

# Radiothérapie et thérapies ciblées dans le traitement des métastases : associations synchrones ou métachrones ?

*Radiotherapy and targeted therapies for metastases care: synchronous or metachronous combinations?*

N. Vulquin\*, M. Quivrin\*, P. Maingon\*, G. Créhange\*



Le développement de molécules ciblant les anomalies moléculaires des voies oncogéniques est très rapide. L'avènement de nouvelles thérapies ciblées pose de plus en plus fortement, en pratique clinique, la question de l'association d'une radiothérapie des métastases avec un traitement systémique par une thérapie ciblée. Leur utilisation dans la maladie métastatique devient incontournable dans plusieurs modèles, avec des profils de toxicité intéressants par rapport aux polychimiothérapies s'appuyant sur des agents cytotoxiques.

Suivant les mêmes principes que les associations avec des drogues cytotoxiques, l'association concomitante radiothérapie-thérapie ciblée peut être envisagée soit dans un objectif de potentialisation, pour améliorer le contrôle local, soit en vue d'une coopération spatiale, pour le contrôle de la maladie microscopique en dehors des volumes irradiés.

Cette association est le plus souvent mise en œuvre dans le cas d'une maladie bien contrôlée par une thérapie ciblée qui au cours de sa prise en charge nécessite une radiothérapie à haute dose pour :

- le contrôle local de la tumeur primitive ou d'une maladie oligométastatique ;
- le contrôle des symptômes pour une radiothérapie palliative à visée antalgique, hémostatique ou décompressive.

Les profils de toxicité des thérapies ciblées, variables, ne sont pas toujours parfaitement connus. L'oncologue radiothérapeute doit connaître les interactions possibles de ces 2 traitements afin de mieux évaluer les risques encourus lors d'une association concomitante (synchrone) ou séquentielle (métachrone).

## Place de la radiothérapie dans la maladie métastatique

Il est important de noter en préambule qu'il existe différents types de maladies métastatiques, depuis la maladie oligo- ou paucimétastatique (nombre de métastases limité) jusqu'à la maladie multimétastatique, comportant d'innombrables métastases disséminées et pouvant toucher plusieurs organes (1, 2). S. Hellman et R.R. Weichselbaum, en 1995, décrivent le concept de maladie oligométastatique (3, 4). Ils la définissent par un nombre de métastases n'excédant pas 5. La maladie est alors considérée comme potentiellement curable, à condition d'obtenir une réponse tumorale complète de chaque métastase grâce à un traitement local ablatif (chirurgie, radiothérapie ou radiofréquence). L'irradiation stéréotaxique intra- ou extracrânienne est la modalité de radiothérapie de choix des oligométastases. Sa tolérance est le plus souvent très bonne, car le volume d'organe sain irradié est faible, mais la protection des organes à risque impose des contraintes strictes sous peine de toxicité grave.

La radiothérapie stéréotaxique est hypofractionnée, ce qui permet de réaliser le traitement en 1 jour à 2 semaines, le plus souvent à raison de 1 à 10 séances. À l'opposé, dans le cas d'une maladie multimétastatique disséminée, le pronostic est souvent mauvais. La prise en charge est alors purement palliative. Fondée sur un traitement systémique, elle recourt à une radiothérapie à visée principalement antalgique, décompressive, hémostatique. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie en soulageant rapidement un

\* Département d'oncologie radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, Dijon.

