

LA VASCULARISATION TUMORALE EN TANT QUE SOURCE DE RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS DE RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIOTHÉRAPIE

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

RESUME : L'angiogenèse tumorale est une caractéristique commune à toutes les tumeurs. Ce nouveau réseau vasculaire tumoral présente des anomalies structurelles et fonctionnelles conduisant inévitablement à une perfusion tumorale hétérogène et à l'apparition de zones hypoxiques. Classiquement, l'hypoxie tumorale réfère à une inadéquation spatiale entre les vaisseaux et les cellules tumorales (i.e. hypoxie chronique). Elle confère aux cellules tumorales une résistance aux traitements et favorise les métastases. L'aspect temporel du phénomène est complètement négligé dans l'hypoxie chronique. L'hypoxie intermittente (HI), permet de tenir compte de l'aspect transitoire et temporel du phénomène. L'HI se définit comme une fluctuation de la pO₂ due à des arrêts transitoires du flux sanguin dans les vaisseaux tumoraux. Le compartiment tumoral et le compartiment vasculaire souffrent tous deux de l'hypoxie. L'HI étend donc le concept d'hypoxie tumorale au réseau vasculaire et aux cellules qui composent les vaisseaux. Les conséquences sont une plus grande résistance de la tumeur aux traitements de radio- et de chimiothérapie, une augmentation des métastases, mais également une résistance vasculaire accrue avec une diminution de l'apoptose des cellules endothéliales et une potentialisation de l'angiogenèse. L'identification et la compréhension des causes et des origines de l'HI permettent l'édification de nouvelles approches thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie - Angiogenèse - Perfusion tumorale - Hypoxie - Tumeur

INTRODUCTION

La formation de nouveaux vaisseaux au sein de la tumeur (c.a.d. angiogenèse tumorale) est une caractéristique et une condition *sine qua non* du développement et de la progression tumorale. Dans les premiers temps du développement tumoral, les cellules cancéreuses prolifèrent et forment une masse avasculaire. Au-delà, de quelques millimètres cubes, les nutriments ainsi que l'oxygène apportés par les vaisseaux environnants ne diffusent plus au cœur de cette masse. Face à ce manque énergétique générant un stress métabolique important, les cellules tumorales réagissent en déclenchant plusieurs cascades signalétiques. Parmi ces cascades, on observe une augmentation de la production et de la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales. Cela amorce l'initiation et favorise l'angiogenèse tumorale. Ce mécanisme est appelé le «Switch angiogéni-

WHEN TUMOUR PERFUSION IS AT THE ORIGIN OF THE TUMOUR RESISTANCE TO RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY TREATMENTS : A NEW VIEW OF TUMOUR VASCULARISATION

SUMMARY : Angiogenesis is a hallmark of tumours. The newly formed tumour vessels are structurally and functionally abnormal leading to tumour perfusion heterogeneities and subsequently to the development of hypoxic areas. Generally, tumour hypoxia refers to an increasing distance between vasculature and tumour cells (i.e. chronic hypoxia). Chronic hypoxia promotes tumour resistance to treatments and metastasis. The temporal aspect of hypoxia is completely neglected in chronic hypoxia. Intermittent hypoxia (IH) takes the transient and temporal aspect of hypoxia into account. IH is defined as pO₂ fluctuations in tumour vessels secondary to transient arrest of tumour blood flow. IH extends the concept of tumour hypoxia to tumour vessels and vascular cells. Transient arrest of tumour blood flow promotes tumour resistance to radio- and chemotherapy treatments and favours metastasis. Moreover, IH protects tumour vessels and endothelial cells against pro-apoptotic stresses and promotes angiogenesis. A comprehensive dissection of the mechanisms leading to IH allows the development and establishment of new therapeutic approaches.

