



HAL
open science

Effets de l'irradiation à haute dose sur la vascularisation : physiopathologie et conséquences cliniques

A. Nivet, M. Schlienger, P. Clavère, F. Huguet

► To cite this version:

A. Nivet, M. Schlienger, P. Clavère, F. Huguet. Effets de l'irradiation à haute dose sur la vascularisation : physiopathologie et conséquences cliniques. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23, pp.161 - 167. 10.1016/j.canrad.2018.05.009 . hal-03485067

HAL Id: hal-03485067

<https://hal.science/hal-03485067v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Effets de l'irradiation à haute dose sur la vascularisation : physiopathologie et conséquences cliniques

Effects of high-dose irradiation on vascularization: physiopathology and clinical consequences

A. Nivet ^{a*}, M. Schlienger ^{b, c}, P. Clavère ^a, F. Huguet ^{b, c}

^a Service de radiothérapie, centre hospitalier universitaire de Limoges, 2 avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France

^b Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^c Sorbonne Université, 21, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

*Auteur correspondant : Alexandre Nivet ; e-mail : alexandre.nivet@live.fr; tél. : +33(0)651055475

Résumé

Une revue de la littérature a été réalisée afin de mieux comprendre les effets de la radiothérapie à haute dose par fraction sur la vascularisation tumorale et ses conséquences. Les fortes doses d'irradiation entraînent la mort des cellules endothéliales par apoptose via la voie de la céramide. Les conséquences vasculaires sont alors multiples, avec une augmentation de la perméabilité, une diminution du flux sanguin, une augmentation de l'hypoxie et de la nécrose intratumorale. Cette nécrose est à l'origine d'une mort indirecte des cellules cancéreuses dans les jours suivants l'irradiation. Si l'importance de ce processus de mort cellulaire indirecte dans le contrôle tumoral reste controversée, elle permet cependant d'expliquer les bons résultats cliniques de la radiothérapie stéréotaxique. La radiothérapie stéréotaxique est donc un traitement qui agit via le micro-environnement tumoral. Les récurrences tumorales dans cet environnement hypoxique sont plus lentes en raison de la perturbation des mécanismes de revascularisation, mais sont également plus agressives, avec une résistance accrue aux traitements et un risque plus élevé de métastases. À plus long terme, l'atteinte vasculaire est liée à une inflammation chronique et un processus cicatriciel pathologique qui aboutit à l'occlusion vasculaire. Ce phénomène est à la base du traitement des malformations artérioveineuses mais est également responsable d'une atteinte des tissus sains pouvant induire des complications chroniques. C'est pour cela que les irradiations à forte dose ne peuvent être réalisées qu'en utilisant les modalités techniques de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Celle-ci

permet en effet de délivrer une dose élevée dans le volume cible avec un haut niveau de précision, ce qui permet de réduire la dose reçue par les organes sains environnants.

Mots clés

Radiothérapie stéréotaxique, radiobiologie, dommages vasculaires.

Abstract

A review of the literature has been conducted to better understand the effect of stereotactic radiotherapy on tumour vascularization and their consequences. High irradiation doses cause the death of endothelial cells by apoptosis through the ceramide pathway. Vascular consequences are multiple: increased permeability, decreased blood flow, increased hypoxia and tumoral necrosis. This necrosis causes an indirect death of the cancer cells in the days following the irradiation. The importance of indirect cell death in tumour control remains controversial, but it can explain the good clinical results of stereotactic radiotherapy. Stereotactic radiotherapy is a treatment of the tumour microenvironment. Tumour recurrence in this hypoxic environment is slower through disturbance of revascularization mechanisms but also more aggressive, with increased resistance to treatment and a higher risk of metastasis. In a longer time, vascular damage leads to chronic inflammation and a dysfunctional healing process resulting in vascular occlusion. This phenomenon is used in the treatment of arteriovenous malformations but is also responsible for damage to healthy tissues responsible for chronic complications. This is why high dose irradiation can only be delivered using stereotactic radiotherapy, which reduces the irradiated volume.

Keywords

Stereotactic radiotherapy, radiobiology, vascular damage.

1. Introduction

L'expérience clinique a montré que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (radiothérapie localisée à forte dose) est un moyen efficace pour obtenir le contrôle local de lésions malignes.

Cette efficacité de l'irradiation à forte dose n'est pas expliquée par les calculs effectués à partir du modèle linéaire quadratique qui décrit la formation de lésions double-brin de la molécule d'ADN radio-induites à l'origine de la mort cellulaire [1,2]. Par apoptose pour les cellules normales pour lesquels la radiosensibilité intrinsèque est en partie liée à l'expression de p53, et principalement une mort différée par catastrophe mitotique dans les cellules cancéreuses qui ont une perte de fonction de p53 ou d'autres voies proapoptotiques [3].

Ce modèle présente plusieurs limites qui le rendent peu efficace pour prédire la réponse et la toxicité aux fortes doses par fraction. Il provient d'observations in vitro et ne prend donc pas en considération le microenvironnement et la présence de différents clones tumoraux ; en outre, la

présence de zones hypoxiques dans la tumeur change la radiosensibilité d'une même population cellulaire [4]. L'ajout de variables au modèle linéaire–quadratique a été étudié afin de prendre en compte la sensibilité des cellules à l'apoptose ou encore la repopulation et l'oxygénation tumorale [5,6]. Mais les différentes modifications proposées ne prennent pas en compte les effets de l'irradiation sur le microenvironnement tumoral, qui pourrait avoir un rôle majeur dans la réponse tumorale après une forte dose par fraction.

Un autre mécanisme de mort des cellules cancéreuses lié à l'action des radiations ionisantes sur le microenvironnement tumoral pourrait expliquer les bons résultats cliniques de la radiothérapie à forte dose par fraction. Des travaux récents ont permis une meilleure compréhension du microenvironnement tumoral dont l'importance apparaît dans le développement, le maintien et la diffusion du cancer. On sait aussi que la radiothérapie a la capacité d'altérer le système vasculaire. Cette revue de la littérature s'interroge sur les effets vasculaires de l'irradiation à haute dose et son influence sur les cellules tumorales.