## Points forts<sup>++</sup>

- » Les résultats cliniques des associations concomitantes de thérapies ciblées et radiothérapie ne sont pas à la hauteur des données prometteuses issues des études précliniques.
- » Plusieurs exemples de combinaisons ont montré une bonne tolérance, dans certaines indications, en association avec la radiothérapie. Ces résultats nécessitent encore une validation dans des essais cliniques plus larges, en particulier en association avec une radiothérapie stéréotaxique.
- » Une meilleure sélection des patients et des séquences thérapeutiques permettra de mieux connaître les sous-groupes de patients qui bénéficieront d'une association concomitante.
- » L'association séquentielle doit rester le standard actuel.

symptôme lié à une localisation secondaire. Cette radiothérapie est conformationnelle hypofractionnée (de 1 à 10 séances en général) et s'étale le plus souvent sur moins de 15 jours. Les 3 schémas le plus souvent utilisés sont 8 Gy en 1 fraction, 20 Gy en 5 fractions et 30 Gy en 10 fractions. Elle est adaptée à l'état général du patient et à son pronostic global afin de limiter au maximum les déplacements du patient. Elle concerne le plus souvent des métastases osseuses douloureuses, des métastases cérébrales symptomatiques et des métastases compressives ou hémorragiques.

La dissociation de ces 2 types d'irradiation est essentielle pour l'étude de l'association de la radiothérapie et de la thérapie ciblée. En effet, les enjeux et pronostics à long terme sont différents. En outre, selon le type de radiothérapie, la dose délivrée et le risque de toxicité ne sont pas comparables.

## Thérapies ciblées et radiothérapies : bases moléculaires et radiobiologie

De nombreuses anomalies moléculaires présentes dans les cellules cancéreuses se situent au niveau des voies de signalisation membranaire, cytoplasmique et nucléaire. Ces anomalies sont impliquées dans la prolifération, la progression de la cellule dans le cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la réparation de l'ADN, l'angiogenèse et l'adhésion cellulaire. L'approche moléculaire de la radiobiologie a clairement mis en évidence que plusieurs de ces voies de signalisation sont, à différents niveaux, directement ou indirectement, impliquées dans la réponse aux radiations ionisantes.

Par exemple, les tumeurs augmentent l'expression de facteurs de croissance proangiogéniques. Les anti-angiogéniques, en réduisant la densité vasculaire, améliorent l'oxygénation et, donc, accroissent la radiosensibilité.

De même, la radiothérapie active les voies de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) [Ras/Raf/MEK/MAPK et PI3K/AKT/*mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR)], induisant une radiorésistance du fait d'une stimulation de la prolifération cellulaire et de la réparation de l'ADN.

Parmi les autres facteurs qui influencent la sensibilité des cellules aux radiations, on retrouve les mécanismes de réparation de l'ADN, tels que la phase du cycle cellulaire G1/S, la voie PI3K/AKT, le facteur nucléaire  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) et MAPK.

Les agents ciblant des anomalies moléculaires peuvent être divisés en 2 grandes catégories : ceux qui ciblent spécifiquement certains antigènes à la surface des cellules cancéreuses (anticorps monoclonaux, par exemple) et ceux qui agissent directement par voie intracellulaire (petites molécules inhibitrices). Chacun de ces groupes de molécules essaie d'interférer spécifiquement avec des voies moléculaires clés impliquées dans la croissance des cellules tumorales et leur progression.

Quand ces agents sont utilisés avec la radiothérapie, ils augmentent les effets de cette dernière sur la tumeur et en diminuent les effets sur les tissus sains. Des données précliniques substantielles s'accumulent en vue de montrer que ces thérapies ciblées pourraient améliorer la réponse à la radiothérapie par différents mécanismes, dont la repopulation tumorale, l'amélioration de la réoxygénation tumorale, la redistribution dans le cycle cellulaire et l'altération de la radiosensibilité tumorale intrinsèque.

Les mesures de précaution impliquent de connaître les données de pharmacobiologie et de pharmacodynamie de chaque molécule, notamment le mécanisme d'action et son potentiel rôle radiosensibilisant. En cas de risque de toxicité réversible, il faudra éviter d'associer une radiothérapie avec une thérapie ciblée. Il est alors recommandé d'arrêter l'administration de la molécule 5 demi-vies avant de commencer l'irradiation et de ne la reprendre que 5 demi-vies après. Le temps de demi-vie plasmatique correspond au temps nécessaire à la diminution de 50 % de la concentration (5).