KEYWORDS : Radiotherapy - Angiogenesis - Tumour perfusion - Hypoxia - Tumour

que» (1). Le manque d'oxygène au sein de la tumeur (c.a.d. l'hypoxie tumorale) joue un rôle primordial dans la survenue du Switch et de l'angiogenèse tumorale (2, 3). Le réseau vasculaire tumoral ainsi nouvellement formé présente beaucoup d'anomalies architecturales et fonctionnelles (ex. des dilatations et/ou des rétrécissements du diamètre vasculaire, des anastomoses anarchiques, des vaisseaux borgnes ainsi qu'une réactivité paradoxale et inadéquate aux substances vasomotrices présentes dans la tumeur). Une grande hétérogénéité de perfusion de la tumeur résulte de ces anomalies. De ce fait, les besoins de la tumeur en oxygène et en nutriments ne sont jamais rencontrés. Cela maintient un cercle vicieux qui favorise l'angiogenèse tumorale; les effets de l'hétérogénéité de la perfusion de la tumeur s'étendent toutefois bien au-delà des mécanismes conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux. En effet, l'efficacité des traitements anticancéreux dépend largement de la perfusion tumorale. Les effets de la chimiothérapie sont directement proportionnels à la concentration de la drogue au sein de la tumeur. De plus, l'oxygène joue un rôle très important dans la sensibilité des cellules tumorales à la radiothérapie ainsi qu'à certaines drogues

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

de chimiothérapie. Toutes les modifications de la perfusion ont des répercussions directes sur l'efficacité des traitements anticancéreux. Dans cette revue, nous abordons les facteurs physiologiques qui contribuent à l'hypoxie tumorale en tant qu'inadéquation spatiale et temporelle de la microcirculation tumorale. Nous discuterons de son impact et de ses conséquences sur les traitements. Nous aborderons également les différentes approches à notre disposition pour influencer la réponse aux traitements anticancéreux.

L'HYPOXIE DANS LES TUMEURS SOLIDES

L'hypoxie tumorale est une caractéristique commune à toutes les tumeurs. Elle est le résultat d'une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène de la tumeur. De multiples études cliniques ont démontré les effets délétères de l'hypoxie dans l'histoire de la maladie cancéreuse et ses conséquences pour les patients (ex. cancer du sein, du col de l'utérus, de la tête et du cou) (2, 4-7). L'hypoxie participe largement à l'avènement d'un phénotype tumoral particulièrement agressif favorisant la progression, l'invasion, la dissémination ainsi que la résistance aux traitements de radio- et chimiothérapies. Cela se manifeste chez les patients par une augmentation des récurrences locales, la persistance de la tumeur après les traitements anticancéreux, une augmentation des métastases, et finalement, une moins bonne survie. Afin de faciliter la compréhension des mécanismes complexes qui sont à l'origine de l'hypoxie et de ses conséquences, on la subdivise classiquement en : hypoxie chronique et hypoxie aiguë (Fig.1).

L'hypoxie chronique fut décrite dès les années cinquante et correspond à la limite de la diffusion de l'oxygène selon un gradient transversal à partir d'un vaisseau nourricier (de 100 à 150 μ M). Au fur et à mesure que l'on s'écarte du vaisseau, l'oxygène diminue et les cellules passent d'un statut normoxique à hypoxique, ensuite anoxique et, finalement, elles meurent créant des zones de nécroses. L'hypoxie chronique peut être expliquée comme étant une inadéquation géométrique entre les vaisseaux parcourant la tumeur et la masse des cellules tumorales. La vitesse de prolifération des cellules tumorales étant plus importante que la réponse angiogénique, la distance intercapillaire s'accroît rapidement et il en résulte que les cellules localisées entre deux vaisseaux se trouvent au-delà de la limite de diffusion de l'oxygène. Outre l'augmentation de l'espace intercapillaire, certains vaisseaux tumoraux ne sont pas perfusés suite aux anomalies structurelles du réseau vasculaire

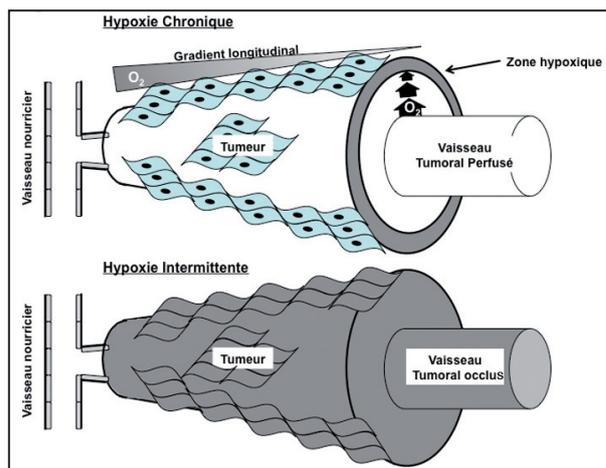


Figure 1. Représentation schématique de l'hypoxie chronique et de l'hypoxie intermittente tumorale ainsi que du gradient longitudinal d'oxygénation.

