

LA RADIOBIOLOGIE POUR LES NÉOPHYTES

P. COUCKE (1), P. MARTINIVE (2)

RÉSUMÉ : La radiothérapie moderne ne se base pas uniquement sur l'exploitation des améliorations en informatique, imagerie et robotique. La meilleure distribution de la dose au niveau de la cible, avec l'épargne des tissus sains avoisinants, rend possible une nouvelle exploitation de concept de radiobiologie. L'exemple type est la redécouverte des traitements hypo-fractionnés.

MOTS-CLÉS : Radiobiologie - Radiosensibilité intrinsèque - Réparation - Repopulation tumorale - Ré-oxygénation - Hypo-fractionnement

La radiothérapie est utilisée depuis plus d'un siècle pour le traitement des lésions néoplasiques. A ses débuts, cette spécialité a tâtonné par rapport à la manière optimale d'appliquer une dose suffisamment élevée sans pour autant provoquer des effets secondaires inacceptables au niveau des tissus sains qui entourent la cible tumorale. Les qualités d'observation des premiers cliniciens dans ce domaine ont permis, de façon souvent totalement empirique, d'élaborer des schémas de traitement qui sont encore de mise aujourd'hui. La radiobiologie permet de comprendre les mécanismes à l'origine de la réponse ou de la non-réponse et est à l'origine d'une optimisation des schémas de traitement utilisés.

Dans son développement initial, les cliniciens ont rapidement observé au niveau de la tumeur et des tissus sains, des différences majeures dans les réponses aux radiations ionisantes. Il était usuel de grouper les différentes néoplasies en classes et ce, en fonction de la «radiosensibilité intrinsèque» aux radiations ionisantes. Très rapidement, on s'est rendu compte qu'il pouvait y avoir des différences marquées dans une même classe. L'histologie tumorale à elle seule ne suffisait pas pour différencier une tumeur dite «radiosensible» d'une tumeur dite «radio-résistante». Ces observations cliniques indiquent que des paramètres autres que la radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales déterminent la réponse aux radiations ionisantes. Très rapidement, les radio-biologistes ont évoqué l'importance du microenvi-

RADIOBIOLOGY FOR BEGINNERS

SUMMARY : Modern radiotherapy issues from tremendous evolution over the last years in the fields of computers, imaging and robotics. The optimization of the dose distribution among the tumor target, while simultaneously keeping the dose across healthy tissues as low as possible, results in the renewal of basic radiobiological concepts. The typical example is the rediscovery of hypo-fractionated radiotherapy.

KEYWORDS : Radiobiology - Intrinsic radio-sensitivity - Repair - Repopulation - Reoxygenation - Hypo-fractionation

ronnement. On est arrivé par la suite à décrire ce qui est communément appelé le principe des «4R's de la radiothérapie».

CONCEPT DE RADIOSENSIBILITÉ INTRINSÈQUE

Avant d'évoquer les 4R's, revenons d'abord à ce concept de radiosensibilité intrinsèque. Cette radiosensibilité intrinsèque dépend du profil génomique, expliquant une énorme variabilité interindividuelle. Certaines équipes se sont d'ailleurs intéressées à essayer de mettre sur pied des tests prédictifs qui permettent, par exemple, de déterminer cette variabilité interindividuelle. Cela permettrait d'individualiser les traitements et d'augmenter l'indice thérapeutique. En théorie, il faudrait pouvoir déterminer la radiosensibilité intrinsèque de la lésion tumorale ainsi que la radiosensibilité des tissus sains avoisinants et ce, pour chacun des patients. On se heurte là, bien entendu, à un problème pratique majeur et difficilement applicable en routine clinique. Par exemple, les tests d'apoptose sur lymphocytes sont une approche intéressante, mais méritent confirmation (1, 2). Par ailleurs, le profil génomique est fortement influencé par ce microenvironnement tumoral et ce microenvironnement est une donnée dynamique évoluant dans le temps. Cette interaction continue entre les cellules tumorales et les cellules de l'hôte, au niveau de l'invasion, la dissémination et la résistance aux traitements, est le sujet d'une intense recherche. Les 4R's ne sont qu'une modélisation extrêmement simplifiée de multiples interactions qui ont lieu entre les différentes composantes cellulaires de la tumeur et les différentes composantes cellulaires des tissus sains de l'hôte et ces interactions multiples influencent de façon significative la réponse aux radiations ionisantes (3, 4).