Les mêmes principes de prescription que ceux en vigueur pour les polychimiothérapies conventionnelles utilisant des cytotoxiques doivent être préconisés lors de la prescription de thérapies ciblées en association avec une radiothérapie des métastases. Ces précautions sont à observer lors d'irradiations, même à doses palliatives, qui n'épargneraient pas des tissus sains sur lesquels un risque de majoration de la toxicité reste réel (poumons, œsophage, moelle, cœur, cerveau, etc.). On peut penser qu'une

## Mots-clés

Radiothérapie

Métastases

Thérapies ciblées

### Highlights

» Data from preclinical studies regarding concomitant targeted therapies and radiotherapy remain more promising than clinical data obtained.

» Several targeted therapies showed quite good tolerance in combination with radiotherapy in particular cases. These results require further validation in larger clinical trials, especially in combination with a stereotactic radiotherapy.

» A better selection of patients and therapeutic sequences will allow identifying which subgroups of patients will better benefit from a concomitant association.

» A sequential combination must remain the current standard.

### Keywords

Radiotherapy

Metastases

Targeted therapy

radiosensibilisation par thérapie ciblée pour une irradiation antalgique ou de consolidation des os longs des membres ne doit, a priori, pas exposer les patients à des risques majorés de toxicité, en l'absence de structures anatomiques à risque.

## Anticorps monoclonaux ("-mab")

Le bévacicumab, anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, a été testé en association avec une radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour des lésions intra-abdominales primitives ou métastatiques (6). Une relation significative a été mise en évidence entre l'apparition de toxicités intestinales sévères et la prise d'anti-VEGF (anticorps monoclonal ou petites molécules), alors que la dose d'irradiation délivrée aux intestins n'était pas corrélée à cette toxicité. Une toxicité intestinale sévère était apparue dans les 6 mois chez 38 % des patients ayant reçu un anti-VEGF dans les 3 mois suivant une radiothérapie stéréotaxique.

En ce qui concerne les métastases rachidiennes, les résultats, sur une série de 18 patients, du bévacicumab, seul ou en association avec une chimiothérapie conventionnelle, couplé à une radiothérapie rachidienne palliative réalisée dans un contexte d'urgence, ont été rapportés (7). Cependant, la littérature a fait état d'un cas de syndrome de Brown-Séquard (8). Aucune surtoxicité n'a été décrite, et les réponses étaient bonnes dans 72 % des cas. En ce qui concerne les métastases intracrâniennes, l'étude de phase I française REBECA a évalué la dose maximale tolérée de bévacicumab en association avec une radiothérapie panencéphalique de 30 Gy en 10 à 15 séances (9). Il était possible de respecter le palier de 30 Gy en 10 séances et d'administrer le bévacicumab à pleine dose (15 mg/kg/2 semaines), sans dose limitante toxique (DLT), ce qui permettait l'obtention de taux de réponse majeurs.

Concernant le trastuzumab, plusieurs séries ont rapporté que la survie obtenue avec une radiothérapie panencéphalique pour des métastases cérébrales chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique était meilleure que chez les patientes HER2-positives (10-12). Il n'existe que des données préliminaires quant à l'administration du trastuzumab ou du lapatinib pendant une radiothérapie encéphalique, qui proviennent de 2 études ne comportant pas de bras contrôle (13, 14). Aucune information n'est donc disponible sur l'impact de ces molécules, sur la balance bénéfices/risques, en asso-

ciation avec une irradiation encéphalique. Des études plus larges sont encore nécessaires.

Concernant le cétuximab, il s'agit d'un radiosensibilisant ayant montré son efficacité dans des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) localement avancés ou en rechute, irradiés. Il n'existe malheureusement pas de données robustes quant à l'association clinique du cétuximab, du panitumumab ou du pertuzumab avec la radiothérapie pour des métastases.

