



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Revue générale

## Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie



### Radiotherapy and targeted therapy/immunotherapy

D. Antoni<sup>a,b</sup>, S. Bockel<sup>a</sup>, E. Deutsch<sup>c,d</sup>, F. Mornex<sup>e,\*,f</sup><sup>a</sup> Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, UNICANCER, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67065 Strasbourg cedex, France<sup>b</sup> EA 3430, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), université de Strasbourg, 67200 Strasbourg, France<sup>c</sup> Département de radiothérapie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France<sup>d</sup> UMR 1030 « radiosensibilité des tumeurs et tissus sains », Inserm, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France<sup>e</sup> Département de radiothérapie oncologique, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France<sup>f</sup> EA 3738, université Claude-Bernard Lyon-1, domaine Rockefeller, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08, France

#### INFO ARTICLE

##### Mots clés :

Thérapies ciblées

Immunothérapie

Radiothérapie

Radiothérapie stéréotaxique

##### Keywords:

Targeted therapies

Immunotherapy

Radiation therapy

Stereotactic radiotherapy

#### R É S U M É

Grâce aux nombreux progrès accomplis dans le domaine des traitements oncologiques locaux et systémiques, les patients bénéficient de traitements de plus en plus efficaces en termes de survie et de contrôle de leur maladie. Ainsi, les thérapies ciblées, l'immunothérapie et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques modifient la prise en charge des patients, notamment en cas de maladie oligométastatique. De nombreuses questions sont soulevées par ces innovations, notamment celle du diagnostic et de la prise en charge des nouveaux effets secondaires observés ou encore celle de l'articulation de ces différents traitements entre eux qui peut varier en fonction du type de tumeur primitive. Nous disposons de données fondamentales, alors que les données cliniques restent encore limitées. Des essais en cours devraient permettre de clarifier les protocoles de prise en charge. Cette revue a pour objectif la mise au point des connaissances concernant l'association de radiothérapie et de thérapies ciblées/immunothérapie.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

#### A B S T R A C T

Thanks to recent advances achieved in oncologic systemic and local ablative treatment, the treatments become more and more efficient in term of local control and overall survival. Thus, the targeted therapies, immunotherapy or stereotactic radiotherapy have modified the management of patients, especially in case of oligometastatic disease. Many questions are raised by these innovations, particularly the diagnosis and management of new side effects or that of the combination of these different treatments, depending on the type of primary tumor. Fundamental data are available, while clinical data are still limited. Ongoing trials should help to clarify the clinical management protocols. This manuscript is a review of the combination of radiotherapy and targeted therapy/immunotherapy.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

## 1. Introduction

De nombreux progrès ont été accomplis ces dernières années dans le domaine de l'oncologie médicale et l'oncologie radiothérapie, permettant de faire bénéficier les patients de

traitements de plus en plus efficaces. Ainsi, les thérapies ciblées, l'immunothérapie et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques modifient la prise en charge des patients. Si les recommandations en termes d'association de chimiothérapie avec la radiothérapie sont claires, les connaissances de l'association thérapies ciblées/immunothérapie avec la radiothérapie conformationnelle ou en conditions stéréotaxiques sont plus limitées. Les données disponibles sont, de plus, essentiellement précliniques, ce qui soulève des questions quasi-quotidiennes en pratique clinique.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francoise.mornex@chu.lyon.fr (F. Mornex).

L'association entre un traitement systémique et la radiothérapie est dite « séquentielle » si les deux modalités thérapeutiques sont espacées de deux à quatre semaines. Ce schéma permet une additivité et une coopération spatiale avec une tolérance tout à fait satisfaisante. À l'inverse, l'association concomitante d'un traitement systémique à une irradiation a pour objectif, outre l'additivité et la coopération spatiale, un effet potentialisateur de l'action anti-tumorale de la radiothérapie permettant une augmentation du contrôle local. L'association peut cependant augmenter l'incidence de la sévérité des effets secondaires aigus et tardifs. En termes de radiothérapie, il faut distinguer la radiothérapie conformationnelle normofractionnée et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée ou ablative. En effet, les mécanismes de mort cellulaire diffèrent entre ces deux types de radiothérapie, avec un effet cytotoxique de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en proportions moindres que l'effet sur la vascularisation tumorale, en particulier la vasculogénèse. Cette revue est une mise au point des connaissances concernant l'association radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie.

## 2. Thérapies ciblées et effets radiobiologiques

L'utilisation des thérapies ciblées combinées à la radiothérapie est justifiée par les effets radiosensibilisants de ces nouvelles molécules, permettant d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie, tout en veillant à ne pas majorer la toxicité de ces traitements. De nombreuses thérapies ciblées sont actuellement disponibles. Les principales sont à l'heure actuelle les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), avec des molécules comme l'anticorps monoclonal cétuximab ou les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR erlotinib ou géfitinib ; les inhibiteurs de HER2, les thérapies anti-*anaplastic lymphoma kinase* (ALK) ; les agents anti-angiogéniques ; les inhibiteurs de mTOR ou encore les inhibiteurs de polyADP-ribose polymérase (PARP).

