



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Revue générale

Imagerie moléculaire de l'hypoxie tumorale

Molecular imaging of tumour hypoxia

A. Huchet^{a,*}, P. Fernandez^{b,g}, M. Allard^{b,g}, Y. Belkacémi^{c,h}, J.-P. Maire^{a,g},
 R. Trouette^a, S. Eimer^{d,g}, T. Tourdias^{e,g}, H. Loiseau^{f,g}

^a Service d'oncologie médicale et de radiothérapie, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, 1, rue Jean-Burquet, 33075 Bordeaux, France

^b Service de médecine nucléaire, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^c Oncologie-radiothérapie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

^d Service d'anatomopathologie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^e Service de neuroradiologie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^f Clinique universitaire de neurochirurgie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^g Université Bordeaux-2, 146, rue Léo-Saignat, 33000 Bordeaux, France

^h Université de Paris-XII, 61, avenue du Général-de-Gaulle, 94010 Créteil cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 19 décembre 2008

Reçu sous la forme révisée

5 juin 2009

Accepté le 8 juillet 2009

Disponible sur Internet le 23 octobre 2009

Mots clés :

Hypoxie

Tomographie par émission de positons

Voies aérodigestives supérieures

Tumeurs cérébrales

Imagerie moléculaire

Keywords:

Hypoxia

Tomography by emission of positrons

Head and neck tumors

Brain tumors

Molecular imaging

RÉSUMÉ

L'imagerie par émission de positons a transformé la prise en charge de nombreux cancers en permettant un diagnostic plus précoce et un bilan d'extension plus exhaustif des lésions. Actuellement, le [¹⁸F]-fluorodesoxyglucose ([¹⁸F]-FDG) apparaît comme le seul composé validé pour une utilisation en routine. De nombreux nouveaux marqueurs moléculaires sont en cours de développement et seraient susceptibles de modifier l'approche des pathologies tumorales. Dans ce contexte, l'imagerie moléculaire de l'hypoxie par un marquage au [¹⁸F]-fluoromisonidazole ([¹⁸F]-miso) révélé par la tomographie par émission de positons (TEP) peut permettre de dresser une cartographie des régions hypoxiques au sein de la tumeur. En raison des liens qui existent entre l'hypoxie tumorale et la résistance au traitement, cette cartographie pourrait avoir un intérêt dans la conduite du traitement. Dans les cancers des voies aérodigestives supérieures, de nombreuses publications ont mis en évidence l'impact de l'hypoxie tumorale sur le contrôle tumoral. Des thérapies ciblant l'hypoxie, évaluées par une imagerie moléculaire sélective pourraient se révéler déterminantes pour un meilleur contrôle tumoral. En revanche, en ce qui concerne les tumeurs cérébrales, l'apport potentiel du [¹⁸F]-miso n'est encore que prometteur. Nous proposons dans ce travail une revue de la littérature sur l'apport de l'imagerie métabolique marquant l'hypoxie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures et les glioblastomes pour lesquels l'hypoxie reste un facteur limitant l'efficacité des traitements.

© 2009 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

By allowing an earlier diagnosis and a more exhaustive assessment of extension of the disease, the tomography by emission of positrons (TEP) transforms the care of numerous cancers. At present, [¹⁸F]-fluorodesoxyglucose ([¹⁸F]-FDG) imaging appears as the only one available but new molecular markers are being developed. In the next future they would modify the approach of cancers. In this context, the molecular imaging of the hypoxia and especially the [¹⁸F]-fluoromisonidazole TEP ([¹⁸F]-MISO TEP) can give supplementary information allowing the mapping of hypoxic regions within the tumour. Because of the links, which exist between tumour hypoxia and treatment resistance of very numerous cancers, this information can have an interest, for determination of prognosis as well as for the delineation, volumes to be irradiated. Head and neck tumours are doubtless those for which the literature gives the most elements on the therapeutic impact of tumour hypoxia. Targeted therapies, based on hypoxia, already exist and the contribution of the molecular imaging could be decisive in the evaluation of the impact of such treatment. Molecular imaging of brain tumours remains to be developed. The potential contributions

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aymeri.huchet@chu-bordeaux.fr (A. Huchet).

of the [^{18}F]-MISO TEP for the care of these patients need to be confirmed. In this context, we propose a review of hypoxia molecular imaging taking as examples head and neck tumours and glioblastomas (GB), two tumours for which hypoxia is one of the key factors to overcome in order to increase therapeutics results.

© 2009 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Hypoxie tumorale

1.1. Définition, mécanismes et impact

Depuis plusieurs années, la tomographie par émission de positons (TEP) au [^{18}F]-FDG a trouvé sa place dans le bilan initial et le suivi de nombreux cancers. Cependant, sa faible spécificité constitue une limite de son champ d'application. De nouveaux composés sont maintenant plus spécifiques pour le marquage des mécanismes cellulaires intimes. Ils pourraient apporter des informations complémentaires sur certains processus tumoraux dépendant de voies de signalisation sensibles aux nouvelles thérapies ciblées.

L'effet délétère de l'hypoxie sur la radiosensibilité cellulaire a été mis en évidence par Gray et al. dès 1953 [1,62]. L'étude de travées cellulaires de tumeurs bronchiques par Thomlinson et al. en 1955 a permis de mieux comprendre les interactions entre le tissu tumoral et l'hypoxie [145]. Au niveau tissulaire, les cellules tumorales s'organisent autour des vaisseaux capillaires en laissant des régions moins bien oxygénées au sein desquelles l'index mitotique cellulaire est faible [7,141,142]. Dans ces régions, l'augmentation du nombre de cellules en phase G0 diminue la radiosensibilité tumorale (Fig. 1).

