

Inhibition de l'angiogenèse et radiothérapie

Éric Deutsch, Renaud Mazon

Département de radiothérapie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

[<deutsch@igr.fr>](mailto:deutsch@igr.fr)

L'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des cancers repose sur la création de lésions de l'ADN, en particulier de cassures double brin. Cette action peut être directe ou passer par la radiolyse de l'eau et la création de radicaux libres, instables et qui interagissent secondairement avec l'ADN créant ainsi d'autres lésions [1]. Au cours de ces réactions, l'oxygène réagit avec les radicaux libres, se comportant comme un radio-sensibilisant [2]. Il a ainsi été démontré *in vitro* que la radiosensibilité de cellules irradiées en présence d'air, ou à l'inverse, en conditions d'hypoxie, variait d'un facteur trois [3, 4]. Des mesures de l'oxygénation tumorale ont permis d'établir que les tumeurs les moins bien oxygénées étaient associées à des taux de contrôle local plus faibles [5].

À ce jour, trois anti-angiogéniques ont une Autorisation de mise sur le marché (AMM) : le bevacizumab (anticorps humanisé dirigé contre le VEGF), le sorafenib et le sunitinib (inhibiteurs de tyrosine kinase), dans le traitement des cancers du poumon, du côlon-rectum,

du sein, du rein et du carcinome hépatocellulaire. Aucune de ces molécules n'a encore d'AMM en association avec les radiations ionisantes. La thalidomide, dont une partie de l'activité passe par l'inhibition des récepteurs du VEGF, du bFGF et du TNF α , est actuellement testée en phase II en association à la radiothérapie dans le traitement des glioblastomes [6, 7].

Synergie anti-angiogénique – radiothérapie : rationnel

Plusieurs arguments biologiques ou théoriques plaident en faveur de l'association d'un anti-angiogénique et de la radiothérapie :

- l'hypoxie est associée à une dégradation du contrôle local après traitement par radiothérapie ou radio-chimiothérapie. L'administration d'un anti-angiogénique permettrait de créer une « fenêtre d'oxygénation » pendant laquelle l'hypoxie tumorale est corrigée et la tumeur plus radiosensible ;
- cette normalisation pourrait aussi améliorer l'accès à la tumeur des

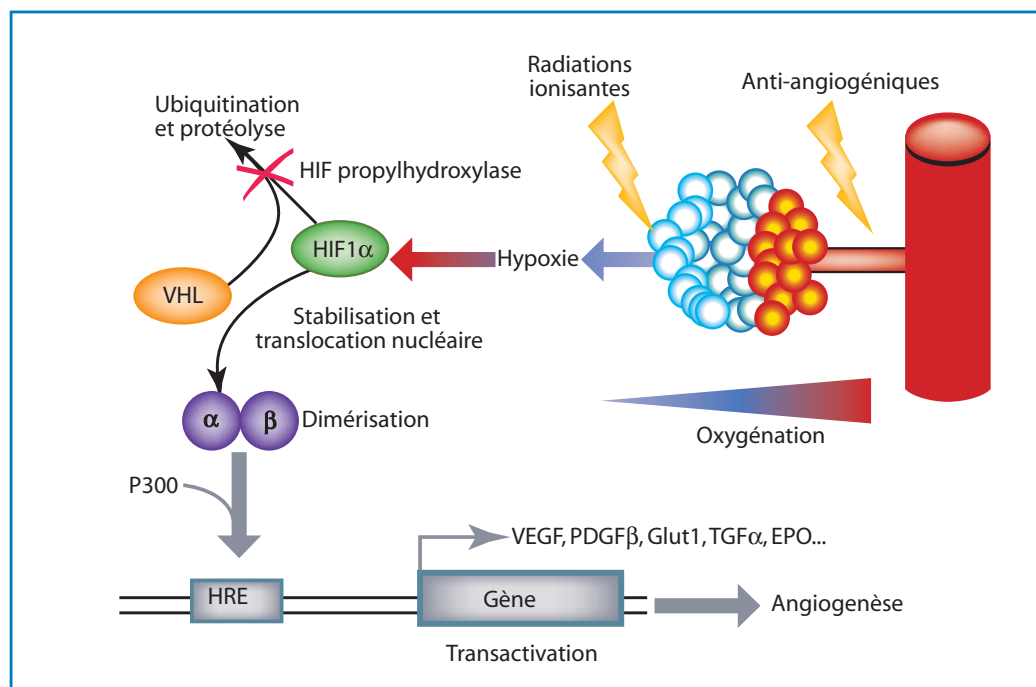


Figure 1. Synthèse de facteurs pro-angiogéniques en réponse à l'hypoxie, via HIF-1 α .