et/ou présentent des anastomoses anormales redirigeant le sang vers une autre partie de la tumeur (i.e. shunt vasculaire). D'autres facteurs influencent également l'hypoxie intratumorale comme l'augmentation de la viscosité sanguine ou le métabolisme très élevé des cellules tumorales qui épuise rapidement l'oxygène dans le capillaire tumoral. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'artériole nourricière, l'oxygène est consommé par les cellules tumorales créant de cette façon un gradient longitudinal d'oxygène (8). Le concept d'hypoxie chronique ne tenant compte que de la dimension spatiale de la répartition de la perfusion tumorale, néglige complètement le côté temporel du problème. En effet, il est clairement démontré que certaines zones de la tumeur sont bien perfusées à un instant donné et ne le sont plus l'instant d'après. Le terme d'«hypoxie aiguë» (par opposition à l'«hypoxie chronique») est utilisé pour décrire ce phénomène.

L'hypoxie aiguë est également communément appelée «hypoxie intermittente» ou «hypoxie limitée par la perfusion». Le terme d'hypoxie intermittente (HI) est très certainement le plus adéquat pour décrire ce phénomène physiopathologique consistant en des cycles d'arrêts et de reprises du flux sanguin dans un vaisseau tumoral (9). Ces arrêts transitoires de la perfusion tumorale créent des épisodes transitoires d'hypoxies qui sont suivis d'épisodes de ré-oxygénation. L'utilisation de techniques comme la «dorsal skin fold window chambers» dans la fin des années septante par Reinhold et coll. (10) permit l'identification de cette hypoxie. Depuis lors, de multiples techniques incluant la «laser doppler technique», l'imagerie par résonance magnétique (i.e. BOLD ou DCE-MRI) (11, 12), l'implantation de sondes dans les tumeurs mesurant le flux sanguin et l'oxygène, se sont succédé

afin d'évaluer et de quantifier ces cycles. Bien que le problème de la fréquence des cycles est loin d'être complètement élucidé et que de nombreuses questions restent ouvertes, deux grandes tendances s'observent : les cycles de hautes et basses fréquences. On entend par «haute fréquence», plusieurs cycles d'hypoxie et ré-oxygénation par heure et par «basse fréquence» un cycle d'hypoxie et de ré-oxygénation survenant sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Les cycles de hautes et de basses fréquences se surimposent l'un à l'autre aboutissant à des variations et des combinaisons de cycles très complexes.

Les origines et les causes de ces arrêts et reprises de la perfusion tumorale sont multiples et incomplètement identifiés. Une somme de variables intra- et extra-tumorales interagissent pour aboutir à ces cycles d'HI. Parmi celles-ci, le constant remodelage de la tumeur dû à la croissance anarchique des cellules tumorales, la réduction subite de la masse tumorale par nécrose ou suite à des traitements anticancéreux et la création de nouveaux shunts vasculaires redirigeant le sang vers d'autres zones de la tumeur, font que certaines parties de la tumeur qui étaient hypoxiques à un moment donné, ne le sont plus l'instant d'après et vice versa (9, 13-16). De plus, les substances vasomotrices sécrétées par les cellules tumorales telles que l'endothéline-1 (ET-1) (17, 18) ou le monoxyde d'azote (NO) modifient le tonus des cellules musculaires lisses des parois des vaisseaux (VSCM) tumoraux. De ce fait, certains vaisseaux sous l'influence de ces substances se contracteront à un moment donné mais se dilateront à un autre instant sous l'influence d'autres substances. De plus, la formation et la dissolution de thrombi leucocytaires peuvent participer à l'arrêt transitoire de la perfusion tumorale. De multiples questions sur les mécanismes qui sous-tendent l'HI sont non résolues et restent à élucider.