2. Effets de la radiothérapie à forte dose par fraction sur la vascularisation tumorale

L'altération de la vascularisation tumorale par les fortes doses d'irradiation est due à l'effet direct des rayonnements ionisants sur les cellules endothéliales. Le mécanisme de mort cellulaire des cellules endothéliales après irradiation est l'apoptose induite par la voie des céramides [7]. La céramide est produite par hydrolyse enzymatique de la sphingomyéline par la sphingomyélinase au niveau de la membrane plasmique. Les sphingomyélinases sont rapidement activées par différents stress, incluant les rayonnements ionisants, permettant une augmentation rapide, en quelques heures, de l'expression de la céramide [8]. La mesure de la cinétique d'expression de la céramide dans le tissu pulmonaire après une irradiation de 10 Gy a montré que l'apoptose des cellules endothéliales est précédée par une élévation de la céramide [9]. La nécessité de l'activation des sphingomyélinases pour cette réponse a été démontrée par l'étude de souris *asmase*^{-/-} pour lesquelles il n'y avait pas d'élévation de la céramide ni d'apoptose des cellules endothéliales après irradiation [10]. La vulnérabilité des cellules endothéliales à l'apoptose radio-induite est liée à des concentrations élevées en sphingomyélinases et à leur localisation privilégiée au niveau de la membrane plasmique [11].

La radiothérapie à forte dose par fraction altère la perméabilité de la microvascularisation tumorale par l'atteinte des cellules endothéliales et les réactions inflammatoires associées.

Chez des rats greffés avec un carcinome de Walker 256, l'irradiation à de faibles doses, entre 2,5 et 5 Gy, entraîne 6 heures après une diminution de l'extravasation vasculaire puis une augmentation avec un pic à 18 heures et un retour à la normale 36 heures après l'irradiation. Il n'y a pas d'atteinte de la barrière endothéliale par la radiothérapie et l'augmentation secondaire de la perméabilité est due à l'inflammation en relation avec la sécrétion de molécules vasodilatatrices. Lors

d'une irradiation à fortes doses par fraction, (supérieures à 20 Gy), l'élévation de l'extravasation des protéines est plus précoce, plus importante et plus prolongée. Cela est expliqué par une détérioration de la barrière endothéliale par l'irradiation [12].

Des résultats similaires ont été observés sur des neuroblastomes greffés chez la souris [13]. Dans une étude plus récente étudiant la perméabilité de la barrière endothéliale d'un carcinome épidermoïde ORL greffée chez la souris, il n'y avait pas de différence de perméabilité entre la tumeur non irradiée et une irradiation inférieure à 10 Gy. Pour une irradiation de 15 Gy, il y avait significativement plus de perméabilité vasculaire 24 heures après le traitement qui revenait au niveau du contrôle après 36 heures [14].

Ces études réalisées sur des tumeurs à l'histologie différente sont concordantes. Il pourrait y avoir un effet seuil, entre 10 et 15 Gy, à partir duquel l'irradiation entraîne via la voie des céramides une détérioration de la barrière endothéliale, entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire.

La perméabilité vasculaire est également régulée par l'interaction entre les cellules endothéliales et les cellules circulantes du sang. Une dose de 24 Gy entraîne une adhésion des plaquettes et des leucocytes à l'endothélium à partir d'1 heure jusqu'à 4 jours après irradiation [15]. Dans un contexte d'inflammation, l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales accroît la perméabilité vasculaire via des facteurs qui entraînent la perte des jonctions intercellulaires de l'endothélium [16]. Les plaquettes recrutent également des leucocytes qui eux-mêmes ont la capacité de détériorer la barrière endothéliale [17].

Ainsi, la radiothérapie à forte dose altère la fonction de la microcirculation tumorale et donc le flux sanguin.

Des occlusions vasculaires dépendantes de la dose ont été constatées après l'irradiation de mélanomes greffés chez la souris. Le volume vasculaire fonctionnel diminue après une irradiation entre 2,5 et 10 Gy, mais une récupération complète se produit en moins de 24 heures, alors que pour une irradiation supérieure à 10 Gy il n'y a pas de restauration de la vascularisation fonctionnelle [18 ; 19].

Après une irradiation de 20 Gy en une fraction, la décroissance importante de la vascularisation fonctionnelle dans les premières 24 heures persiste 12 jours après l'irradiation [20]. D'autres études ont également montré l'atteinte de la vascularisation fonctionnelle après une irradiation de plus de 10 Gy [21 ; 22 ; 23]. Cette atteinte est aussi dépendante de la taille des vaisseaux, les vaisseaux de petites tailles étant plus sensibles à l'irradiation. Une semaine après une irradiation à forte dose de 10 à 15 Gy, 45 % des vaisseaux de 5 à 15 μm ne sont plus fonctionnels [24].

La radiothérapie à forte dose détruit les vaisseaux fragiles et de petits diamètres, transformant les zones d'hypoxie aiguë de la tumeur en zones d'hypoxie chronique [25].

On constate néanmoins une variabilité des résultats des études sur l'effet de la radiothérapie sur la vascularisation tumorale. Cela peut être attribué en partie aux différences dans les méthodes utilisées, les doses et fractionnements choisis, les types tumoraux étudiés et les sites de transplantation tumorale [26].

Quelques données sont à retenir concernant l'effet-dose sur le flux vasculaire tumoral. Après une dose modérée de 5 à 10 Gy, il augmente initialement et retourne à son niveau pré-irradiation en 2 à 3 jours. Une dose plus forte de 10 à 15 Gy entraîne une décroissance rapide du flux vasculaire tumoral. Il reste réduit pendant plusieurs jours et retrouve parfois son niveau pré-irradiation. Une forte dose, de 15 à 20 Gy, entraîne une diminution rapide du flux vasculaire tumoral suivie par une dégradation de la vascularisation tumorale entraînant la diminution de la pression partielle en oxygène (pO_2). Cette dernière est la conséquence du déséquilibre entre l'apport en oxygène via le flux sanguin tumoral et la consommation en oxygène des cellules tumorales. La radiothérapie affecte ces deux composantes en altérant la vascularisation tumorale ce qui provoque la mort des cellules tumorales. Si l'atteinte de la vascularisation tumorale est plus importante que la diminution du parenchyme tumoral, il y a diminution de l'oxygénation tumorale donc augmentation de l'hypoxie voire nécrose qui peut entraîner une mort cellulaire indirecte des cellules tumorales [27].

