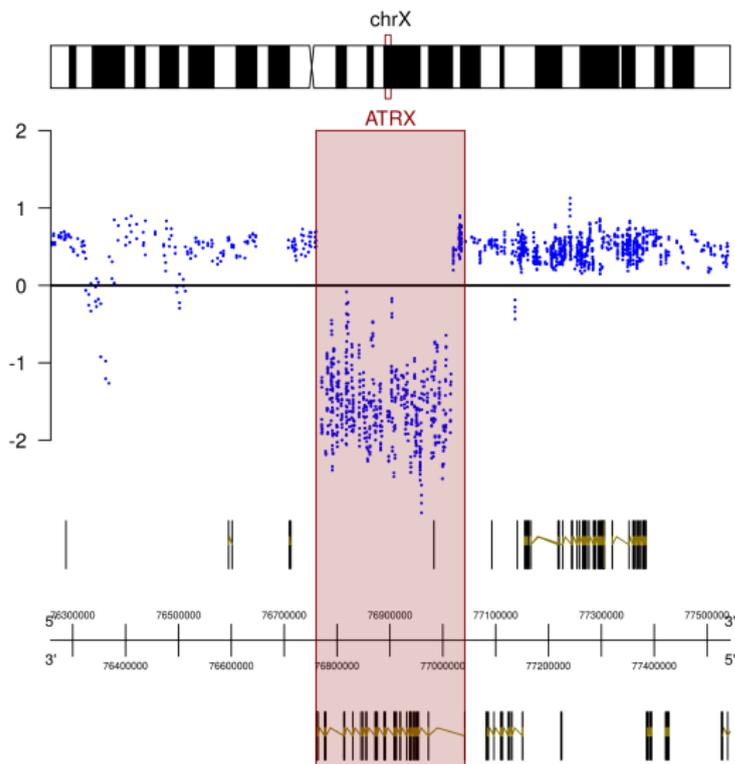
UPS :





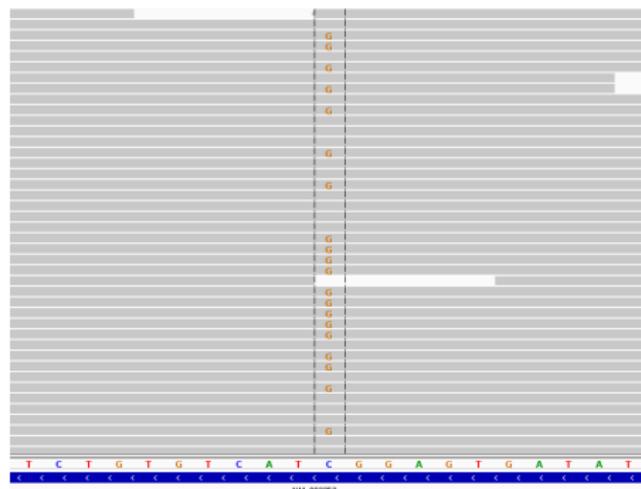
22 amplifications de *MYC*  
sur les 24 AS

Associées à la sur-expression



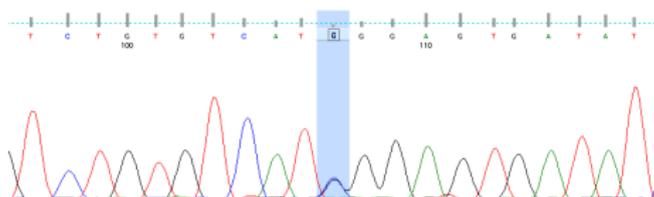
~20% altérations d'*ATRX*  
(délétions, mutations,  
translocations)