PARTICULARITÉS DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE LA PERFUSION TUMORALE

Contrairement à ce qui se passe dans l'hypoxie chronique où seules les cellules tumorales se trouvant à distance du vaisseau sont hypoxiques, dans le cas de l'HI, le compartiment vasculaire ainsi que le compartiment tumoral sont frappés par le manque d'oxygène. Or toute modification du phénotype des cellules qui composent les vaisseaux, plus particulièrement des cellules endothéliales (CEs), peut avoir des répercussions importantes sur l'évolution de la tumeur. En effet, les CEs jouent un rôle crucial dans le développement tumoral. Par leur posi-

tion stratégique sur les parois internes des vaisseaux, à l'interface entre le flux sanguin et les cellules tumorales, elles assurent et régulent le passage des différentes substances sécrétées par la tumeur ou transportées dans le sang (ex : la chimiothérapie, les Ac monoclonaux, VEGF, PDGF, ET-1,...). De plus, leur localisation particulière fait qu'elles sont également les premières concernées par les modifications de la perfusion tumorale. On estime que, par les échanges qu'elles assurent, les CEs supportent la vie d'une centaine de cellules tumorales (18-20). Une petite altération du fonctionnement normal des CEs a des conséquences en cascade sur les cellules tumorales.

Le phénomène d'hypoxie transitoire est connu et étudié depuis plusieurs années dans le domaine cardio-vasculaire sous le nom de «préconditionnement ischémique». Cela consiste en de brèves périodes d'hypoxie transitoire suivies de périodes de ré-oxygénation qui confèrent, aux cellules endothéliales couvrant les coronaires, mais également au myocarde sous-jacent, une résistance particulièrement élevée à une ischémie plus sévère. Les similitudes avec les tumeurs sont frappantes. En effet, le «préconditionnement ischémique» dans le cadre d'une tumeur peut être perçu comme étant l'hypoxie intermittente avec ses cycles d'hypoxie et de ré-oxygénation et le stress pro-apoptotique comme étant les traitements anticancéreux de chimiothérapie ou de radiothérapie (18, 20, 21).

La majorité des études montrant les effets délétères de l'hypoxie sur le phénotype tumoral sont réalisées sur des cellules tumorales exposées à l'hypoxie chronique. Relativement peu de travaux étudient l'impact de l'HI sur le phénotype tumoral, les cellules endothéliales et les structures vasculaires tumorales. Néanmoins, il est clairement démontré que, tout comme l'hypoxie chronique, les cycles d'hypoxie et de ré-oxygénation favorisent également la dissémination métastatique (22). L'HI confère aux CEs une résistance à la radiothérapie et favorise également l'angiogenèse. On observe une nette diminution de l'apoptose au niveau des cellules tumorales et des cellules endothéliales couvrant les vaisseaux tumoraux dans les tumeurs ayant préalablement subi un préconditionnement ischémique avant la radiothérapie (20, 23). Néanmoins, beaucoup de questions restent encore ouvertes comme l'intégration des conséquences de ce phénomène dans la pratique clinique quotidienne.

LES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ET LA PERFUSION TUMORALE

L'impact des radiations ionisantes ainsi que les effets des drogues de chimiothérapie se voient fortement amoindris en l'absence d'oxygène ou dans un environnement pauvre en celui-ci. La dose de radiothérapie doit être triplée dans un tissu hypoxique afin d'y obtenir la même efficacité que dans un tissu normalement oxygéné. L'efficacité de la chimiothérapie est directement dépendante de sa concentration tissulaire qui est elle-même fonction de la qualité de la vascularisation et de la perfusion de la tumeur. De plus, certaines drogues nécessitent de l'oxygène pour former des radicaux libres et maximaliser leurs effets (ex : cyclophosphamide,...). Comprendre l'origine et les conséquences de l'hétérogénéité de la perfusion tumorale permet d'établir de nouvelles stratégies thérapeutiques anticancéreuses. La radiothérapie ainsi que la chimiothérapie bénéficieraient certainement d'une augmentation transitoire de la perfusion tumorale afin de promouvoir l'oxygénation de la tumeur et la biodisponibilité des drogues.