Enfin, l'association de l'ipilimumab (immunomodulateur qui inhibe CTLA-4) avec la radiothérapie (irradiation encéphalique totale ou radiothérapie stéréotaxique) a été évaluée sur 70 patients (33 recevant de l'ipilimumab, 37 n'en recevant pas). La durée médiane de survie des patients ayant reçu de l'ipilimumab était de 18,3 mois (IC<sub>95</sub>: 8,1-25,5), et celle des patients n'en ayant pas reçu était de 5,3 mois (IC<sub>95</sub>: 4,0-7,6) [15]. Des essais en cours permettront de mieux évaluer cette combinaison.

Un traitement concomitant par vémurafénib (inhibiteur de l'enzyme produite par le gène BRAF avec la mutation V600E) et irradiation de l'encéphale en totalité reste, pour le moment, déconseillé du fait du risque de toxicité, car plusieurs cas de radiosensibilisation susceptibles d'avoir majoré la toxicité ont été décrits (16-18).

Le dabrafénib est également actuellement étudié en combinaison avec une radiothérapie stéréotaxique en cas de tumeurs comportant la mutation BRAF V600E (NCT01721603).

## Récepteurs de l'*epidermal growth factor*

La majorité des essais cliniques publiés ont testé des inhibiteurs de l'EGFR. Deux agents ont été principalement étudiés en phase I/II, en association avec la radiothérapie : l'erlotinib et le géfitinib (tableau). Différents mécanismes ont été identifiés dans des études précliniques suggérant une amélioration du contrôle local quand la radiothérapie est associée à un inhibiteur de l'EGFR : mort cellulaire directe des cellules souches tumorales, radiosensibilisation cellulaire par transduction modifiée signal, inhibition de réparation des dommages de l'ADN, repopulation diminuée et meilleure réoxygénation (29).

L'erlotinib et le géfitinib sont des inhibiteurs compétitifs du domaine catalytique intracellulaire de l'EGFR qui inhibent l'autophosphorylation de l'EGFR et le signal descendant de cette voie (30).

**Tableau.** Études associant une thérapie ciblée (petites molécules) et une radiothérapie des métastases.

| Molécule     | Référence | Année | Phase | Tumeur/métastases                 | Traitement                             | Résultats   |
|--------------|-----------|-------|-------|-----------------------------------|--|---|
| Erlotinib    | (19)      | 2009  | I     | CBNPC/cerveau                     | WBRT 30 Gy + erlotinib                 | Bien toléré. Bonnes réponses selon les auteurs. Études de confirmation nécessaires                              |
| Erlotinib    | (20)      | 2013  | III   | CBNPC/cerveau                     | WBRT 37,5 Gy + SBRT + erlotinib        | Pas d'amélioration de la survie. Effet délétère possible  |
| Erlotinib    | (21)      | 2013  | II    | CBNPC/cerveau                     | WBRT 35 Gy + erlotinib                 | Bien toléré. Survie longue comparativement aux séries historiques   |
| Géfitinib    | (22)      | 2009  | II    | CBNPC/cerveau                     | WBRT 40 Gy + géfitinib                 | Bien toléré. Activité prometteuse. Amélioration de la qualité de vie  |
| Géfitinib    | (23)      | 2012  | II    | CBNPC/cerveau                     | WBRT 30 Gy + géfitinib ou témozolomide | Bien toléré, mais mauvaises survies globale et sans progression   |
| Enzastaurine | (24)      | 2012  | II    | CBPC ou CBNPC/cerveau             | WBRT 20-30 Gy + enzastaurine           | Bien toléré. Pas d'amélioration des réponses, de la survie sans progression ou globale, ni de la qualité de vie |
| Sunitinib    | (25)      | 2009  | I     | Oligométastases                   | 40-50 Gy + sunitinib                   | Association sans surtoxicités. Réponses prometteuses  |
| Sunitinib    | (26)      | 2011  | I     | Primitif ou métastases cérébrales | 14-70 Gy + sunitinib                   | Association faisable, sans surtoxicités. Réponses précoces nécessitant une validation en phase II               |
| Sunitinib    | (27)      | 2012  | II    | Oligométastases                   | 50 Gy + sunitinib                      | IGRT et sunitinib concomitant : réponses cliniques majeures   |
| Bortézomib   | (28)      | 2013  | I     | Cerveau                           | WBRT 30-37,5 Gy + bortézomib           | Bien toléré. Remaniements irréversibles de la substance blanche. Contrôle limité de la maladie                  |

