

Thérapeutique

Radiothérapie et anti-angiogénèse

Éric Lartigau

Département universitaire de radiothérapie, Centre Oscar Lambret et Faculté de médecine, Université Lille II. <e-lartigau@o-lambret.fr>

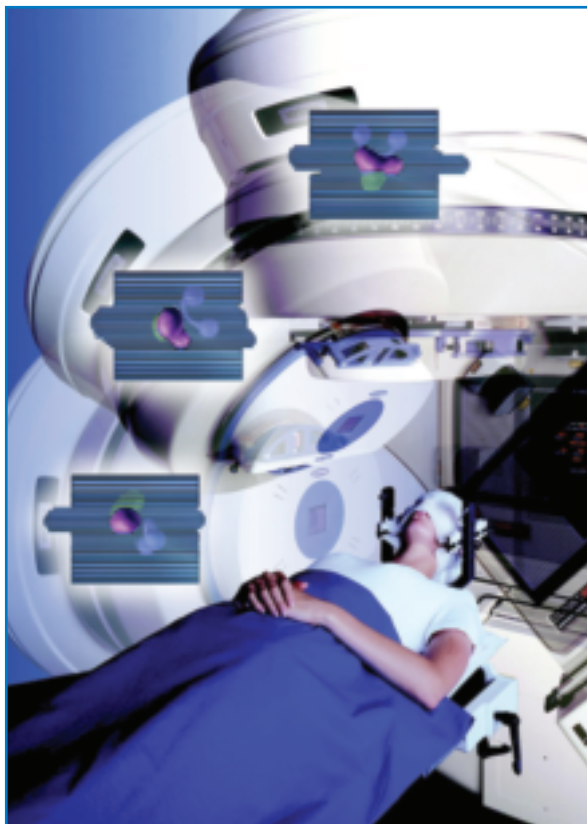
Une diminution de la pression partielle en oxygène (hypoxie tissulaire) a été mise en évidence dans la quasi-totalité des tumeurs solides chez l'homme [1, 2]. Les cellules hypoxiques produisent des facteurs angiogéniques comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et le FGF (*fibroblast growth factor*) qui favorisent dans ce micro-environnement tumoral la sélection clonale de mutants p 53, la progression tumorale et la dissémination métastatique [3, 4]. De plus, l'hypoxie tissulaire est un facteur majeur de radiorésistance. Chez des cellules soumises à une irradiation, la cassure double brin de l'hélice d'ADN représente l'événement létal. Ces cassures peuvent être produites de manière « directe » par dépôt d'énergie sur les brins d'ADN, ou le plus souvent de manière indirecte par la production de radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau avec les rayonnements à faible transfert d'énergie linéique (TEL) utilisés en clinique. L'oxygène va intervenir au sein de cette cascade radicalaire en permettant la création de radicaux libres à durée de vie plus longue, à l'origine de l'effet cytotoxique de l'irradiation. L'oxygénation tumorale est un facteur pronostique du contrôle local par radiothérapie de tumeurs des voies aéro-digestives supérieures ou du col utérin [5-9].

Les liens entre anémie, vascularisation tumorale et hypoxie tissulaire restent un vaste sujet de recherche. Les modèles animaux ne semblent pas extrapolables à l'homme. En effet, la courbe de dissociation hémoglobine - oxygène est différente chez l'animal pour qui une anémie aiguë est associée à une radiorésistance qui disparaît si la durée de l'anémie se prolonge. L'un des éléments clés de la distribution en oxygène intra-tumoral reste bien sûr la capacité vasculaire à transporter l'hémoglobine. Cette capa-

cité est très altérée dans les tumeurs pour deux raisons essentielles :

- 1) les néovaisseaux issus de l'angiogénèse tumorale ont perdu les caractéristiques de vaisseaux fonctionnels ; ils possèdent des assises de cellules endothéliales, recrutées dans l'environnement tumoral (production de VEGF liée à l'hypoxie tumorale), mais pas de récepteurs de vasoconstriction/vasodilatation et pas de structures musculaires contractiles. On pourrait plutôt parler de « tubes vasculaires » que de vaisseaux pour ces éléments borgnes et présentant de nombreux shunts [10]. Ces modifications fonctionnelles limitent la capacité à délivrer des macromolécules dans l'environnement tumoral, phénomène aggravé par la forte pression interstitielle intra-tumorale ;
- 2) pour des raisons physiopathologiques, la tumeur hypoxique ne va pas mettre en œuvre de façon facilitée la dissociation active O_2 Hb comme le ferait un tissu sain normal (muscle).

Les néovaisseaux tumoraux peuvent être considérés comme des cibles potentielles des agents cytotoxiques [11-13], cibles activées par le biais de stratégies antivasculaires (détruire totalement la vascularisation pour obtenir une nécrose tumorale : embolisation tumorale) ou en ciblant la cellule endothéliale (ou le VEGF) comme co-facteur de réponse antitumorale [11-15]. Les principales difficultés rencontrées en évaluant ces différentes approches résident dans le caractère critique de la séquence d'administration (avant ou après irradiation), la définition du modèle *in vivo* et enfin l'évaluation de la cible des agents associés (cellule tumorale, cellule endothéliale) dans



des mécanismes de mort cellulaire différents (mort mitotique, apoptose, arrêt définitif dans le cycle...).