La pression partielle en oxygène dans un adénocarcinome chez la souris décroît significativement 6 heures après une irradiation de 20 Gy [28]. La diminution de la pression partielle en oxygène entraîne une augmentation de l'hypoxie tumorale. Après une irradiation à 15 Gy, une augmentation des zones hypoxiques a été observée dans un glioblastome greffé chez la souris [29].

Le même résultat a été retrouvé après l'irradiation à 25 Gy d'un adénocarcinome de prostate sur la souris qui s'accompagne d'une augmentation des zones de nécrose dans la tumeur [25]. Il en est de même après l'irradiation à 10 Gy d'un carcinome épidermoïde greffé chez la souris, ou encore après l'irradiation à 12 Gy d'un mélanome murin [22,30].

L'irradiation à forte dose augmente donc l'hypoxie et la nécrose dans les tumeurs. Cela plaide en faveur de l'existence d'une mortalité indirecte des cellules tumorales qui serait un facteur important de la réponse tumorale aux traitements par radiothérapie à forte dose.

3. Mort cellulaire indirecte et efficacité clinique de la radiothérapie à forte dose unique par fraction

L'existence d'une mort cellulaire indirecte en relation avec les dommages vasculaires radio-induits est discutée depuis de nombreuses années. En 1932, Cramer indiquait que les lésions induites par la

radiothérapie au niveau du stroma tumoral altéraient le flux vasculaire tumoral et jouaient un rôle important dans la réponse tumorale à la radiothérapie [31]. En 1947, une étude a comparé les réponses de cellules de sarcomes murins *in vitro* et *in vivo* à une irradiation de 24 Gy en une fraction. Les dommages causés par la radiothérapie à la vascularisation tumorale à partir du second jour s'exprimaient par une augmentation de la dégénérescence cellulaire et une absence de reprise de la mitose *in vivo*. Deux tiers de l'effet des rayonnements sur les cellules tumorales *in vivo* étaient dus à un effet indirect via des lésions vasculaires [32]. Après irradiation à la dose de 20 à 30 Gy en une séance d'une tumeur implantée dans une chambre transparente chez la souris, la mort des cellules tumorales survenant 2 à 5 jours après l'irradiation était également due à l'obstruction vasculaire radio-induite [33].

Ces observations de mort cellulaire indirecte quelques jours après l'irradiation ont également été faites dans le cadre de l'irradiation de tumeur de Walker à la dose de 10 Gy [18]. Plus récemment, la mort cellulaire de cellules tumorales de fibrosarcome FsaII greffées chez la souris après irradiation de 10 à 30 Gy en une fraction a été étudiée. Le taux de survie cellulaire diminuait pendant plusieurs jours après l'irradiation, de 2 jours après 15 Gy jusqu'à 5 jours après 30 Gy. Cette mort cellulaire différée était associée à une réduction de la perfusion tumorale et une augmentation des zones hypoxiques dans la tumeur [34].

La mort des cellules endothéliales sous l'effet d'une forte dose d'irradiation n'est pas liée aux lésions de l'ADN mais au déclenchement de l'apoptose par la voie de la céramide via les lésions de la membrane plasmique [35]. Garcia-Barros et al. ont fait le lien entre la mort des cellules endothéliales par la voie de la céramide et la mort indirecte des cellules du parenchyme tumoral. Les cellules endothéliales des souris *asmase*^{-/-} sont très radiorésistantes. Après une dose d'irradiation de 15 Gy, un fibrosarcome implanté dans une souris *asmase*^{+/+} présente une diminution de son volume. A contrario, dans les souris *asmase*^{-/-}, l'irradiation de 15 Gy n'entraîne aucune réduction du volume du fibrosarcome (Figure 1). La réduction du volume tumoral observé chez les souris *asmase*^{+/+} est liée à une mort indirecte des cellules tumorales, secondaire à la mort radio-induite des cellules endothéliales. La radiorésistance de la tumeur est donc liée à la radiorésistance des cellules endothéliales [36]. Une cellule endothéliale étant liée à un segment de volume tumoral qui contient plus de 2000 cellules tumorales, son apoptose peut provoquer donc la mort de très nombreuses cellules tumorales [37].

Le rôle de la mort cellulaire indirecte dans le contrôle tumoral est encore sujet à controverse. L'insertion du gène *DNAPkcs* dans une lignée de sarcome diminue sa radiosensibilité et la réponse tumorale à l'irradiation. La réponse tumorale est donc liée davantage à une mortalité directe des cellules tumorales plutôt qu'à une mortalité indirecte liée aux dommages vasculaires [38]. Après une dose de 80 Gy en quatre fractions de 20 Gy ou de 50 Gy en dose unique, la radiosensibilisation des cellules endothéliales par la délétion du gène *ATM* n'a pas d'influence sur la croissance tumorale alors