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; IGRT : radiothérapie guidée par l'image ; WBRT : whole-brain radiotherapy.

En général, les études réalisées ont permis de démontrer que l'association du géfitinib et de la radiothérapie était bien tolérée, même si des dysesthésies orales étaient observées plus souvent qu'habituellement (31), ainsi que d'autres effets indésirables tels que des lymphopénies, des rashes, des mucites et des diarrhées. Des mucites sévères ont également été rapportées, en relation avec l'adjonction du géfitinib (32).

Concernant les irradiations cérébrales dans les cas de gliomes, des hémorragies intratumorales ont été initialement décrites. Néanmoins, avec plus de recul, les toxicités observées n'ont pas été retenues comme supérieures à celles attendues (33). Par extrapolation, il serait donc possible de mettre en œuvre cette association avec une radiothérapie panencéphalique à doses palliatives sans risque majoré. S. Ma et al. ont rapporté un taux de réponse de 19 % des métastases cérébrales de cancers pulmonaires, après une association de radiothérapie encéphalique totale de 40 Gy en 20 séances avec 250 mg/j de géfitinib adjuvant. Un taux de réponse inattendu de 81 % a été rapporté, avec un effet positif sur la qualité de vie chez les 21 patients inclus (22).

Dans une autre étude, G.A. Pesce et al. ont évalué l'association de 30 Gy en 10 séances avec du géfitinib,

dans la même indication. L'étude a été arrêtée après l'inclusion de 16 patients, car moins de 10 étaient encore en vie au bout de 3 mois, et il n'y avait aucun effet positif sur la qualité de vie (23). La majorité des décès étaient dus à une progression cérébrale. Les différences observées entre ces 2 études peuvent s'expliquer par des doses de radiothérapie et des fractionnements différents chez des patients pour lesquels le statut EGFR de la tumeur ou de la métastase n'était pas connu. Par exemple, quand l'erlotinib était combiné à une radiothérapie de l'encéphale entier pour des métastases cérébrales d'un cancer pulmonaire non à petites cellules, la survie médiane des patients atteints de tumeurs EGFR de type sauvage était de 9,3 mois, et celle des patients avec une mutation de l'EGFR était de 19,1 mois (21). L'erlotinib est connu pour avoir un profil de toxicité et d'efficacité similaire, en monothérapie, à celui du géfitinib (34). La seule étude de phase III associant l'erlotinib avec une radiothérapie encéphalique totale combinée à une radiothérapie stéréotaxique chez des patients porteurs de métastases cérébrales d'un cancer pulmonaire non à petites cellules n'a pas permis de retrouver de bénéfice en survie globale, et a noté une augmentation significative des toxicités de grade  $\geq 3$  (20).

## Récepteurs du vascular endothelial growth factor

L'angiogenèse a longtemps été essentielle dans le développement et la progression des tumeurs. Sans le développement d'une vascularisation tumorale permettant de délivrer de l'oxygène et d'éliminer les déchets cellulaires, les tumeurs peuvent plus difficilement croître ou métastaser. Il existe une dérégulation de ce processus dans les tumeurs. Les molécules activant les voies pro- ou antiangiogéniques créent une vascularisation anormale comportant des vaisseaux dilatés et tortueux (35). Ce phénomène peut réduire l'accès de la chimiothérapie à la tumeur et favoriser un microenvironnement hypoxique augmentant la résistance à la radiothérapie. Les arguments pour combiner des inhibiteurs du VEGF avec la radiothérapie sont forts : l'angiogenèse peut en effet être induite par la radiothérapie associée à un inhibiteur du VEGF capable de rendre une tumeur plus radiosensible, grâce à une période transitoire de normalisation des vaisseaux qui permet une meilleure perfusion et oxygénation (36).