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service,
(2) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

LES 4 R'S DE LA RADIOTHÉRAPIE

Le premier «R» a trait à la *Réparation cellulaire*. L'exposition des cellules aux radiations ionisantes provoque des dégâts au niveau de l'ADN. Il s'agit essentiellement de ruptures simple ou double brin. Suite à l'exposition aux radiations ionisantes, les cellules vont mettre tout en œuvre pour réparer ces dégâts. Cette réparation a pour but la survie cellulaire. Quand il s'agit de cellules saines, ceci ne peut être que bénéfique. Quand il s'agit d'une cellule tumorale, la survie après l'irradiation peut être source de rechute tumorale. Sans rentrer dans les détails, il existe deux formes de réparations : la réparation des dommages sub-létaux et la réparation des dommages potentiellement létaux. Ces types de réparations dépendent essentiellement des conditions dans lesquelles se trouve la cellule en post-irradiation. D'un point de vue radiobiologique, ces phénomènes de réparation sont potentiellement intéressants, en particulier quand il y a une différence entre tissus sains et tissus tumoraux. L'exemple le plus flagrant de l'exploitation de ce différentiel est l'utilisation synchrone de la radiothérapie et des agents chimio thérapeutiques (5, 6). Comme la chimiothérapie est, en règle générale, peu spécifique, l'utilisation combinée avec la radiothérapie aboutit à une majoration du risque d'effets secondaires. Une stratégie plus «moderne» est l'utilisation d'une thérapie ciblée, plus spécifiquement orientée vers les cellules tumorales. L'exemple type est un agent dirigé contre le récepteur pour un facteur de croissance (EGFR = « Epidermal Growth Factor Receptor »), ledit récepteur étant localisé à la surface cellulaire. Cette stratégie s'est avérée efficace dans le contexte de tumeurs localisées dans la sphère ORL (7).

Le deuxième «R» correspond au phénomène de *Redistribution cellulaire* dans le cycle. En effet, après irradiation, les cellules vont réagir en bloquant la progression dans le cycle cellulaire (8). Elles auront donc tendance à s'accumuler dans les phases correspondant à la transition G0-G1 et G2-M du cycle cellulaire. Ce blocage de la progression dans le cycle a pour but d'éviter la progression vers la division cellulaire à un moment où les dégâts au niveau de l'ADN pourraient être fatals. Cette redistribution cellulaire est particulièrement intéressante car elle a tendance à regrouper les cellules dans une phase du cycle cellulaire où elles sont sensibles aux radiations ionisantes. Ceci est facile à comprendre puisque, en phase S du cycle, toute la machinerie cellulaire est

orientée vers la synthèse de l'ADN et on peut aisément concevoir qu'en phase S, elles seront aptes à réparer rapidement les dégâts provoqués. En clinique, le principe du fractionnement permet donc cette redistribution cellulaire et augmente les chances que les cellules tumorales se trouvent dans une phase plus radiosensible du cycle cellulaire. Certaines études montrent, par ailleurs, que pousser les cellules dans le cycle après irradiation, peut les mener à la catastrophe mitotique car elles n'auront pas eu le temps de réparer (9, 10).

Le troisième «R» se rapporte à la *Repopulation tumorale*. Il a été démontré, tant au niveau expérimental que clinique, que la prolifération des cellules tumorales, qui survient entre deux fractions d'irradiation, influence de façon négative la réponse finale. Pour plusieurs types de tumeurs, la prolongation de la durée totale du traitement (exprimée en semaines) réduit la probabilité de contrôler localement la maladie. Ainsi pour les tumeurs de la région tête et cou, les différents essais cliniques effectués démontrent un bénéfice systématique et chiffrable en faveur d'une durée de traitement réduite. Le gain en contrôle local tumoral par semaine de raccourcissement de la durée totale de traitement est d'approximativement 14%. Tous les essais randomisés, comparant un schéma long (6 à 7 semaines) *versus* un schéma plus court, sont à l'avantage des traitements plus courts. Il a été démontré que lorsque l'on démarre un traitement de radiothérapie fractionné, on observe une accélération de la prolifération tumorale en réaction au traitement. Cette accélération se fait sentir à partir d'approximativement le vingtième jour et nécessite d'être compensée par une augmentation de la dose totale, si on veut obtenir le même niveau de contrôle local tumoral. Augmenter la dose totale risque d'exposer les tissus sains à des niveaux d'irradiation plus élevés et, par conséquent, à plus de risques d'effets secondaires. La problématique de la dose totale applicable est devenue un peu moins aiguë grâce au développement de techniques hautement conformationnelles. Il y a eu plusieurs tentatives cliniques qui visaient à déterminer la cinétique cellulaire tumorale chez un patient afin de pouvoir déterminer quel patient bénéficierait réellement d'une accélération de traitement. Ces techniques se sont heurtées à la problématique de prélèvement de matériel tumoral et à des problèmes de reproductibilité majeure liée à la technique utilisée (11, 12).