que cette délétion dans les cellules cancéreuses augmente significativement le contrôle local du sarcome. Par conséquent, c'est bien l'atteinte directe des cellules tumorales qui amène au contrôle tumoral [39]. On peut cependant critiquer les doses utilisées dans cette étude qui ne sont pas celles utilisées en clinique dans le cadre du traitement des tumeurs malignes.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'est montrée très efficace dans le traitement des cancers. Elle a permis d'obtenir un bon contrôle local dans de multiples situations comme les métastases vertébrales de sarcomes, les carcinomes pulmonaires de bas grade non opérables, les hépatocarcinomes inopérables [40-42]. C'est dans les localisations cérébrales du cancer qu'elle a le plus démontré son efficacité clinique. Le taux de contrôle local après une radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales est de plus de 80 % [43]. Or ces résultats sont bien meilleurs que ce que nous pourrions prévoir avec le modèle linéaire quadratique (Figure 2). Par exemple, une dose de 20 Gy en une fraction (radiochirurgie) si l'on considère un taux de 20% de cellules tumorales hypoxiques, produit une fraction de cellules survivantes de 10^{-3} . Alors qu'un traitement de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy entraîne une fraction de cellules survivantes de 10^{-6} . Pour obtenir le même taux de survie, la radiochirurgie devrait délivrer une dose de 40 Gy en une fraction [45]. En outre, il a été calculé qu'il faudrait une dose de 50 à 95 Gy pour stériliser une métastase de 3 cm contenant 20 % de cellules hypoxiques [1]. Ces calculs sont donc en inadéquation avec les bons résultats obtenus en termes de contrôle local.

À partir des données de 106 patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour des métastases cérébrales, Kocher et al. ont construit un modèle mathématique simulant l'effet cytotoxique et les effets vasculaires d'une radiochirurgie de 20 Gy sur une tumeur maligne. Les modèles sans occlusion vasculaire radio-induite ne permettaient pas d'obtenir les mêmes résultats que ceux observés en clinique. La meilleure corrélation entre résultats simulés et observés a été faite en considérant un effet vasculaire avec une occlusion de plus de 99 % des vaisseaux à la bordure de la tumeur. Cette simulation suggère donc que les taux de réponse observés après radiochirurgie des métastases cérébrales sont dus en grande partie à l'effet des rayonnements ionisants sur la vascularisation tumorale [46].

4. « Tumour bed effect » et revascularisation après une radiothérapie à forte dose par fraction

Quelles sont les capacités des cellules tumorales survivantes à se développer et à engendrer une récurrence locale dans un microenvironnement devenu hypoxique après l'irradiation ?

De nombreux travaux ont étudié le développement d'une greffe tumorale dans un environnement préalablement irradié à forte dose. Le microenvironnement irradié avec une dose de 16 Gy 4 heures avant implantation de la tumeur présentait des dommages vasculaires. La tumeur

présentait alors des lésions microscopiques de nécrose et d'hémorragie, l'angiogenèse tumorale était perturbée et le flux vasculaire diminué par rapport au contrôle [47]. L'irradiation de l'environnement tumoral à une dose de 20 Gy 4 semaines avant la greffe tumorale entraînait une augmentation des zones avec une pression partielle en oxygène inférieure à 10 mmHg et des zones avec une pression partielle en oxygène inférieure à 5 mmHg. Les tumeurs qui se développaient au sein d'un site préalablement irradié étaient plus hypoxiques que les mêmes tumeurs au sein d'un site non irradié et présentaient plus de zones de nécrose [48].

Cet environnement hypoxique et acide induit un phénotype tumoral particulier nommé « tumour bed effect » [49]. L'augmentation de l'hypoxie et de la nécrose tumorale par l'irradiation de l'environnement tumoral a un effet antitumoral en diminuant la croissance. La diminution du taux de croissance tumorale commence après une dose de 10 Gy sur le lit tumoral un jour avant implantation et augmente en fonction de la dose jusqu'à un plateau obtenu à un niveau de dose autour de 30 Gy [50]. Cela est dû à une diminution des zones viables dans la tumeur et à une importante perte cellulaire principalement par nécrose [51]. L'hypoxie donne à la tumeur un phénotype agressif, résistant aux traitements et favorise l'apparition de métastases [52 ; 53 ; 54]. Il a été montré qu'une tumeur greffée dans une zone préalablement irradiée à la dose de 30 Gy voit la valeur de *tumour control dose 50 %* (TCD50) augmenter [55]. En outre, le « tumour bed effect » peut également avoir un impact sur l'efficacité des chimiothérapies [56]. La préirradiation du lit tumoral favorise l'apparition de métastases. Cela peut être lié à l'augmentation de la perméabilité vasculaire post-irradiation, favorisant le passage des cellules cancéreuses dans la voie sanguine, ou encore à l'augmentation de la nécrose intratumorale qui favorise la diffusion métastatique de la maladie [57-59].

Lors des rechutes locales, la tumeur pour se développer doit restaurer une vascularisation. Mais la mort des cellules endothéliales du lit tumoral ne permet pas les mécanismes d'angiogenèse qui ont pour origine des vaisseaux préexistants [60]. On sait que l'irradiation inhibe les mécanismes d'angiogenèse [61]. Kioi et al. ont émis l'hypothèse que le mécanisme impliqué dans la récurrence tumorale après irradiation était la vasculogenèse [29]. La vasculogenèse ne dépend pas de la vascularisation de voisinage mais du recrutement de cellules qui proviennent de la moelle osseuse hématopoïétique [62]. Il a été montré qu'après une irradiation de 8 ou 15 Gy, il y a deux vagues d'afflux de cellules provenant de la moelle osseuse hématopoïétique dans la tumeur, 3 à jours puis 2 semaines après l'irradiation, et ce de manière dépendante de la dose. Cependant, ces auteurs n'ont pas trouvé d'augmentation de cellules endothéliales progénitrices dans la tumeur après irradiation, ce qui est en accord avec d'autres publications [63]. Les cellules provenant de la moelle osseuse hématopoïétique qui ont pénétré dans la tumeur sont des cellules myéломocytaires CD11b⁺. L'hypoxie radio-induite a pour conséquence une élévation de l'expression du facteur de transcription *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1) qui permet l'afflux de cellules provenant de la moelle osseuse hématopoïétique, donc la vasculogenèse tumorale et la croissance tumorale. HIF-1 entraîne la