Plusieurs molécules ciblant le récepteur du VEGF ont été testées, dans des études cliniques, en combinaison avec la radiothérapie incluant le sorafénib, le sunitinib, le vatalanib et le vandétanib. Ces agents sont connus pour avoir d'autres cibles que le récepteur du VEGF. Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinases sont également connus pour avoir un effet direct sur les niveaux de VEGF. L'évérolimus, un inhibiteur sélectif de mTOR, peut réduire la production de VEGF, et l'enzastaurine cible la protéine kinase C et la voie PI3K/Akt, favorisant l'apoptose et inhibant la prolifération et l'angiogenèse induites par le VEGF (36).

Le sorafénib et les autres inhibiteurs de tyrosine kinases qui ciblent le récepteur du VEGF ont généralement été bien tolérés en phase I. Les toxicités les plus communes de grades 3 et 4 avec le sorafénib sont la neutropénie (94 %) et l'hypophosphatémie (75 %) [37]. Toutes les études de combinaison avec la radiothérapie ont montré la faisabilité de ces associations en termes de toxicités (25-27, 37-48).

Les résultats de 2 études de phase II d'association avec la radiothérapie dans le cas de métastases cérébrales ont été rapportés : 1 avec le sunitinib (27), 1 avec l'enzastaurine (24) [tableau, p. 613]. Aucune n'a montré d'amélioration convaincante des résultats par rapport à la radiothérapie seule. Aucune donnée clinique n'a été publiée sur les associations radiothérapie + axitinib ou radiothérapie + pazopanib, 2 inhibiteurs de VEGFR-1, -2 et -3 et de

*Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR). Un cas de double métastase œsophagienne et gastrique d'un carcinome rénal a été traité avec succès, par une radiothérapie de 30 Gy en 10 fractions suivie d'un traitement par pazopanib ; il n'y avait pas de rechute à 24 mois (49).

## Autres molécules

Le bortézomib est un radiosensibilisant et modulateur de la voie apoptotique en préclinique, a priori par inhibition de la voie du NF- $\kappa$ B induite par la radiothérapie (50). Dans la seule étude où le bortézomib était associé, comme unique agent de chimiothérapie, à la radiothérapie, la toxicité de grade 3/4 la plus communément observée était la lymphopénie, alors que les toxicités non hématologiques étaient rares (51).

Dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules avec réarrangement d'ALK, il n'y a pas de données sur l'innocuité de la radiothérapie panencéphalique associée au crizotinib. Les recommandations, dans le cadre des essais thérapeutiques, invitaient à suspendre le crizotinib 48 heures avant la radiothérapie panencéphalique et à le reprendre 48 heures après. Au total, en dehors des essais cliniques, la radiothérapie panencéphalique doit être effectuée seule chez les patients atteints d'un cancer bronchique avec des métastases cérébrales. Des essais testant la combinaison de la radiothérapie panencéphalique avec des thérapies ciblées sont en cours.

## Conclusion

Les développements dans la compréhension des anomalies moléculaires importantes impliquées dans l'évolution et la propagation du cancer métastatique ouvrent la voie à l'utilisation combinée des thérapies ciblées avec la radiothérapie dans la prise en charge de la maladie métastatique. À ce jour, malheureusement, les résultats cliniques des associations concomitantes de thérapies ciblées et radiothérapie ne sont pas à la hauteur des données prometteuses issues des études précliniques. Une meilleure sélection des patients et des séquences thérapeutiques permettra de mieux connaître les sous-groupes de patients qui bénéficieront d'une association concomitante. Plusieurs exemples de combinaisons ont néanmoins montré une bonne tolérance dans certaines indications en association avec la radiothérapie. Ces résultats nécessitent