chimiothérapies utilisées concomitamment à la radiothérapie ;

- l'expression du VEGF est un facteur de radiorésistance [8] et s'est même révélée être un facteur pronostique indépendant de survie globale après radiothérapie [9] ;
- la radiothérapie entraîne elle-même la sécrétion de VEGF, protégeant en retour les cellules endothéliales [10] ;
- l'association d'un anti-angiogénique à une radio-chimiothérapie pourrait participer à l'éradication des métastases infracliniques ;
- l'efficacité des anti-angiogéniques administrés seuls est modeste, avec des taux de réponse tumorale autour de 10 % [11] ;
- l'association d'anti-angiogéniques à la radiothérapie pourrait participer à l'éradication des cellules tumorales progénitrices, classiquement plus résistantes [12].

Logiquement, les anti-angiogéniques ne devraient pas être associés à la radiothérapie, car ils pourraient en principe augmenter l'hypoxie et donc diminuer l'efficacité de la radiothérapie [13]. Plusieurs études ont montré des effets synergiques entre anti-angiogéniques et radiothérapie. Par exemple, l'inhibition du VEGF par un anticorps seul était inefficace à ralentir la croissance tumorale de tumeurs humaines U87, alors que cette approche était synergique en association avec l'irradiation [14].

Le concept de fenêtre de normalisation vasculaire

Une théorie répandue pour expliquer l'effet synergique des anti-angiogéniques avec la radiothérapie est le concept de fenêtre de normalisation vasculaire. Des études précliniques et plus récemment

cliniques ont démontré que les anti-angiogéniques pouvaient « paradoxalement » induire une augmentation transitoire de l'oxygénation tumorale (*figures 1 et 2*) [15-20]. Ce phénomène reposerait sur la destruction des cellules endothéliales immatures et le recrutement de péricytes, réduisant ainsi la consommation d'oxygène et l'hyperperméabilité vasculaire (*figures 1 et 2*). Winkler *et al.* ont étudié l'action d'un inhibiteur du VEGF-R2, le DC101, sur une lignée cellulaire tumorale humaine de gliome (U87). Alors que l'inhibiteur seul n'entraînait qu'un retard de croissance non significatif et l'irradiation un effet modeste, l'association des deux montrait un effet synergique quand l'irradiation était réalisée après 4 à 6 jours de traitement par le DC101. Cet intervalle correspondait à une augmentation importante de l'oxygénation tumorale,