La majorité des travaux se rapportant à la vascularisation tumorale tentent de bloquer l'angiogenèse et/ou de détruire les vaisseaux tumoraux afin «d'étouffer» la tumeur en la privant de son apport en oxygène. C'est ce que l'on appelle plus communément les traitements anti-angiogéniques. Sans entrer dans les détails, plusieurs aspects de ces traitements anti-angiogéniques interpellent. Tout d'abord, il semble peu judicieux de vouloir «étouffer» la tumeur alors que l'hypoxie favorise la sélection de clones tumoraux spécialement résistants et agressifs. De plus, cette hypoxie diminue l'efficacité des traitements de radiothérapie et de chimiothérapie. Faut-il administrer ces traitements en combinaison et/ou de façon séquentielle avec les traitements conventionnels anticancéreux ? La question sur la séquence d'administration de ces traitements est cruciale, mais reste non résolue ! En effet, un mauvais «timing» risquerait d'avoir un effet opposé à celui recherché. Notons que malgré les efforts déployés dans le domaine depuis de nombreuses années et les résultats très prometteurs dans les modèles précliniques (e.i. souris), les applications et les résultats cliniques des traitements anti-angiogéniques sont relativement restreints et décevants. En effet, les traitements anti-angiogéniques fonctionnent moins bien chez l'être humain que chez la souris. Cela pourrait s'expliquer par les différents degrés de maturation vasculaire qui existent entre les vaisseaux tumoraux des modèles précliniques et ceux des tumeurs humaines. Les tumeurs de

souris se développent en quelques semaines et présentent une angiogenèse très importante avec des vaisseaux fortement immatures, ce qui les rend très sensibles aux traitements anti-angiogéniques. Néanmoins, lors de l'administration d'un traitement anti-angiogénique chez la souris porteuse d'une tumeur, on observe tout de même la persistance d'une couronne (rim), de cellules tumorales viables en périphérie de la masse tumorale. L'oxygénation de ces cellules dépend principalement des vaisseaux matures des tissus sains qui entourent la tumeur. Le niveau de maturation de ces vaisseaux les rend insensibles aux traitements anti-angiogéniques. Les tumeurs humaines prennent beaucoup plus de temps à se développer que les tumeurs de souris et, ainsi, elles ont la possibilité de former un réseau vasculaire nettement plus mature. Eberhard et al. (25) ont démontré qu'il était possible de trouver dans les tumeurs humaines plus de 70% des vaisseaux tumoraux présentant une couverture péricytaire, ce qui est un signe de maturation vasculaire. Cela confère une certaine stabilité et une résistance des vaisseaux aux traitements anti-angiogéniques. Par contre, cette couverture leur attribue également une certaine réactivité et capacité de se dilater et de se contracter en réponse aux substances vasomotrices présentes dans la tumeur. Cette réactivité vasculaire tumorale aux substances vasomotrices, ouvre la porte à une nouvelle approche thérapeutique visant à induire transitoirement une vasodilatation tumorale afin d'augmenter temporairement la perfusion et l'oxygénation de la tumeur pour les traitements de radio- et chimiothérapie (17, 18). Cette approche que l'on nomme «pro-vasculaire» (26), favorisant l'apport en oxygène et la perfusion tumorale, semble antinomique avec le concept des traitements anti-angiogéniques (c.a.d. «étouffer» la tumeur). Néanmoins, le concept de «normalisation» du réseau vasculaire tumoral par les traitements anti-angiogéniques introduit par RK. Jain (27) permet de concilier ces deux approches. En effet, ce concept démontre que, dans un premier temps, les traitements anti-angiogéniques ciblent et détruisent préférentiellement les vaisseaux tumoraux les plus immatures ne laissant en place que les vaisseaux les plus matures, permettant ainsi une certaine homogénéisation de la perfusion tumorale. Si les vaisseaux résiduels sont matures, ils peuvent réagir aux signaux tumoraux et être également la cible du traitement modulant le tonus vasculaire et la perfusion tumorale. Les approches anti-angiogénique et pro-vasculaire apparaissent donc comme étant complémentaires et non opposées.