Cohorte de sarcomes  
pléomorphes sporadiques :  
17% d'altérations



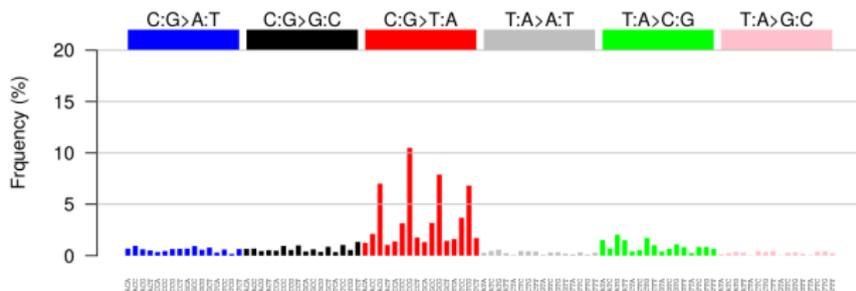
2 mutations de *KDR* dans  
24 AS (10%)

Code pour VEGF-R2,  
angiosarcomes seraient  
sensibles aux inhibiteurs de  
tyrosine kinase

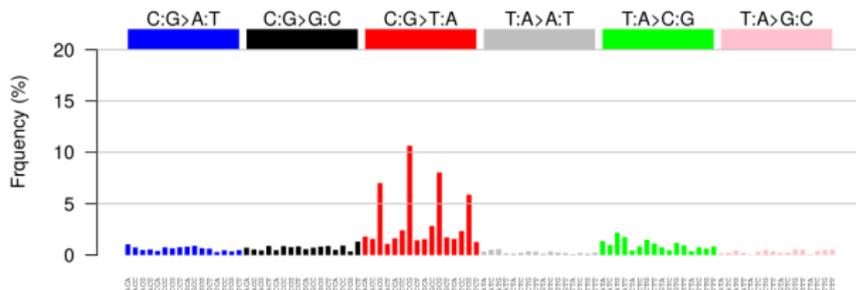


Antonescu *et al.* (2009), *Cancer Res*  
Maki *et al.* (2009), *J Clin Oncol*  
Ray-Coquard *et al.* (2012), *Oncologist*

## SARI



## non-SARI



Signature correspondant à  
une désamination de  
5-méthylcytosine



70% des cytosines des îlots  
CpG sont 5-MC

Alexandrov *et al.* (2013), *Nature*

# Synthèse :

## Sarcomes sporadiques VS radio-induits : différentes entités

- Effets de la radiothérapie restent inconnus
- Rayons X/ $\gamma$  (ionisants)  $\rightarrow$  cassures double brin de l'ADN

### Plus remaniés ? $\rightarrow$ à définir

- Expression (signature transcriptomique ?)
- Mutations (gènes préférentiellement impactés/épargnés ?)
- Translocations spécifiques (avantages sélectifs et/ou régions plus sensibles ?)
- Remaniements génomiques récurrents (gains/pertes de gènes d'intérêt ?)

# Synthèse :

## Sarcomes sporadiques VS radio-induits : différentes entités

- Effets de la radiothérapie restent inconnus
- Rayons X/ $\gamma$  (ionisants)  $\rightarrow$  cassures double brin de l'ADN

### Plus remaniés ? $\rightarrow$ à définir

- Expression (signature transcriptomique ?)
- Mutations (gènes préférentiellement impactés/épargnés ?)
- Translocations spécifiques (avantages sélectifs et/ou régions plus sensibles ?)
- Remaniements génomiques récurrents (gains/pertes de gènes d'intérêt ?)

# Perspectives :

- Validations expérimentales des altérations détectées
- Validations expérimentales sur l'ADN constitutionnel
  - mutation somatique
  - facteur de risque
- Annotations cliniques du cancer "zéro" :
  - type de cancer ?
  - dose de radiothérapie ?
- Identification de nouvelles altérations spécifiques des sarcomes radio-induits
  - potentiel levier pour un traitement spécifique des RIS

# Remerciements :

- Frédéric Chibon
- Jean-Michel Coindre
- Jessica Massière
- Axel You
- Gaëlle Pérot
- Valérie Dapremont



Merci de votre attention