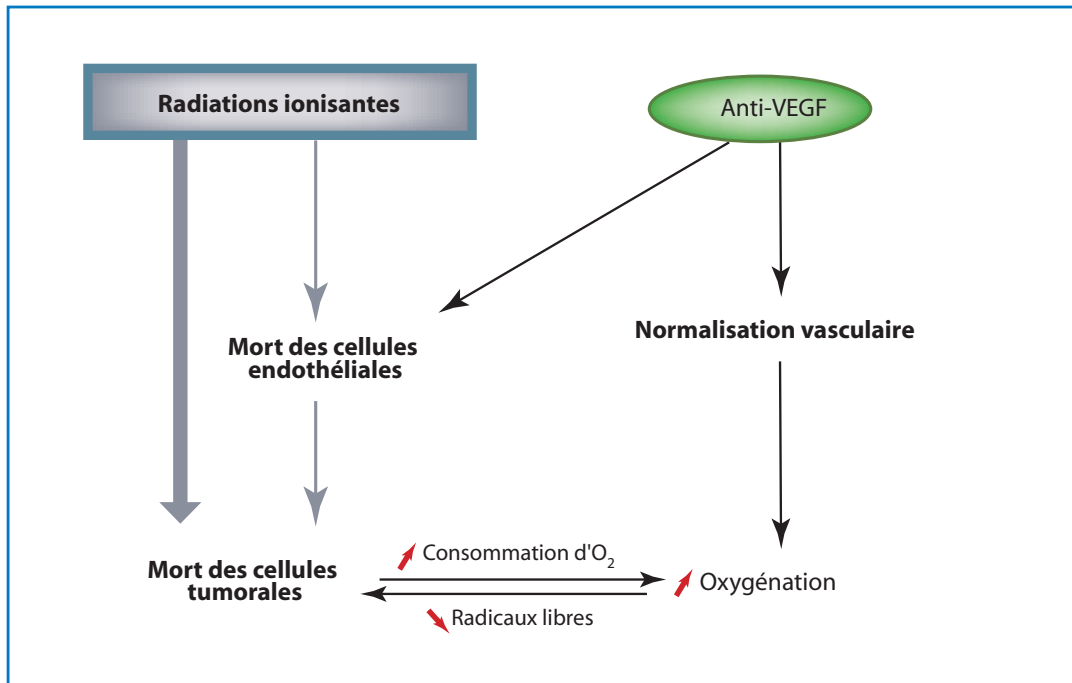


Figure 2. Interactions entre les anti-angiogéniques et la radiothérapie.

et c'est précisément pendant cette fenêtre que l'irradiation était la plus efficace [20].

La radiothérapie agit-elle sur les cellules endothéliales ?

L'effet de la radiothérapie sur les cellules endothéliales a été étudié. Il a ainsi été montré que l'irradiation de cellules endothéliales entraînait la synthèse de céramide, molécule pro-apoptotique. La présence de bFGF, facteur de survie, protège les cellules endothéliales de l'apoptose radio-induite en inhibant la voie du céramide [21]. Garcia-Barros *et al.* ont montré que des sarcomes et des mélanomes xéno greffés chez des souris à l'apoptose déficiente avaient une croissance plus rapide que ceux greffés chez des souris normales. Les tumeurs greffées chez des souris défi-

cientes se sont révélées plus résistantes à une irradiation de 20 Gy [22]. La mort des cellules tumorales pourrait ainsi être un événement dépendant de la radiosensibilité des cellules endothéliales.

Association anti-angiogénique – radiothérapie : quelle séquence en pratique ?

Tout comme la chimiothérapie, les anti-angiogéniques peuvent être administrés avant, pendant, ou après la radiothérapie. En toute logique, si les anti-angiogéniques induisent une fenêtre de normalisation vasculaire, il faut les administrer avant la radiothérapie. En pratique, les résultats observés sont contradictoires. Si pour certains inhibiteurs comme le SU6668 (inhibiteur des récepteurs au PDGF, VEGF et bFGF) ou

le SU5416 (anti-VEGF-R), le schéma d'administration ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité du traitement [23], il semble au contraire que la séquence de la combinaison soit primordiale pour d'autres, comme l'ont montré de nombreuses études précliniques [24]. L'agent vasculotoxique ZD6126 était ainsi plus efficace lorsqu'il était administré 24 heures avant ou une heure après l'irradiation que lorsqu'il était donné une heure avant l'irradiation, sur des modèles de sarcome ou de cancer du rein [25]. À l'inverse, ce même inhibiteur administré une heure avant l'irradiation sur un modèle de tumeur U87 s'est révélé moins efficace que l'irradiation seule [18].

Études cliniques

Les échecs de développement trop rapide de molécules comme la gemci-

tabine doivent inciter à la prudence. L'association de cette dernière, employée à pleine dose, avec la radiothérapie s'est révélée catastrophique dans une étude de phase II chez des patients avec cancer du poumon [26]. La plupart des études précliniques rapportent une bonne tolérance des associations d'anti-angiogéniques avec la radiothérapie. À ce jour, peu de données cliniques sont cependant disponibles. Quelques études de phase I ont été menées dans le but d'établir les doses maximales tolérées du bevacizumab en association avec la radiothérapie. Le bevacizumab a ainsi été évalué en association avec la radiothérapie dans le traitement des cancers du rectum, de la tête et du cou, et du pancréas [19, 27-30].