encore une validation dans des essais cliniques plus larges, en particulier en association avec une radiothérapie stéréotaxique. Pour ces raisons, une association séquentielle doit rester le standard actuel. L'association concomitante d'une molécule qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire ou qui maintient les cellules dans une phase radiorésis-

tante du cycle pourrait compromettre l'effet de la radiothérapie (52). Devant le risque de majoration des effets indésirables, selon les données cliniques préliminaires, une seule conclusion s'impose dans les associations de thérapies ciblées et de radiothérapie dans le cancer métastatique : "Primum non nocere."

N. Vulquin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

- Brabletz T. *Frontiers in Cancer Prevention Research - Fifth Annual AACR Conference*. *IDrugs* 2007;10:20-2.
- Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:120-30.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:378-82.
- Thariat J, Kirova Y, Milano G, Mornex F. [Combination of stereotactic irradiation and chemotherapy or targeted therapies: state of the art and preliminary recommendations]. *Cancer Radiother* 2014;18:270-9.
- Barney BM, Markovic SN, Laack NN et al. Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGF) after stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:73-80.
- Mbagui R, Langrand-Escure J, Annede P et al. Safety of spinal radiotherapy in metastatic cancer patients receiving bevacizumab therapy: a bi-institutional case series. *Anti-cancer Drugs* 2015;26:443-7.
- Kelly PJ, Dinkin MJ, Drappatz J, O'Regan KN, Weiss SE. Unexpected late radiation neurotoxicity following bevacizumab use: a case series. *J Neurooncol* 2011;102:485-90.
- Lévy C, Allouache D, Lacroix J et al. REBECA: a phase I study of bevacizumab and whole-brain radiation therapy for the treatment of brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2014;25:2351-6.
- Karam I, Hamilton S, Nichol A et al. Population-based outcomes after brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer in the Pre-Trastuzumab and Trastuzumab eras. *Radiat Oncol* 2013;8:12.
- Zhang Q, Chen J, Yu X et al. Survival benefit of anti-HER2 therapy after whole-brain radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients with brain metastasis. *Breast Cancer* 2015. Epub ahead of print.
- Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Albarracín C et al. Prognostic factors of survival in the trastuzumab era among women with breast cancer and brain metastases who receive whole brain radiotherapy: a single-institution review. *Cancer* 2010;116:3084-92.
- Chargari C, Idrissi HR, Pierga JY et al. Preliminary results of whole brain radiotherapy with concurrent trastuzumab for treatment of brain metastases in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:631-6.
- Lin NU, Freedman RA, Ramakrishna N et al. A phase I study of lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:405-14.
- Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013;2:899-906.
- Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:e283-7.
- Boussemart L, Boivin C, Claveau J et al. Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol* 2013;149:855-7.
- Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. [Radiosensitization induced by vemurafenib]. *Cancer Radiother* 2013;17:304-7.
- Lind JS, Lagerwaard FJ, Smit EF, Senan S. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1391-6.
- Sperduto PW, Wang M, Robins HI et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1312-8.
- Welsh JW, Komaki R, Amini A et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:895-902.
- Ma S, Xu Y, Deng Q, Yu X. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and gefitinib in a Chinese population. *Lung Cancer* 2009;65:198-203.
- Pesce GA, Klingbiel D, Ribi K et al. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03). *Eur J Cancer* 2012;48:377-84.
- Gronberg BH, Ciuleanu T, Flotten O et al. A placebo-controlled, randomized phase II study of maintenance enzastaurin following whole brain radiation therapy in the treatment of brain metastases from lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:63-9.