À l'échelle cellulaire, il a été montré qu'une surexpression d'EGFR sauvage est inversement reliée à la réponse cellulaire tumorale à l'irradiation *in vitro* et *in vivo* [1,2]. En effet, la voie de signalisation EGFR a été décrite comme une voie de radiorésistance. Inversement, les lignées cellulaires de tumeurs bronchiques non à petites cellules présentant une mutation EGFR présentent une meilleure réponse à l'irradiation que les lignées non mutées [3,4]. Différents mécanismes ont été mis en évidence, notamment la majoration du phénomène de repopulation tumorale via la voie Ras/MAP kinase suite à l'activation de la voie EGFR par l'irradiation, l'augmentation de la survie cellulaire via la voie PI3K/Akt, et l'activation de la voie de réparation de l'ADN par recombinaison non homologue [5–10]. Ainsi l'inhibition d'EGFR permettrait d'inactiver ces voies de radiorésistance et d'augmenter l'activité anti-tumorale de l'irradiation via l'arrêt du cycle cellulaire, l'augmentation de l'apoptose ou encore l'inhibition des voies de réparation de l'ADN [11]. L'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase peut diminuer la radiorésistance des cellules surexprimant EGFR sauvage et augmenter la radiosensibilité des cellules EGFR mutées.

La protéine de fusion EML4-ALK joue un rôle majeur dans les voies de prolifération cellulaire, de différenciation et d'anti-apoptose. La protéine chimérique ALK-EML4 qui résulte de ce réarrangement possède l'activité tyrosine kinase de la protéine *anaplastic lymphoma kinase* (ALK). En présence de son ligand, le récepteur transmet un signal de prolifération et de différenciation cellulaire, par le biais de l'activation des voies de signalisation MAP kinase et PI3K/Akt [12].

Les effets radiosensibilisants des agents anti-angiogéniques ont été plus largement décrits. Une différenciation doit être faite entre les deux types de vascularisation impliqués dans le développement de cancer : la vasculogénèse qui se caractérise par la migration et la différenciation de cellules pluripotentes pour la formation de

vaisseaux primitifs et l'angiogénèse qui est définie par la croissance et l'extension de l'arbre vasculaire préexistant [13]. En effet, la vasculogénèse dépend des *bone marrow derived cell* (BMDC) et serait sensible aux doses ablatives [14], alors que l'angiogénèse serait plus sensible à l'irradiation en de plus nombreuses fractions [15]. L'angiogénèse est ainsi définie par l'augmentation des cellules endothéliales à partir des vaisseaux en place. L'angiogénèse tumorale résulte d'une altération de l'équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques. Parmi les facteurs pro-angiogéniques impliqués dans la progression tumorale, le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est le plus puissant et le plus spécifique de la cellule endothéliale. L'hypoxie chronique tumorale conditionne la séquestration des transcrits de *hypoxia inducible factor* (HIF-1) dans les particules de stress. L'activation de HIF-1 entraîne celle du VEGF et d'autres facteurs pro-angiogéniques qui protègent l'endothélium tumoral, et ainsi confère une radiorésistance, par le biais notamment d'une croissance anarchique de la vascularisation tumorale avec des microvaisseaux non fonctionnels, ce qui augmente le phénomène d'hypoxie. Les agents anti-angiogéniques permettent la réorganisation des microvaisseaux, ce qui diminue l'hypoxie et donc augmente la radiosensibilité [16]. Corre et al. ont mis en évidence le fait que la régression de la tumeur est inhibée lorsque ces tumeurs se développent dans un microenvironnement où les cellules endothéliales sont résistantes aux radiations, par invalidation dans la souris du gène de la sphingomyélinase acide (ASMase), enzyme impliquée dans l'hydrolyse de la sphingomyélinase membranaire en céramide (lipide proapoptotique) [17]. La protection de l'endothélium inhibe la régression tumorale. Après l'administration d'une forte dose d'irradiation, l'apoptose des cellules endothéliales induit la destruction des vaisseaux sanguins, créant un stress qui favorise la mort des cellules cancéreuses clonogéniques, dans un premier temps, puis la régression tumorale secondairement.

Les poly ADP-ribose polymérase (PARP) participent aux processus de réparation des dommages de l'ADN après irradiation, notamment des cassures simple brin de l'ADN, lésions les plus nombreuses et les moins létales. L'association des inhibiteurs de PARP à la radiothérapie agit au niveau moléculaire en inhibant certains mécanismes de réparation et en augmentant les lésions radio-induites, notamment les cassures double-brin de l'ADN ; elle favorise également la coopération cellulaire, agit sur les cellules hypoxiques ; de plus elle est également susceptible d'agir au niveau tissulaire en modifiant la vascularisation tumorale.

## 3. Thérapies ciblées et radiothérapie

### 3.1. Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique

Pour l'association thérapies ciblées et radiothérapie, les données les plus solides sont celles concernant les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique dans le cas des cancers des voies aérodigestives. Une synergie d'action de l'association radiothérapie normofractionnée/inhibiteur de l'EGFR a été mise en évidence dans les cancers des voies aérodigestives. Plusieurs études prospectives de phase II, notamment avec l'anticorps monoclonal anti-EGFR cétuximab, suggèrent la faisabilité et l'efficacité d'une telle association. Bonner et al. ont rapporté un gain en termes de taux de survie globale à 5 ans pour l'association radiothérapie et cétuximab, comparée à la radiothérapie seule dans le cas des cancers ORL localement évolués (49 contre 29,3 mois,  $p=0,018$ ) [18]. De même, l'adjonction de cétuximab à la radiothérapie a permis de réduire de 32 % le risque de progression locorégionale. De plus, les patients traités par cétuximab et qui ont souffert d'un rash cutané de grade 2 ou plus avaient un bénéfice significatif en termes de survie, par comparaison à ceux qui n'ont pas eu de rash cutané ou un rash de grade 1 ( $p=0,002$ ).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5525960>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5525960>

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