Une étude de phase I testant l'association du bevacizumab avec la 5-fluorouracile et la radiothérapie préopératoire des patients atteints de cancer T3/T4 du rectum a été menée [14, 30]. Deux semaines après la première injection de bevacizumab, la radiothérapie débutait avec la 5-fluoro-uracile, délivrant 50,4 Gy en fractions de 1,8 Gy. La chirurgie était programmée sept semaines après la fin du traitement néoadjuvant. Le palier 1,5 mg/kg, n'a pas posé de problème particulier, et tous les patients ont pu être opérés. En revanche, deux des cinq patients du palier suivant, 10 mg/kg, ont présenté des toxicités de grades 3 et 4 : diarrhées et colite.

Czito *et al.* ont étudié l'association capecitabine oxaliplatine avec le bevacizumab et la radiothérapie (50,4 Gy en 28 fractions) sur 11 patients atteints de cancer du rectum de stades III-IV [28]. Le bevacizumab était administré à la dose de 15 mg/kg à J1, puis de 10 mg/kg à J8 et J22. Les doses de capecitabine et

d'oxaliplatine étaient augmentées par paliers. La dose recommandée était de 665 mg/m² toutes les 12 heures de capecitabine et de 50 mg/m² hebdomadaires d'oxaliplatine. La toxicité limitante concernait des diarrhées de grades 3-4, trois cas sur les 11 patients inclus. Six patients présentaient une réponse, dont deux complètes et les cinq autres, une maladie stable. Après résection, deux patients étaient en réponse complète, et trois ne présentaient que des résidus microscopiques.

Une étude de phase I a évalué le bevacizumab en association avec une radiochimiothérapie (50,4 Gy en 28 fractions), capecitabine dans les cancers du pancréas localement avancés, avec des doses croissantes de bevacizumab (12 patients par paliers de 2,5 à 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à progression) et de capecitabine [27]. Parmi les 30 premiers patients inclus, trois hémorragies sur ulcère et une perforation duodénale ont été enregistrées. Dès lors, les investigateurs ont exclu les patients dont les tumeurs envahissaient le duodénum et n'ont plus observé de toxicité majeure. Vingt pour cent des patients ont présenté une réponse partielle, dont quatre ont pu être opérés, sans complication particulière.

Résultats dans les tumeurs cérébrales

Une étude pilote d'association bevacizumab et radiothérapie dans les tumeurs cérébrales a suggéré le potentiel de ce type de combinaison. Une corrélation entre décroissance de la densité vasculaire tumorale et réponse radiologique a été mise en évidence, ainsi que des aspects évocateurs de normalisation de la vascularisation tumorale sans pour

autant rapporter de toxicités importantes. Enfin, la description de cas de régression de nécrose radio-induite après traitement par bevacizumab a contribué à souligner l'intérêt pour ce type d'association [31].

Plusieurs études pilotes de phase II ont été effectuées chez des patients atteints de glioblastome combinant bevacizumab et radiothérapie [32-34]. Le temozolomide était associé à la combinaison pour 2 d'entre elles. Les principales toxicités attribuables à l'association bevacizumab-radiothérapie sont résumées dans le *tableau 1*. Ces données suggèrent que ce type d'association n'entraîne pas de toxicités inacceptables. Il faut cependant souligner qu'il ne s'agit là que de données de phase II avec au total moins de 43 patients traités. Ces données nécessiteront d'être confrontées aux résultats à long terme d'études plus larges. Deux études sur 3 rapportent des lâchages de suture, cet effet indésirable est à mettre en perspective avec le retard à la cicatrisation déjà rapporté avec le bevacizumab seul. Enfin, au-delà des problèmes de toxicité, seules des études de phase III randomisées démontrant le bénéfice en terme de survie du bevacizumab associé à la radiothérapie pourront justifier l'emploi de cette association en pratique courante.