surexpression de *stromal cell-derived factor 1* (SDF-1), qui est un facteur important du maintien des cellules provenant de la moelle osseuse hématopoïétique après irradiation en se fixant à la protéine *chemokine receptor type 4* (CXCR4). Alors que le traitement par un inhibiteur de l'interaction entre SDF-1 et CXCR4 n'a aucun effet sur les tumeurs non irradiées, ce traitement antivasculogénique inhibe totalement la récurrence tumorale après irradiation. Cependant, aucune étude n'a pu montrer la présence de cellules provenant de la moelle osseuse hématopoïétique dans les vaisseaux tumoraux formés après irradiation. Les cellules provenant de la moelle osseuse hématopoïétique qui ont pénétré dans la tumeur ne jouent peut-être qu'un rôle de support, en apportant des facteurs de croissance et des cytokines qui soutiennent l'angiogenèse tumorale. Dans les récurrences après une irradiation à forte dose, la revascularisation pourrait se faire par angiogenèse [64] ; cela pourrait être rendu possible par les vaisseaux provenant des tissus non irradiés adjacents [65]. Les mécanismes de la revascularisation qui permettent la récurrence après un traitement avec une forte dose d'irradiation sont donc encore mal connus et nécessitent d'autres investigations.

5. Atteinte vasculaire à long terme : cas des malformations artérioveineuses et de la radionécrose cérébrale

Une des indications de la radiothérapie à haute dose par fraction est le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales, avec un taux d'oblitération de 75% à 2 ans [66]. Le but recherché est l'oblitération totale de la malformation artérioveineuse en plusieurs mois afin d'éliminer le risque de saignement.

Les résultats d'une étude histologique des malformations artérioveineuses de neuf patients traitées par radiochirurgie et une ablation chirurgicale du nidus 10 à 60 mois après la radiothérapie ont été rapportés [67]. La radiochirurgie avait délivré de 15 à 25 Gy à la périphérie du nidus avec des doses maximales de 30 à 50 Gy. Le premier changement histologique était l'atteinte endothéliale, avec un endothélium dénudé, séparé du mur vasculaire. L'espace intimal se retrouvait alors à nu au contact de la lumière vasculaire, la séparation de l'endothélium et de l'intima était le plus souvent circonférentielle. L'adhésion des cellules sanguines à l'intima mise à nu pouvait provoquer des thrombus. S'ensuivait la prolifération des cellules musculaires lisses autour de la circonférence vasculaire qui entraînait une réduction du calibre des vaisseaux. La prolifération des cellules musculaires lisses et des myofibroblastes amenait une désorganisation et une abondance de matrice extracellulaire. La dernière phase de l'évolution chronique des dommages vasculaires radio-induits était une dégénérescence progressive des cellules associée à une augmentation de la densité de la matrice extracellulaire et à la présence de fibres denses de collagènes et de hyaline. Ces changements aboutissaient à l'oblitération des vaisseaux de l'ensemble de la structure vasculaire irradiée. Ces anomalies étaient les mêmes que celles survenant après irradiation à forte dose de la vascularisation normale et qui sont source de complications [68]. La radionécrose cérébrale est la complication tardive

la plus fréquente du traitement des métastases cérébrales par radiochirurgie [69]. Elle est due aux dommages vasculaires et à la rupture de la barrière hématoencéphalique. Les dommages endothéliaux enclenchent une réponse inflammatoire chronique responsable de l'apparition d'un œdème vasogénique et de la formation de thrombus [70]. En outre, elle aggrave le processus de cicatrisation pathologique, c'est-à-dire la prolifération de cellules musculaires lisses et de fibroblastes, et la sécrétion d'une matrice extra-cellulaire dense [71]. Puis apparaît une occlusion vasculaire intrinsèque par thrombus, ou extrinsèque par compression et augmentation de la pression transmurale. La conséquence est une ischémie et la mort par nécrose du tissu cérébral irradié. Ce phénomène peut être autoentretenu, ainsi quelques patients vont développer une radionécrose cérébrale extensive et symptomatique [72].

6. Conclusion

Les fortes doses utilisées en radiothérapie stéréotaxique altèrent la vascularisation tumorale en déclenchant directement l'apoptose des cellules endothéliales. Cette atteinte vasculaire engendre une mort indirecte des cellules cancéreuses par nécrose anoxique dont l'importance dans le contrôle tumoral et l'efficacité du traitement est encore sujette à débat.

Les doses utilisées en radiothérapie stéréotaxique sont variables en fonction de la situation clinique, pour les métastases cérébrales les différents schémas utilisés vont de 5 Gy par fraction à 20 Gy par fraction. Il convient de se demander à partir de quelle dose par fraction les effets vasculaires interviennent de manière significative dans les résultats cliniques. Bien entendu cette dose seuil si elle existe est variable selon l'histologie tumorale, la vascularisation tumorale et d'autres paramètres. Cependant les différentes études réalisées chez l'animal ont montré un probable effet sur la vascularisation à partir d'une dose par fraction autour de 10 Gy. C'est à partir de cette dose qu'ont été observé l'apoptose des cellules endothéliales et les altérations de la perméabilité et du flux vasculaire qui peuvent aboutir à la nécrose tumorale. En fonction du schéma d'irradiation utilisé en radiothérapie stéréotaxique les phénomènes radiobiologiques à l'origine de la mort des cellules cancéreuses pourraient être très différents, avec une prédominance de mort cellulaire par catastrophe mitotique et apoptose pour des doses par fraction inférieures à 10 Gy et une prédominance de mort cellulaire indirecte par nécrose radio-induite pour des doses par fraction supérieures à 10 Gy.

La nécrose radio-induite pourrait permettre d'obtenir un contrôle local de la maladie. Mais à contrario en cas de récurrence tumorale l'hypoxie et la nécrose sont source d'agressivité tumorale, de métastases et de résistances aux traitements. Le milieu hypoxique secondaire à l'irradiation induit de la radiorésistance et de la chimiorésistance, le microenvironnement tumoral devient donc un milieu protecteur des cellules tumorales vis-à-vis des traitements anticancéreux. En se développant dans un microenvironnement hypoxique et hostile il est exercé une forte pression de sélection sur les cellules tumorales, ceci peut favoriser l'apparition de mutations et la sélection de clones cellulaires plus

agressifs et avec une plus grande capacité de migration [73]. Il est donc important de définir les doses nécessaires pour l'obtention du contrôle local de la maladie, un sous dosage pouvant entraîner une récurrence tumorale qui est alors plus agressive et de moins bon pronostic.