Le dernier «R» se rapporte au phénomène de *Ré-oxygénation tumorale*. La radiosensibi-

lité intrinsèque de chaque tissu irradié dépend fortement du taux d'oxygène. En effet, aux énergies nominales utilisées en routine clinique, l'effet des radiations ionisantes sur la cible – en l'occurrence l'ADN – est stabilisé en présence d'oxygène. En milieu hypoxique, les cellules tumorales sont jusqu'à trois fois plus résistantes que les cellules normalement oxygénées. Des mesures interstitielles ont révélé que beaucoup de tumeurs humaines sont fortement hypoxiques. L'imagerie radiologique ou métabolique nous illustre également la présence de larges plages d'hypoxie. Cette hypoxie tumorale s'explique, partiellement, par une limitation de la capacité de diffusion de l'oxygène à distance des vaisseaux sanguins (limitée à 150 microns), provoquant ainsi un gradient de niveaux d'oxygénation dans le tissu tumoral. Par ailleurs, la structure anarchique et immature de la vascularisation tumorale est aussi à l'origine de fermetures temporaires des vaisseaux qui provoquent, ainsi, une hypoxie aiguë. Les deux phénomènes ont été décrits comme étant à l'origine de la radiorésistance tumorale (13). Il n'est pas étonnant, par conséquent, qu'une multitude de travaux se soient intéressés à l'exploitation thérapeutique de cette différence d'oxygénation (14-16). On a testé des radio-sensibilisateurs de cellules hypoxiques, des substances bio-réductives (substances qui sont rendues toxiques uniquement en milieu hypoxique), mais également des agents ciblant la vascularisation tumorale (14, 17). Ceci semble paradoxal, mais cibler la néo-vascularisation afin de l'inhiber, permet une amélioration de la réponse aux radiations ionisantes. Ce paradoxe s'explique par une «normalisation» des vaisseaux au sein de la tumeur et donc, un rendement de perfusion amélioré.

INTÉRÊT DES TRAITEMENTS HYPO-FRACTIONNÉS

Si le fractionnement a, pendant de nombreuses années, évolué vers une réduction de la dose par fraction (traitement hyper-fractionné et souvent accéléré pour ne pas inutilement prolonger la durée totale du traitement et ainsi éviter le piège de la repopulation tumorale), on redécouvre aujourd'hui l'intérêt des traitements dits hypo-fractionnés. Ces traitements sont caractérisés par une dose par fraction plus élevée que la dose par fraction considérée aujourd'hui comme conventionnelle. La dose par fraction influence, en grande partie, l'efficacité biologique d'un traitement et les tissus réagissent de façon différente à une modifica-

tion de cette dose par fraction. On admettait que les tissus tumoraux réagissaient de façon totalement différente que les tissus sains à un changement de dose par fraction. On pensait que, pour épargner les tissus sains, il fallait réduire la dose par fraction. Cette réduction de dose par fraction était supposée influencer de façon marginale la réponse des cellules tumorales, pour autant que l'on garde le temps de traitement le plus court possible. De ce fait, on en était arrivé aux schémas de radiothérapie hyper-fractionnés et accélérés (avec souvent deux, voire trois, fractions par jour). Aujourd'hui on sait – et ce, pour diverses tumeurs – que la sensibilité tissulaire au changement de fractionnement n'est pas très différente entre le tissu sain et le tissu tumoral. Par conséquent, modifier un fractionnement sous prétexte que l'on va épargner de façon spécifique les tissus sains ne revêt plus la même importance. Pour cette raison, on voit apparaître de plus en plus des schémas hypo-fractionnés. Dans ces schémas, on réduit le nombre de fractions, la durée de traitement en devient donc plus courte, éliminant de ce fait la problématique de la repopulation tumorale en cours de traitement. La dose par fraction élevée influence favorablement l'efficacité biologique du traitement sur la tumeur. Grâce aux développements technologiques de la radiothérapie, ce type de traitement est rendu possible par l'amélioration significative de la distribution de la dose. La dose prescrite est confinée au volume cible et la décroissance de la dose en dehors de ce volume est extrêmement rapide. Donc, à chaque fraction, on a une dose relativement élevée au niveau tumoral et une dose nettement moindre dans les tissus sains, épargnant, de ce fait, ces derniers.