Études rétrospectives et cas cliniques

Outre ces études, des cas cliniques rapportent des exemples d'association avec succès ou au contraire avec toxicité majeure. Peters *et al.* ont ainsi rapporté un cas d'irradiation d'une localisation métastatique lombaire chez une patiente avec cancer du sein, par ailleurs

Tableau 1. Principales études d'association bevacizumab-radiothérapie dans les tumeurs cérébrales.

Nombre de patients	Type tumoral	Dose totale d'irradiation/ fractionnement	Temozolomide	Toxicité* Dans le champ d'irradiation	Auteurs
10	GBM non prétraité	60 Gy / 2 Gy	Oui	Neuropathie optique Lâchage de suture, « myélotoxicité »	Lai <i>et al.</i> [33]
20	GBM récurrent	30 Gy / 6 Gy	Non	Grade 3 Hémorragie intra T lâchage de suture	Gutin <i>et al.</i> [32]
13	GBM non prétraité	59,4 Gy / 1,8 Gy	Oui	Non	Narayana <i>et al.</i> [34]

*Seules les toxicités cérébrales (parenchymateuses ou vasculaires) sont rapportées. GBM : glioblastome.

sous sorafenib (8 Gy en 1 fraction). Malgré l'arrêt de l'inhibiteur deux jours avant et sa reprise trois jours après l'irradiation, la patiente a eu une perforation intestinale létale une semaine après l'irradiation [35]. De même, Diaz *et al.* ont rapporté l'arrêt d'une irradiation palliative concomitante au sorafenib en raison de la survenue inattendue d'une toxicité cutanée [36]. À l'inverse, Kasibhatla *et al.* ont rapporté trois cas d'irradiation abdominale (30 à 40 Gy, en 10 ou 20 fractions) réalisées sous sorafenib, poursuivi à dose pleine, avec une excellente tolérance [37]. Enfin, Lordick *et al.* ont repris les dossiers des patients traités par bevacizumab dans les 6 mois qui ont suivi son AMM [38]. Au total, 33 dossiers ont été revus, concernant majoritairement des patients traités pour des cancers colorectaux, parmi lesquels trois avaient présenté des complications digestives : deux colites ischémiques et une perforation intestinale. Ces trois patients avaient reçu 4 à 16 mois auparavant une irradiation pelvienne. À l'in-

verse, aucun des 30 autres patients n'avait été préalablement irradié.

En pratique

Actuellement une grande prudence doit être observée concernant l'irradiation de patients traités par anti-angiogéniques. Dans cette classe thérapeutique le bevacizumab est le produit pour lequel le recul est le plus important. Cependant, l'utilisation de bevacizumab concomitamment à la radiothérapie ne doit pas être recommandée en dehors d'études cliniques. Une étude de phase III randomisée évaluant l'apport du bevacizumab à la radiochimiothérapie préopératoire permettra de répondre aux questions de la tolérance et de l'impact sur la réponse des tumeurs rectales à la radiothérapie. De même, pour les tumeurs cérébrales, bien que les résultats préliminaires soient encourageants, il faudra là aussi attendre les données d'études randomisées. Pour ce qui est du problème de la réalisation d'irradia-

tions palliatives chez des patients au long cours sous bevacizumab, on ne peut recommander que la prudence. A défaut, les règles suivantes devront être appliquées : 1) éviter les fortes doses d'irradiation par fraction (« doses flash ») et utiliser des doses par fraction de radiothérapie inférieures ou égales à 3 Gy pour optimiser l'index thérapeutique ; 2) minimiser les volumes traités ; 3) minimiser voir éviter les irradiations incluant l'intestin grêle.

Références

1. Joubert A, Foray N. *Cancer Radiother* 2007 ; 11 : 129-42.
2. Lartigau E, *et al.* *Cancer Radiother* 2008 ; 12 : 42-9.
3. Chapman JD, *et al.* *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1974 ; 26 : 383-9.
4. Gray LH, *et al.* *Br J Radiol* 1953 ; 26 : 638-48.
5. Nordmark M, *et al.* *Radiother Oncol* 1996 ; 41 : 31-9.
6. Butowski N, *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 1454-9.
7. Chang SM, *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 353-7.
8. Gupta VK, *et al.* *Cancer J* 2002 ; 8 : 47-54.

