

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1546

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**François PICAUD**

Interne des Hôpitaux  
Le 16 septembre 2014

**ANALYSE DES MARQUEURS DE LA RADIORESISTANCE  
ET DE L'HYPOXIE TUMORALES DANS LE LIPOSARCOME  
DU RETRO PERITOINE TRAITÉ PAR RADIOTHERAPIE  
PRE-OPERATOIRE**

Directrice de thèse : Madame le Docteur Martine DELANNES

**JURY**

|  |           |
|--|-----------|
| Madame le Professeur Elisabeth MOYAL     | Président |
| Monsieur le Professeur Guy KANTOR        | Assesseur |
| Madame le Professeur Anne GOMEZ-BROUCHET | Assesseur |
| Madame le Docteur Martine DELANNES       | Assesseur |
| Madame le Docteur Christine CHEVREAU     | Suppléant |
| Monsieur le Docteur Gwenaël FERRON       | Invité    |
| Madame le Docteur Sophie LE GUELLEC      | Invité    |

---

## Analyse des marqueurs de la radiorésistance et de l'hypoxie tumorales dans le liposarcome du rétro péritoine traité par radiothérapie pré-opératoire

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**Introduction :** La réponse tumorale à la radiothérapie et son efficacité sont en partie contrôlées par des facteurs biologiques tumoraux intracellulaires ou micro-environnementaux tel que l'hypoxie. Nous avons préalablement montré que plusieurs facteurs (Intégrine  $\beta 5$ , FAK, ILK, HIF-1 $\alpha$ , Intégrine  $\alpha 6$ , GSK3 $\beta$  et FGFR1) contrôlent la radiorésistance intracellulaire et l'hypoxie dans plusieurs type de tumeurs. Notre objectif était d'étudier l'expression de ces facteurs dans les liposarcomes du rétro péritoine inclus dans un essai thérapeutique d'irradiation préopératoire (protocole Tomorep), sur les biopsies initiales et les pièces opératoires disponibles et de les corrélés à la réponse radiologique et histologique.

**Matériel et méthode :** Sur 48 patients inclus d'avril 2009 à juin 2013, 38 ont donné leur accord pour cette étude ancillaire. L'analyse des marqueurs a pu être réalisée sur les biopsies de 28 patients et sur la pièce opératoire de 8 patients. Les critères de réponse radiologique étaient établis selon RECIST et CHOI ; le critère de réponse histologique était le pourcentage de cellules tumorales résiduelles.

**Résultats :** Plusieurs marqueurs étaient significativement corrélés : Intégrine  $\beta 5$ , FAK, ILK, HIF-1 $\alpha$  et GSK3 $\beta$ . Nous n'avons pas retrouvé de marqueur prédictif d'une réponse radiologique ni histologique. L'expression de HIF-1 $\alpha$  et de FAK était significativement et positivement corrélée à la différenciation du liposarcome. L'expression de l'intégrine  $\alpha \beta 5$  et de HIF-1 $\alpha$  était significativement augmentée après radiothérapie sur les pièces opératoires analysées comparativement à leur expression sur les biopsies.

**Conclusion :** Nous démontrons pour la première fois que l'expression de la voie de signalisation intégrine  $\beta 5$ -FAK-ILK-GSK3 $\beta$  et HIF1 $\alpha$  est présente dans les liposarcomes rétro péritonéaux et que l'expression de l'intégrine  $\beta 5$  et de HIF1 $\alpha$  est augmentée après radiothérapie, suggérant une activation de ces facteurs par l'irradiation. L'expression des marqueurs de radiorésistance et d'hypoxie devra être corrélée au taux de survie sans récurrence locale, objectif principal de cette étude contrôlée, afin d'étudier l'implication de cette voie de signalisation dans la radiosensibilité des liposarcomes.

---

TITRE EN ANGLAIS : Analysis of radioresistance and hypoxia biomarkers in the retro peritoneal liposarcoma treated with pre-operative radiotherapy

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLES : liposarcome, rétro péritoine, hypoxie, réponse radiologique, réponse histologique, radiorésistance, marqueurs prédictifs, intégrines, HIF1 $\alpha$ .

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan  
35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Madame le Docteur Martine DELANNES