LES THÉRAPEUTIQUES VISANT À AMÉLIORER LA PERFUSION TUMORALE EN CLINIQUE

Plusieurs agents pharmacologiques sont capables de modifier la perfusion tumorale tels le monoxyde d'azote (NO), les antagonistes de la bradykinine, la nicotinamide, l'insuline, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs du récepteur de l'endothéline-1 (19, 26). Néanmoins, le manque de spécificité de ces agents pour le réseau vasculaire tumoral fait que la majorité de ces drogues n'ont pas d'application en clinique. Administrer un médicament qui possède un large spectre d'action tant sur les structures vasculaires du patient que sur celles de la tumeur, risque d'avoir des conséquences indésirables et des effets imprévisibles sur la perfusion tumorale. Afin de prédire l'effet d'un agent pharmacologique, il faut tenir compte des rapports et des interconnexions qui existent entre le réseau vasculaire des tissus sains et celui de la tumeur. (a) Si les deux réseaux sont en série, augmenter la perfusion du premier va automatiquement augmenter la perfusion du second. (b) Si, par contre, les deux réseaux sont en parallèle, vasodilater celui de l'hôte va entraîner une diminution de la résistance vasculaire dans ce réseau et une redistribution du sang vers ce réseau de moindre résistance. Le résultat final sera une diminution de la perfusion tumorale au profit des tissus sains. Ce mécanisme est communément appelé «phénomène de vol». Malheureusement, la réalité est bien loin de ces deux modèles caricaturaux. Chez l'homme, elle est souvent le résultat d'un subtil et complexe mélange de ces deux modèles rendant imprévisibles les effets des agents pharmacologiques sur la perfusion tumorale (28). Le traitement pro-vasculaire idéal doit induire une vasodilatation transitoire des vaisseaux tumoraux sans avoir d'impact sur la vascularisation de l'hôte. De cette manière, on obtiendra une augmentation de la perfusion et de l'oxygénation de la tumeur au moment de l'administration de la chimio- et de la radiothérapie. Certains agents pharmacologiques et/ou approches thérapeutiques rassemblent suffisamment de caractéristiques précitées pour être applicables en clinique (ex. le monoxyde d'azote, des inhibiteurs du récepteur A de l'endothéline-1 ainsi que l'ARCON Thérapie).

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz radicalaire qui diffuse librement à travers les parois cellulaires et agit comme un puissant vasodilatateur. Il est largement utilisé en clinique sous la forme de dérivés nitrés pour induire une vasodilatation. Malheureusement, vu le manque de spécificité des dérivés nitrés pour la vascularisation tumorale, leurs effets sur le tonus vasculaire tumoral et donc, sur les traitements de radio-

chimiothérapie sont imprévisibles. Notons que la radiothérapie elle-même, induit une production transitoire de NO par les vaisseaux tumoraux. Cela conduit à une augmentation transitoire de la perfusion et de l'oxygénation tumorale qui radio-sensibilise la tumeur pour la dose de radiothérapie suivante. Cette ré-oxygénation tumorale radio-induite constitue une base rationnelle à l'édification de protocoles de traitements basés sur ces fenêtres thérapeutiques (29, 30). Une autre approche assez prometteuse, consiste à utiliser les propriétés physiologiques spécifiques de l'hémoglobine à transporter le NO sous la forme nitrosylée et à le libérer dans les zones fortement hypoxiques (ex. la tumeur). Ce traitement induit une vasodilatation, une augmentation de la perfusion tumorale et, finalement, une radio-sensibilisation (31). Néanmoins, le profil de toxicité de cette approche reste à définir avant de la tester chez les patients.