Le rôle des radiations ionisantes sur les facteurs contrôlant l'angiogenèse tumorale a été démontré dans un certain nombre de modèles [11]. Là encore, l'irradiation augmente la sécrétion d'agents protecteurs par un mode paracrine tant au niveau de la tumeur que de « son » endothélium. Tout se passe donc comme si la cellule endothéliale, cible potentielle des radiations, pouvait en partie être « radioprotégée » par la synthèse d'agents de type VEGF.

Dans des travaux récents, il a été démontré que la réponse au traitement pouvait varier significativement selon 2 modèles d'animaux présentant ou non une capacité de mort apoptotique des cellules endothéliales. Les tumeurs implantées chez les animaux présentant un déficit dans la voie apoptotique de leurs cellules endothéliales, présentaient une croissance accélérée et une diminution significative du retard à la croissance (*growth delay*) après exposition à une dose de 15 Gy. Même si cet effet antitumoral disparaissait à la dose de 20 Gy, démontrant le rôle non exclusif des cellules endothéliales, l'intérêt majeur était de montrer le rôle potentiel que pouvait avoir la mort de cellules saines dans le contrôle de l'homéostasie tumorale [14]. Ainsi l'association de radiations ionisantes et d'anti-VEGFR2 a démontré une augmentation de l'efficacité antitumorale avec un effet synergique de retard à la croissance *in vivo* par l'association de radiations et d'un agent anti-angiogénique [16-21]. Néanmoins, si l'on envisage la curabilité de modèles expérimentaux (TCD 50), les résultats peuvent être discordants entre ceux obtenus avec un anti-récepteur et ceux obtenus avec

des anti-tyrosines kinases [22]. Il faut rappeler que nous avons ici un impact sur la croissance tumorale *in vivo* par action sur les cellules endothéliales et le micro-environnement, les cellules tumorales seules irradiées *in vitro* ne présentant pas de modifications de leur survie après exposition aux facteurs anti-angiogéniques.

De plus, des agents ciblant les récepteurs de l'EGF (anti-récepteur ou anti-tyrosine kinase) jouent un rôle sur la survie cellulaire et sur la régulation de l'expression du VEGF. Une étude randomisée récemment publiée [23] a montré le rôle potentiel d'un agent anti-EGFR (cetuximab) associé à la radiothérapie pour des tumeurs ORL localement avancées. L'effet biologique évoqué passe par une action anti-prolifération, une potentielle action anti-angiogénique mais surtout une action sur la voie DNA-PK d'identification des cassures « double brin » de l'ADN [24, 25].

Le dogme qui a longtemps prévalu était que l'action d'agents anti-angiogéniques pouvait potentiellement augmenter l'hypoxie intratumorale et par là même limiter l'action anti-tumorale des radiations ionisantes. Les agents anti-VEGF semblent en fait permettre *a contrario* d'augmenter la réoxygénation tissulaire par une action sur la perméabilité vasculaire et sur la diminution de la pression interstitielle. Ces résultats préliminaires très encourageants restent bien sûr à confirmer dans des modèles cliniques [26].

En conclusion, les agents anti-angiogéniques possèdent des limites intrinsèques à leur utilisation en clinique humaine (toxicités, délai d'action parfois très long et action observée cyto-statique). Ces agents ne sont utilisables à des fins thérapeutiques curatives

qu'en association à des agents cytotoxiques (chimiothérapie, radiothérapie). Une autre voie intéressante pourrait être leur utilisation exclusive dans le cadre de traitements adjuvants après traitement.

Références

1. Raleigh J, et al. *Semin Radiat Oncol* 1996 ; 46 : 229-37.
2. Lartigau E, et al. *Cancer* 1993 ; 71 : 2319-25.
3. Hasan NM, et al. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 1799-805.
4. Graeber T, et al. *Nature* 1996 ; 379 : 88-91.
5. Brizel D, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 285-9.
6. Nordsmark M, et al. *Radiother Oncol* 1996 ; 41 : 31-9.
7. Warde P, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 41 : 347-53.
8. Becker A, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 46 : 459-66.
9. Overgaard J, et al. *Radiother Oncol* 1998 ; 46 : 135-46.
10. Folkman J. *N Engl J Med* 1971 ; 21 : 1182-6.
11. Deutsch E, et al. *Cancer Radiother* 2005 ; 9 : 69-76.
12. Hennequin C, et al. *Bull Cancer* 2005 ; 92 : 1085-92.
13. Tsai JH, et al. *Cancer Biol Ther* 2005 ; 4 : 1395-400.
14. Garcia-Barros M, et al. *Science* 2003 ; 5622 : 1155-9.
15. O'Reilly MS. *Semin Radiat Oncol* 2006 ; 16 : 45-50.
16. Horsman MR, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 1047-55.
17. Siemann DW, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 164-71.
18. Gupta VK, et al. *Cancer J* 2002 ; 8 : 47-54.
19. Li J, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 1477-85.
20. Hansen-Algenstaedt N, et al. *Cancer Res* 2000 ; 45 : 56-60.
21. Mauceri HJ, et al. *Nature* 1998 ; 394 : 287-91.
22. Brazelle WD, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 836-41.
23. Bonner JA, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 567-78.
24. Milas L, et al. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 701-8.
25. Huang S, et al. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 2166-74.
26. Ansiaux R, et al. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 743-50.