Autour du volume tumoral traité, un volume de tissus sains irradiés à une dose peut être à l'origine de dommages vasculaires importants. Cette zone dans laquelle les tissus sains ont une forte probabilité de radionécrose a été défini par le terme « red shell » [74]. L'irradiation à forte dose par fraction ne peut s'envisager qu'en utilisant des techniques telles que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques qui permettent un fort gradient de dose et de réduire au maximum ce volume. L'existence d'une perte de fonction probable du tissu sains à proximité immédiate du volume irradié doit être prise en compte dans le choix du schéma de traitement. Devant un risque clinique trop important il serait licite de choisir un schéma de traitement avec des doses par fraction inférieures à la dose à l'origine de dommages vasculaires. En outre, la radionécrose des tissus sains peut déclencher des mécanismes physiopathologiques inflammatoires et vasculaires à l'origine d'une extension de l'atteinte des tissus en dehors de la zone irradiée à forte dose. Ces phénomènes peuvent être responsables d'une atteinte fonctionnelle importante, les traitements à forte dose par fraction nécessitent une surveillance clinique et radiologique particulière afin d'identifier au plus tôt leur survenue et de mettre en place un traitement permettant d'arrêter leur extension.

Contrairement à la radiothérapie normofractionnée classique où la réoxygénation accroît la radiosensibilité, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques à haute dose altère la vascularisation tumorale et ainsi permet d'éliminer secondairement les cellules tumorales. La radiothérapie à haute dose par fraction est un traitement agissant sur le microenvironnement tumoral par l'impact sur la vascularisation tumorale et sur la réponse immunitaire antitumorale [75].

Conflit d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Leith et al. Intrinsic and extrinsic characteristics of human tumors relevant to radiosurgery: comparative cellular radiosensitivity and hypoxic percentages. *Acta Neurochir Suppl* 1994;62:18--18.
- [2] Wlodek D, Hittelman WN. The relationship of DNA and chromosome damage to survival of synchronized X-irradiated L5178Y cells. II. Repair. *Radiat Res* 1988;115:566--75.
- [3] Eriksson D, Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. *Tumor Biol* 2010;31:363--72. doi:10.1007/s13277-010-0042-8.

- [4] Kirkpatrick JP, Brenner DJ, Orton CG. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery: Point/counterpoint. *Med Phys* 2009;36:3381–4. doi:10.1118/1.3157095.
- [5] Clifton Ling C, Chen H, Fuks Z. An equation for the dose response of radiation-induced apoptosis: possible incorporation with the LQ model. *Radiother Oncol* 1994;33:17–22. doi:10.1016/0167-8140(94)90081-7.
- [6] Brenner DJ, Hlatky LR, Hahnfeldt PJ, Hall EJ, Sachs RK. A convenient extension of the linear-quadratic model to include redistribution and reoxygenation. *Int J Radiat Oncol* 1995;32:379–90. doi:10.1016/0360-3016(95)00544-9.
- [7] Kolesnick R, Fuks Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene* 2003;22:5897–906. doi:10.1038/sj.onc.1206702.
- [8] Mathias S, Peña LA, Kolesnick RN. Signal transduction of stress via ceramide. *Biochem J* 1998;335 (Pt 3):465–80.
- [9] Santana P, Peña LA, Haimovitz-Friedman A, Martin S, Green D, McLoughlin M, et al. Acid sphingomyelinase-deficient human lymphoblasts and mice are defective in radiation-induced apoptosis. *Cell* 1996;86:189–99.
- [10] Paris F. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001;293:293–7. doi:10.1126/science.1060191.
- [11] Marathe S, Schissel SL, Yellin MJ, Beatini N, Mintzer R, Williams KJ, et al. Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase. Implications for early atherogenesis and ceramide-mediated cell signaling. *J Biol Chem* 1998;273:4081–8.
- [12] Wong HH, Song CW, Levitt SH. Early changes in the functional vasculature of walker carcinoma 256 following irradiation. *Radiology* 1973;108:429–34. doi:10.1148/108.2.429.
- [13] Song CW, Sung JH, Clement JJ, Levitt SH. Vascular changes in neuroblastoma of mice following X-irradiation. *Cancer Res* 1974;34:2344–50.
- [14] Kobayashi H. Application of a macromolecular contrast agent for detection of alterations of tumor vessel permeability induced by radiation. *Clin Cancer Res* 2004;10:7712–20. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1175.
- [15] Maeda A, Chen Y, Bu J, Mujcic H, Wouters BG, DaCosta RS. In vivo imaging reveals significant tumor vascular dysfunction and increased tumor hypoxia-inducible factor-1 α expression

induced by high single-dose irradiation in a pancreatic tumor Model. *Int J Radiat Oncol* 2017;97:184–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.09.005.

[16] Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noé B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol* 2015;5. doi:10.3389/fimmu.2014.00678.

[17] Yuan H, Gaber MW, McColgan T, Naimark MD, Kiani MF, Merchant TE. Radiation-induced permeability and leukocyte adhesion in the rat blood-brain barrier: modulation with anti-ICAM-1 antibodies. *Brain Res* 2003;969:59–69.

[18] Clément JJ, Tanaka N, Song CW. Tumor reoxygenation and postirradiation vascular changes. *Radiology* 1978;127:799–803. doi:10.1148/127.3.799.

[19] Clément JJ, Song CW, Levitt SH. Changes in functional vascularity and cell number following x-irradiation of a murine carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:671–8.

[20] Song CW, Levitt SH. Vascular changes in Walker 256 carcinoma of rats following X irradiation. *Radiology* 1971;100:397–407. doi:10.1148/100.2.397.