L'exigence métabolique que provoque la croissance d'une tumeur dépasse les possibilités d'apports en oxygène de la vascularisation normale et induit une néoangiogenèse. La plupart du temps cette vascularisation est aberrante et ne suffit pas à répondre aux besoins tissulaires. Parfois même, inefficace, elle aggrave l'hypoxie tumorale qui alors, s'auto-entretient [70,136].

D'un point de vue physiopathologique l'hypoxie est hétérogène dans le temps mais aussi dans l'espace. Son retentissement biologique est différent selon son mode d'installation. Lorsque l'hypoxie est chronique, les cellules, déplétées en ATP, perdent leurs capacités de réparation et deviennent plus radiosensibles. À l'inverse, l'installation d'une hypoxie sur un mode aigu augmente

la résistance des tumeurs aux radiations. En effet, dans ce cas, elle diminue l'effet oxygène et la cascade radicalaire qui en découle [36].

Au niveau moléculaire, l'hypoxie agit sur les différents mécanismes de signalisation cellulaire en modifiant non seulement la radiosensibilité mais aussi la croissance, l'angiogenèse ou le potentiel métastatique d'une tumeur [36,41,61,75,136,138,166,167]. La voie dépendant de la molécule *hypoxia inducible factor 1* (HIF-1) est la voie effectrice de l'hypoxie qui a fait l'objet de la description la plus importante dans la littérature [78,136]. La forme active de cette molécule est issue de l'union de ses deux sous-unités α et β . La sous-unité alpha (HIF-1 α) est très instable en condition de normoxie. Elle est au fur et à mesure liée aux molécules d'ubiquitine par un complexe comprenant la protéine pVHL, les élongines B et C et le CUL2 avant d'être dégradée par le protéasome. Cette « ubiquitination » nécessite une hydroxylation, impossible en l'absence d'oxygène. Dans ce dernier cas, HIF-1 α qui ne se fixe pas au pVHL est transloquée au niveau nucléaire. C'est à ce niveau qu'il se fixe à la sous unité HIF-1 β /ARNT1 qui active les éléments de réponse à l'hypoxie comme : *vascular endothelial growth factor*, gène de l'érythropoïétine, *platelet derived growth factor β* , *transforming growth factor α* (VEGF, Epo, PDGF β , TGF α). L'hypoxie augmente aussi directement la transcription de HIF-1 α par le biais de ses domaines de transactivation en créant ainsi une boucle d'auto-activation qui permet à la cellule de faire face aux situations hypoxiques. L'activation de la protéine HIF-1 β /ARNT1 entraîne la synthèse des facteurs impliqués dans l'érythropoïèse, l'angiogénèse et la glycolyse anaérobie. Le plus connu des gènes cible est le VEGF, puissant stimulant de la néoangiogenèse et de la croissance tumorale (Fig. 2).

La voie HIF1 n'est pas la seule voie effectrice de l'hypoxie. *Hypoxia inducible factor 2* (HIF2), une autre protéine induite par l'hypoxie est impliquée dans la signalisation de l'angiogenèse, le modelage vasculaire et l'homéostasie des catécholamines. En étudiant 198 prélèvements biopsiques avant radiothérapie, Kourkourakis et al. ont montré que l'expression immunohistochimique de HIF-2 et du *carbonic anhydrase 9* (CA9) avait tous les deux une signification pronostique (péjorative) indépendante [85].

De nombreuses thérapeutiques antihypoxie ont été testées afin d'améliorer les résultats de la radiothérapie. Les résultats initiaux ont été décevants, probablement en raison d'une connaissance imparfaite de la physiopathologie de l'hypoxie [35,41,59]. Dans ce contexte, identifier les régions hypoxiques au sein de la tumeur pourrait avoir un intérêt important en cancérologie.

1.2. Mesure de l'hypoxie tumorale

La méthode d'évaluation de référence de l'hypoxie tumorale est la mesure directe in situ la pression partielle locale en oxygène [73]. L'étude de l'hypoxie tumorale peut aussi se faire indirectement en étudiant son retentissement sur le métabolisme des cellules impliquées directement ou en dosant ses produits plasmatiques. L'étude de la vascularisation tumorale donne également des informations indirectes sur l'état d'oxygénation d'une tumeur.

1.2.1. Vascularisation tumorale

L'étude microscopique de la vascularisation donne des informations indirectes sur l'état d'oxygénation d'une tumeur. Ces

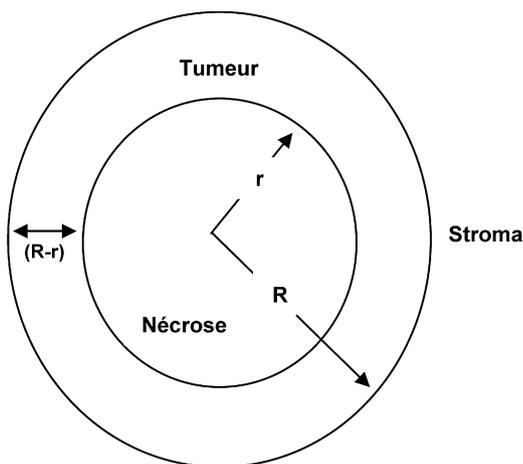


Fig. 1. Représentation de l'organisation tumorale au sein d'une tumeur bronchique. Les travées tumorales se répartissent autour d'une région centrale nécrotique. L'épaisseur de tissu contenant des cellules actives (correspondant à R-r) est constante [145].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2118725>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2118725>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)