Pour induire une vasodilatation, on peut administrer un vasodilatateur (ex, NO) mais on peut également bloquer l'effet d'un vasoconstricteur. L'endothéline-1 (ET-1) est un puissant vasoconstricteur jouant un rôle important dans la balance hémodynamique. ET-1 agit par l'intermédiaire de son récepteur A (ET-A) localisé sur les parois des vaisseaux. L'ET-1 est également produite par les cellules tumorales. Dans ce cas, l'ET-1 agit de manière paracrine comme un facteur de croissance favorisant l'angiogenèse et la progression tumorale (32). Au départ, la majorité des approches visant à bloquer l'axe de l'ET-1 se concentraient sur les propriétés anti-angiogéniques des inhibiteurs de l'ET-1 (33). Actuellement, de plus en plus d'études démontrent l'impact de l'ET-1 sur le tonus vasculaire tumoral et identifient l'axe ET-1 et son récepteur ET-A comme étant des cibles potentielles afin de moduler la perfusion tumorale. En effet, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ET-A permet d'induire spécifiquement et transitoirement une vasodilatation tumorale. On observe une homogénéisation de la perfusion tumorale, une augmentation de l'oxygénation et une biodisponibilité accrue des agents chimiothérapeutiques dans la tumeur, dont le résultat final est une potentialisation des traitements de radiothérapie et de chimiothérapie (17, 18). Cette approche doit encore être validée en clinique.

L'ARCON Thérapie est certainement l'approche thérapeutique potentialisant la perfusion tumorale la plus avancée dans le processus clinique. Elle associe l'administration d'un agent vasoactif, la nicotinamide (pour lutter contre l'hypoxie intermittente), d'un gaz riche en oxygène, le carbogène (95% O₂+5%CO₂) (pour diminuer l'hypoxie chronique), et une radio-

thérapie accélérée (pour contrecarrer la repopulation tumorale) (34, 35). L'étude clinique de phase II a montré un contrôle local tumoral dans les T3 et T4 du larynx, de l'ordre de 80 % (36). Cette approche est actuellement testée dans une étude de phase III pour les tumeurs du larynx.

CONCLUSION

La perfusion tumorale joue un rôle primordial dans le développement d'une tumeur, son traitement et dans le pronostic du patient. Cette perfusion est la résultante d'une combinaison complexe de facteurs provenant de la tumeur ainsi que de l'hôte. Une inadéquation entre la demande de la tumeur en oxygène et sa perfusion résulte en l'apparition d'hypoxie. Le niveau d'hypoxie détermine le potentiel d'invasion et de métastatisation des cellules tumorales. De plus, l'efficacité des traitements anticancéreux dépend de l'oxygénation, de la biodisponibilité des drogues et, donc, de la qualité de la perfusion tumorale. Etudier, comprendre et agir sur les facteurs qui modulent cette perfusion, afin de potentialiser les traitements anticancéreux, apparaît comme un nouveau défi dans le traitement de la maladie cancéreuse. Le traitement des tumeurs nécessite une prise en charge complexe, multidisciplinaire et demande d'associer plusieurs approches thérapeutiques : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées (ex. anti-VEGF). Les traitements modulant la perfusion tumorale apparaissent comme une nouvelle arme à ajouter à notre arsenal thérapeutique. Néanmoins, aussi prometteuse qu'elle puisse paraître, cette approche exige une validation par des essais cliniques chez des patients sélectionnés.