[21] El Kaffas A, Giles A, Czarnota GJ. Dose-dependent response of tumor vasculature to radiation therapy in combination with Sunitinib depicted by three-dimensional high-frequency power Doppler ultrasound. *Angiogenesis* 2013;16:443–54. doi:10.1007/s10456-012-9329-2.

[22] Tsai JH, Makonnen S, Feldman M, Sehgal CM, Maity A, Lee WMF. Ionizing radiation inhibits tumor neovascularization by inducing ineffective angiogenesis. *Cancer Biol Ther* 2005;4:1395–400.

[23] Denis F, Bougnoux P, Paon L, le Floch O, Tranquart F. Radiosensitivity of rat mammary tumors correlates with early vessel changes assessed by power Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2003;22:921–9.

[24] Solesvik OV, Rofstad EK, Brustad T. Vascular changes in a human malignant melanoma xenograft following single-dose irradiation. *Radiat Res* 1984;98:115–28.

[25] Chen F-H, Chiang C-S, Wang C-C, Tsai C-S, Jung S-M, Lee C-C, et al. Radiotherapy decreases vascular density and causes hypoxia with macrophage aggregation in TRAMP-C1 prostate tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:1721–9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1471.

[26] Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* 2012;177:311–27.

- [27] Rubin P, Casarett G. Microcirculation of tumors. II. The supervascularized state of irradiated regressing tumors. *Clin Radiol* 1966;17:346–55.
- [28] Goda F, O'Hara JA, Rhodes ES, Liu KJ, Dunn JF, Bacic G, et al. Changes of oxygen tension in experimental tumors after a single dose of X-ray irradiation. *Cancer Res* 1995;55:2249–52.
- [29] Kioi M, Vogel H, Schultz G, Hoffman RM, Harsh GR, Brown JM. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J Clin Invest* 2010;120:694–705. doi:10.1172/JCI40283.
- [30] Bussink J, Kaanders JH, Rijken PF, Raleigh JA, Van der Kogel AJ. Changes in blood perfusion and hypoxia after irradiation of a human squamous cell carcinoma xenograft tumor line. *Radiat Res* 2000;153:398–404.
- [31] Cramer, W. Experimental observations on the therapeutic action of radium. 10th Sci Rep Imp Cancer Res Fund Lond Fund 1932:95--123.
- [32] Lasnitzki I. A quantitative analysis of the direct and indirect action of X radiation on malignant cells. *Br J Radiol* 1947;20:240–7. doi:10.1259/0007-1285-20-234-240.
- [33] Merwin R, Algire GH, Kaplan HS. Transparent-chamber observations of the response of a transplantable mouse mammary tumor to local Roentgen irradiation. *J Natl Cancer Inst* 1950;11(3):593-627.
- [34] Song CW, Lee Y-J, Griffin RJ, Park I, Koonce NA, Hui S, et al. Indirect tumor cell death after high-dose hypofractionated irradiation: implications for stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Int J Radiat Oncol* 2015;93:166–72. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.05.016.
- [35] Garcia-Barros M, Thin TH, Maj J, Cordon-Cardo C, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, et al. Impact of stromal sensitivity on radiation response of tumors implanted in SCID hosts revisited. *Cancer Res* 2010;70:8179–86. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1871.
- [36] Garcia-Barros M. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300:1155–9. doi:10.1126/science.1082504.
- [37] Denekamp J. Vascular endothelium as the vulnerable element in tumours. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:217–25.
- [38] Gerweck LE, Vijayappa S, Kurimasa A, Ogawa K, Chen DJ. Tumor cell radiosensitivity is a major determinant of tumor response to radiation. *Cancer Res* 2006;66:8352–5. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0533.

- [39] Moding EJ, Castle KD, Perez BA, Oh P, Min HD, Norris H, et al. Tumor cells, but not endothelial cells, mediate eradication of primary sarcomas by stereotactic body radiation therapy. *Sci Transl Med* 2015;7:278ra34-278ra34. doi:10.1126/scitranslmed.aaa4214.
- [40] Folkert MR, Bilsky MH, Tom AK, Oh JH, Alektiar KM, Laufer I, et al. Outcomes and toxicity for hypofractionated and single-fraction image-guided stereotactic radiosurgery for sarcomas metastasizing to the spine. *Int J Radiat Oncol* 2014;88:1085–91. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.042.
- [41] Nagata Y. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Cancer Res Treat* 2013;45:155–61. doi:10.4143/crt.2013.45.3.155.
- [42] Jang WI, Kim M-S, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:250. doi:10.1186/1748-717X-8-250.
- [43] Kim Y-J, Cho KH, Kim J-Y, Lim YK, Min HS, Lee SH, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol* 2011;81:483–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.033.
- [44] Kirkpatrick JP, Soltys SG, Lo SS, Beal K, Shrieve DC, Brown PD. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro-Oncol* 2017;19:ii38-ii49. doi:10.1093/neuonc/now301.
- [45] Brown JM, Koong AC. High-dose single-fraction radiotherapy: exploiting a new biology? *Int J Radiat Oncol* 2008;71:324–5. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.003.
- [46] Kocher M, Treuer H, Voges J, Hoevens M, Sturm V, Müller RP. Computer simulation of cytotoxic and vascular effects of radiosurgery in solid and necrotic brain metastases. *Radiother Oncol* 2000;54:149–56.
- [47] Okunieff P, Dols S, Lee J, Singer S, Vaupel P, Neuringer LJ, et al. Angiogenesis determines blood flow, metabolism, growth rate, and ATPase kinetics of tumors growing in an irradiated bed: 31P and 2H nuclear magnetic resonance studies. *Cancer Res* 1991;51:3289–95.
- [48] Kim IH, Lemmon MJ, Brown JM. The influence of irradiation of the tumor bed on tumor hypoxia: measurements by radiation response, oxygen electrodes, and nitroimidazole binding. *Radiat Res* 1993;135:411–7.
- [49] Stenstrom KW, Vermund H, Mosser DG, Marvin JF. Effects of roentgen irradiation on the tumor bed. I. The inhibiting action of local pretransplantation Roentgen irradiation (1500 r alpha) on the growth of mouse mammary carcinoma. *Radiat Res* 1955;2:180–91.