9. Loncaster JA, et al. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 620-5.
10. Gorski DH, et al. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 3374-8.
11. Hicklin DJ, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1011-27.
12. Jones RJ, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 583-5.
13. Mazeran R, et al. *Cancer Radiother* 2008 ; 12 : 50-60.
14. Ader I, et al. *Oncogene* 2002 ; 21 : 6471-9.
15. Ansiaux R, et al. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 743-50.
16. Ansiaux R, et al. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 9698-704.
17. Dings RP, et al. *Int J Cancer* 2005 ; 115 : 312-9.
18. Wachsberger PR, et al. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 835-42.
19. Willett CG, et al. *Nat Med* 2004 ; 10 : 145-7.
20. Winkler F, et al. *Cancer Cell* 2004 ; 6 : 553-63.
21. Pena LA, et al. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 321-7.
22. Garcia-Barros M, et al. *Science* 2003 ; 300 : 1155-9.
23. Ning S, et al. *Radiat Res* 2002 ; 157 : 45-51.
24. Horsman MR, Siemann DW. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 11520-39.
25. Siemann DW, Rojiani AM. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 846-53.
26. Scalliet PGC, et al. *ASCO Annual Meeting* 1998 : abst 1923.
27. Crane CH, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1145-51.
28. Czito BG, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 472-8.
29. Seiwert TY, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1732-41.
30. Willett CG, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8136-9.
31. Wong ET, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5649-50.
32. Gutin PH, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 72 : sous presse.
33. Lai A, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 1372-80.
34. Narayana A, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 383-9.
35. Peters NA, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2405-6.
36. Diaz O, et al. *Cancer Radiother* 2009 ; 13 : 205-8.
37. Kasibhatla M, et al. *Clin Genitourin Cancer* 2007 ; 5 : 291-4.
38. Lordick F, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 1295-8.



Programme Roche

Bourses de recherche 2009 ANGIOGENÈSE et TUMEURS

3 BOURSES DE RECHERCHE DE 40 000 €

Recherche FONDAMENTALE

La bourse est ouverte à toute personne ou à toute équipe de recherche en biologie fondamentale. Les travaux doivent porter sur des aspects cognitifs ou à visée thérapeutique de l'angiogenèse tumorale en oncologie-hématologie.

Recherche TRANSLATIONNELLE

La bourse est ouverte à toute personne ou à toute équipe de recherche en biologie translationnelle. Les travaux doivent porter sur la pertinence d'une hypothèse biologique pour le diagnostic, le pronostic, le traitement, la prévention ou l'analyse du risque de cancer et/ou la détermination des bases biologiques d'une observation faite en clinique ou dans une population. L'application devra concerner les tumeurs digestives, pulmonaires, mammaires, rénales ou cérébrales, exclusivement.

Recherche CLINIQUE

La bourse est ouverte à toute équipe clinique, de préférence multidisciplinaire, investie dans les pathologies tumorales. Les travaux doivent porter sur une évaluation, une validation ou une mise à disposition de techniques ou d'approches thérapeutiques dans le domaine de l'angiogenèse. L'application devra concerner les tumeurs digestives, pulmonaires, mammaires, rénales ou cérébrales, exclusivement.

Règlement et renseignements:

Les dossiers de candidature et le règlement complet sont à retirer auprès du laboratoire Roche:

Roche S.A.S. - Oncologie - Ruth O'Malley
52 Bd du Parc - 92521 NEUILLY-sur-SEINE Cedex
ruth.omalley@roche.com

Ou sur le site: www.roche.fr - Pl@nète Cancéro, Bourse Roche

Date limite de retour des dossiers: 30 septembre 2009
Remise des prix aux trois projets retenus: Fin 2009

Roche

52, Bd du Parc
92521 Neuilly-sur-Seine cedex

Tél.: 01 46 40 50 00
Fax: 01 46 40 52 83
www.roche.fr