Cette précision d'irradiation poussée à l'extrême – traitement hautement conformationnel en conditions stéréotaxiques – permet dès lors d'appliquer des doses par fraction très élevées. A titre d'exemple, relevons qu'un traitement à fractionnement conventionnel (30 à 35 fractions de 2 Gy étalées sur une période de six à sept semaines) pour une tumeur pulmonaire non à petites cellules et de stade précoce (T1 à T2, N0), permet d'obtenir un taux de contrôle par radiothérapie seul de 15% à peine. Par contre, traiter ces patients avec trois fractions de 20 Gy en une semaine résulte en un taux de contrôle local à deux ans de 95%. Dans ce contexte, on parle de radiothérapie ablative car celle-ci mime l'effet d'une résection chirurgicale. L'efficacité de ces traitements ablatifs, bien que la dose physique soit virtuellement

la même, s'explique par un effet extrêmement toxique des radiations ionisantes vis-à-vis des cellules endothéliales des néo-vaisseaux, provoquant ainsi des catastrophes vasculaires importantes au niveau de la tumeur menant à la nécrose de celle-ci. De telles doses ne peuvent être appliquées qu'en utilisant tout le potentiel de la radiothérapie de très haute conformation. Il peut être tentant, avec des machines moins sophistiquées, d'appliquer ces concepts de radiothérapie hautement conformationnelle. Cependant, comme la technique n'est pas adaptée, cela nécessite de réduire la dose par fraction et, par voie de conséquence, fait perdre potentiellement l'avantage des doses ablatives.

CONCLUSION

La radiobiologie permet d'expliquer la variabilité des réponses tumorales et des réactions tissulaires observées en clinique. La meilleure distribution physique de la dose, grâce aux développements en informatique robotique et imagerie, permet d'appliquer certains concepts de radiobiologie tels que les traitements à doses ablatives. Les progrès conjoints en technologie et en radiobiologie ouvrent de toutes nouvelles perspectives en radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Crompton NE, Miralbell R, Rutz HP, et al.— Altered apoptotic profiles in irradiated patients with increased toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, **45**, 707-714.
2. Azria D, Pointreau Y, Toledano A, et al.— Factors of late radiosensitivity of normal tissues. *Cancer Radiother*, 2010, **14**, 250-254.
3. Hanahan D, Weinberg RA.— Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, **144**, 646-674.
4. Hanahan D, Weinberg RA.— The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, **100**, 57-70.
5. Coucke PA, Rutz HP, Calmes JM, et al.— Radiosensitizing and repair-inhibiting properties of dipyridamole. *Radiother Oncol*, 1992, **24**, 246-250.
6. Rutz HP, Coucke PA, Mirimanoff RO.— A linear-quadratic model of cell survival considering both sublethal and potentially lethal radiation damage. *Radiother Oncol*, 1991, **21**, 273-276.
7. Bonner JA, Buchsbaum DJ, Russo SM, et al.— Anti-EGFR-mediated radiosensitization as a result of augmented EGFR expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **59**, 2-10.
8. Coucke PA, Crompton NE.— Molecular basis of radioresistance. *Eur J Cancer*, 1995, **31A**, 844-846.
9. Li YX, Weber-Johnson K, Sun LQ, et al.— Effect of pentoxifylline on radiation-induced G2-phase delay and radiosensitivity of human colon and cervical cancer cells. *Radiat Res*, 1998, **149**, 338-342.
10. Li YX, Sun LQ, Weber-Johnson K, et al.— Potentiation of cytotoxicity and radiosensitization of (E)-2-deoxy-2'-(fluoromethylene) cytidine by pentoxifylline in vitro. *Int J Cancer*, 1999, **80**, 155-160.
11. Begg AC, Haustermans K, Hart AA, et al.— The value of pretreatment cell kinetic parameters as predictors for radiotherapy outcome in head and neck cancer: a multicenter analysis. *Radiother Oncol*, 1999, **50**, 13-23.
12. Wilson GD, Paschoud N, Pavy JJ, et al.— Reproducibility of measurements of potential doubling time of tumour cells in the multicentre National Cancer Institute protocol T92-0045. *Br J Cancer*, 1999, **79**, 323-332.
13. Bayer C, Vaupel P.— Acute versus chronic hypoxia in tumors: Controversial data concerning time frames and biological consequences. *Strahlenther Onkol*, 2012, **188**, 616-627.
14. Martinive P, Defresne F, Quaghebeur E, et al.— Impact of cyclic hypoxia on HIF-1 α regulation in endothelial cells--new insights for anti-tumor treatments. *FEBS J*, 2009, **276**, 509-518.
15. Martinive P, Coucke PA.— La vascularisation tumorale en tant que source de résistance aux traitements de radiothérapie et chimiothérapie. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 133-139.
16. Martinive P, Defresne F, Bouzin C, et al.— Preconditioning of the tumor vasculature and tumor cells by intermittent hypoxia: implications for anticancer therapies. *Cancer Res*, 2006, **66**, 11736-11744.
17. Martinive P, De Wever J, Bouzin C, et al.— Reversal of temporal and spatial heterogeneities in tumor perfusion identifies the tumor vascular tone as a tunable variable to improve drug delivery. *Mol Cancer Ther*, 2006, **5**, 1620-1627.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chu.ulg.ac.be