- [50] Milas L, Ito H, Hunter N, Jones S, Peters LJ. Retardation of tumor growth in mice caused by radiation-induced injury of tumor bed stroma: dependency on tumor type. *Cancer Res* 1986;46:723–7.
- [51] Petersen C, Eicheler W, Baisch H, Zips D, Baumann M. Impact of preirradiation of the tumour bed on cell production rate and cell loss of human FaDu squamous cell carcinoma growing in nude mice. *Int J Radiat Biol* 1999;75:1293–7.
- [52] Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, Housman DE, Koch CJ, Lowe SW, et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 1996;379:88–91. doi:10.1038/379088a0.
- [53] Höckel M, Schlenger K, Höckel S, Vaupel P. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res* 1999;59:4525–8.
- [54] Subarsky P, Hill RP. The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression. *Clin Exp Metastasis* 2003;20:237–50.
- [55] Milas L, Hunter N, Peters LJ. Tumor bed effect-induced reduction of tumor radiocurability through the increase in hypoxic cell fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:139–42.
- [56] Ito H, Barkley T, Peters LJ, Milas L. Modification of tumor response to cyclophosphamide and irradiation by preirradiation of the tumor bed: prolonged growth delay but reduced curability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:547–53.
- [57] Rappaport DS, Brown JM. Influence of localized preinoculation irradiation of the foot on lymphatic metastasis from a primary tumor growing in the foot. *Radiat Res* 1979;78:108–21.
- [58] Ohizumi Y, Maezawa H, Mori T. Relationship between primary tumor volume and lung metastasis in Lewis lung carcinoma (II). Tumor bed effect. *Tokai J Exp Clin Med* 1987;12:237–42.
- [59] Rofstad EK, Mathiesen B, Henriksen K, Kindem K, Galappathi K. The tumor bed effect: increased metastatic dissemination from hypoxia-induced up-regulation of metastasis-promoting gene products. *Cancer Res* 2005;65:2387–96. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3039.
- [60] Auguste P, Lemièrre S, Larrièrre-Lahargue F, Bikfalvi A. Molecular mechanisms of tumor vascularization. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:53–61. doi:10.1016/j.critrevonc.2004.11.006.
- [61] Prionas SD, Kowalski J, Fajardo LF, Kaplan I, Kwan HH, Allison AC. Effects of X irradiation on angiogenesis. *Radiat Res* 1990;124:43–9.

- [62] Rafii S, Heissig B, Hattori K. Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors. *Gene Ther* 2002;9:631–41. doi:10.1038/sj.gt.3301723.
- [63] Kozin SV, Kamoun WS, Huang Y, Dawson MR, Jain RK, Duda DG. Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res* 2010;70:5679–85. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4446.
- [64] Kozin SV, Duda DG, Munn LL, Jain RK. Neovascularization After Irradiation: What is the source of newly formed vessels in recurring tumors? *J Natl Cancer Inst* 2012;104:899–905. doi:10.1093/jnci/djs239.
- [65] Sonveaux P, Brouet A, Havaux X, Grégoire V, Dessy C, Balligand J-L, et al. Irradiation-induced angiogenesis through the up-regulation of the nitric oxide pathway: implications for tumor radiotherapy. *Cancer Res* 2003;63:1012–9.
- [66] Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. Gamma Unit Radiosurgery Study Group. *Mayo Clin Proc* 1995;70:214–22.
- [67] Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 1997;87:352–7. doi:10.3171/jns.1997.87.3.0352.
- [68] Brant-Zawadzki M, Anderson M, DeArmond S, Conley F, Jahnke R. Radiation-induced large intracranial vessel occlusive vasculopathy. *Am J Roentgenol* 1980;134:51–5. doi:10.2214/ajr.134.1.51.
- [69] Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362:1119–27. doi:10.1056/NEJMct0806951.
- [70] Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: A review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci* 2013;20:485–502. doi:10.1016/j.jocn.2012.09.011.
- [71] Remler MP, Marcussen WH, Tiller-Borsich J. The late effects of radiation on the blood brain barrier. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1965–9.
- [72] Glass JP, Hwang T-L, Leavens ME, Libshitz HI. Cerebral radiation necrosis following treatment of extracranial malignancies. *Cancer* 1984;54:1966–72. doi:10.1002/1097-0142(19841101)54:9<1966::AID-CNCR2820540930>3.0.CO;2-4.

- [73] Reynolds TY, Rockwell S, Glazer PM. Genetic instability induced by the tumor microenvironment. *Cancer Res* 1996;56:5754–7.
- [74] Yang J, Fowler JF, Lamond JP, Lanciano R, Feng J, Brady LW. Red shell: defining a high-risk zone of normal tissue damage in stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2010;77:903–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.069.
- [75] Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, Rose RC, Frelinger JG, Lord EM. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol* 2005;174:7516–23.

Légendes des figures

Figure 1. Effets de l'irradiation à haute dose sur la vascularisation : la radiorésistance des cellules endothéliales entraîne une radiorésistance des cellules tumorales. Les souris déficientes en sphingomyélinase (*asmase*^{-/-}) ont des cellules endothéliales radiorésistantes par l'inhibition de la voie de la céramide. Chez ces souris les tumeurs sont également radiorésistantes. Cela illustre l'importance de la mort cellulaire indirecte par nécrose dans le contrôle tumoral après une irradiation à forte dose. D'après [36] : reproduit avec l'aimable autorisation de l'American Association for the Advancement of Science (AAAS).

Figure 2. Efficacité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour le contrôle local de tumeurs cérébrales : l'efficacité observée in vivo de l'irradiation à des doses de plus de 10Gy est supérieure à ce qui est calculé par le modèle linéaire quadratique (LQ). Cela est dû aux dommages vasculaires et à la mort cellulaire indirecte induite. D'après [44] : reproduit avec l'aimable autorisation de la Society for Neuro-Oncology.