BIBLIOGRAPHIE

- Carmeliet P, Jain RK.— Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, **407**, 249-257.
- Brahimi-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J.— Hypoxia and cancer. *J Mol Med*, 2007, **85**, 1301-1307.
- Semenza GL.— HIF-1 and tumor progression : pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med*, 2002, **8**, S62-67.
- Semenza GL.— Hypoxia, clonal selection, and the role of HIF-1 in tumor progression. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2000, **35**, 71-103.
- Chaudary NHill RP.— Hypoxia and metastasis in breast cancer. *Breast Dis*, 2006, **26**, 55-64.
- Chaudary NHill RP.— Hypoxia and metastasis. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**, 1947-1949.
- Cairns RA, Khokha R, Hill RP.— Molecular mechanisms of tumor invasion and metastasis : an integrated view. *Curr Mol Med*, 2003, **3**, 659-671.
- Erickson K, Braun RD, Yu D, et al.— Effect of longitudinal oxygen gradients on effectiveness of manipulation of tumor oxygenation. *Cancer Res*, 2003, **63**, 4705-4712.
- Dewhirst MW.— Intermittent hypoxia furthers the rationale for hypoxia-inducible factor-1 targeting. *Cancer Res*, 2007, **67**, 854-855.
- Reinhold HS, Blachiwicz B, Blok A.— Oxygenation and reoxygenation in «sandwich» tumours. *Bibl Anat*, 1977, **15**, 270-272.
- Ansiaux R, Baudelet C, Jordan BF, et al.— Mechanism of reoxygenation after antiangiogenic therapy using SU5416 and its importance for guiding combined anti-tumor therapy. *Cancer Res*, 2006, **66**, 9698-9704.
- Crocart N, Jordan BF, Baudelet C, et al.— Early reoxygenation in tumors after irradiation: determining factors and consequences for radiotherapy regimens using daily multiple fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, **63**, 901-910.
- Dewhirst MW, Cao Y, Moeller B.— Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**, 425-437.
- Kirkpatrick JP, Cardenas-Navia LI, Dewhirst MW.— Predicting the effect of temporal variations in PO2 on tumor radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **59**, 822-833.
- Moeller BJ, Cao Y, Vujaskovic Z, et al.— The relationship between hypoxia and angiogenesis. *Semin Radiat Oncol*, 2004, **14**, 215-221.
- Pries AR, Cornelissen AJ, Sloot AA, et al.— Structural adaptation and heterogeneity of normal and tumor microvascular networks. *PLoS Comput Biol*, 2009, **5**, e1000394.
- Sonveaux P, Dessy C, Martinive P, et al.— Endothelin-1 is a critical mediator of myogenic tone in tumor arterioles : implications for cancer treatment. *Cancer Res*, 2004, **64**, 3209-3214.
- 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.
- Bouzin C, Feron O.— Targeting tumor stroma and exploiting mature tumor vasculature to improve anti-cancer drug delivery. *Drug Resist Updat*, 2007, **10**, 109-120.
- 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.
- 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.
- Cairns RA, Kalliomaki T, Hill RP.— Acute (cyclic) hypoxia enhances spontaneous metastasis of KHT murine tumors. *Cancer Res*, 2001, **61**, 8903-8908.
- Toffoli S, Roegiers A, Feron O, et al.— Intermittent hypoxia is an angiogenic inducer for endothelial cells: role of HIF-1. *Angiogenesis*, 2009, **12**, 47-67.
- Toffoli S, Feron O, Raes M, et al.— Intermittent hypoxia changes HIF-1 α phosphorylation pattern in endothelial cells: unravelling of a new PKA-dependent regulation of HIF-1 α . *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1773**, 1558-1571.

25. Eberhard A, Kahlert S, Goede V, et al.— Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors : implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res*, 2000, **60**, 1388-1393.
26. Feron O.— Targeting the tumor vascular compartment to improve conventional cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, **25**, 536-542.
27. Jain RK.— Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy : a new paradigm for combination therapy. *Nat Med*, 2001, **7**, 987-989.
28. Sonveaux P.— Provascular strategy: targeting functional adaptations of mature blood vessels in tumors to selectively influence the tumor vascular reactivity and improve cancer treatment. *Radiother Oncol*, 2008, **86**, 300-313.
29. Sonveaux P, Dessy C, Brouet A, et al.— Modulation of the tumor vasculature functionality by ionizing radiation accounts for tumor radiosensitization and promotes gene delivery. *FASEB J*, 2002, **16**, 1979-1981.
30. Sonveaux P, Jordan BF, Gallez B, et al.— Nitric oxide delivery to cancer: why and how? *Eur J Cancer*, 2009, **45**, 1352-1369.
31. Sonveaux P, Lobysheva, II, Feron O, et al.— Transport and peripheral bioactivities of nitrogen oxides carried by red blood cell hemoglobin : role in oxygen delivery. *Physiology (Bethesda)*, 2007, **22**, 97-112.
32. Bagnato ARosano L.— The endothelin axis in cancer. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, **40**, 1443-1451.
33. Bagnato ANatali PG.— Targeting endothelin axis in cancer. *Cancer Treat Res*, 2004, **119**, 293-314.
34. Hoogsteen IJ, Pop LA, Marres HA, et al.— Oxygen-modifying treatment with ARCON reduces the prognostic significance of hemoglobin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, **64**, 83-89.
35. Kaanders JH, Bussink Jvan der Kogel AJ.— Clinical studies of hypoxia modification in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 2004, **14**, 233-240.
36. Kaanders JH, Pop LA, Marres HA, et al.— ARCON : experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, **52**, 769-778.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P.A. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.