- Kao J, Packer S, Vu HL et al. Phase 1 study of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy followed by maintenance sunitinib for patients with oligometastases: acute toxicity and preliminary response. *Cancer* 2009;115:3571-80.
- Wuthrick EJ, Kamrava M, Curran WJ Jr et al. A phase 1b trial of the combination of the antiangiogenic agent sunitinib and radiation therapy for patients with primary and metastatic central nervous system malignancies. *Cancer* 2011;117:5548-59.
- Tong CC, Ko EC, Sung MW et al. Phase II trial of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy for oligometastases. *PLoS One* 2012;7:e36979.
- Lao CD, Friedman J, Tsien CI et al. Concurrent whole brain radiotherapy and bortezomib for brain metastasis. *Radiat Oncol* 2013;8:204.
- Baumann M, Krause M, Dikomey E et al. EGFR-targeted anti-cancer drugs in radiotherapy: preclinical evaluation of mechanisms. *Radiother Oncol* 2007;83:238-48.
- Ciardello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-74.
- Sharp H, Morris JC, Van Waes C, Gius D, Cooley-Zgela T, Singh AK. High incidence of oral dysesthesias on a trial of gefitinib, paclitaxel, and concurrent external beam radiation for locally advanced head and neck cancers. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:557-60.
- Van Waes C, Allen CT, Citrin D et al. Molecular and clinical responses in a pilot study of gefitinib with paclitaxel and radiation in locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:447-54.
- Geyer JR, Stewart CF, Kocak M et al. A phase I and biology study of gefitinib and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas or supratentorial malignant gliomas. *Eur J Cancer* 2010;46:3287-93.
- Yoshida T, Yamada K, Azuma K et al. Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Med Oncol* 2013;30:349.
- Rapisarda A, Melillo G. Role of the VEGF/VEGFR axis in cancer biology and therapy. *Adv Cancer Res* 2012;114:237-67.
- Kleibecker EA, Griffioen AW, Verheul HM, Slotman BJ, Thijssen VL. Combining angiogenesis inhibition and radiotherapy: a double-edged sword. *Drug Resist Updat* 2012;15:173-82.
- Meyer JM, Perlewitz KS, Hayden JB et al. Phase I trial of preoperative chemoradiation plus sorafenib for high-risk extremity soft tissue sarcomas with dynamic contrast-enhanced MRI correlates. *Clin Cancer Res* 2013;19:6902-11.
- Brandes AA, Stupp R, Hau P et al. EORTC study 26041-22041: phase I/II study on concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) with PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Cancer* 2010;46:348-54.
- Broniscer A, Baker JN, Tagen M et al. Phase I study of vandetanib during and after radiotherapy in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Clin Oncol* 2010;28:4762-8.
- Chinnaiyan P, Won M, Wen PY et al. RTOG 0913: a phase 1 study of daily everolimus (RAD001) in combination with radiation therapy and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:880-4.
- Corn PG, Song DY, Heath E et al. Sunitinib plus androgen deprivation and radiation therapy for patients with localized high-risk prostate cancer: results from a multi-institutional phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:540-5.
- Den RB, Kamrava M, Sheng Z et al. A phase I study of the combination of sorafenib with temozolomide and radiation therapy for the treatment of primary and recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:321-8.
- Drappatz J, Norden AD, Wong ET et al. Phase I study of vandetanib with radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:85-90.

## Références bibliographiques

44. Gerstner ER, Eichler AF, Plotkin SR et al. Phase I trial with biomarker studies of vatalanib (PTK787) in patients with newly diagnosed glioblastoma treated with enzyme inducing anti-epileptic drugs and standard radiation and temozolomide. *J Neurooncol* 2011;103:325-32.
45. Hainsworth JD, Ervin T, Friedman E et al. Concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and sorafenib in the first-line treatment of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2010;116:3663-9.
46. Hainsworth JD, Shih KC, Shepard GC et al. Phase II study of concurrent radiation therapy, temozolomide, and bevacizumab followed by bevacizumab/everolimus as first-line treatment for patients with glioblastoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:240-6.
47. Hui EP, Ma BB, King AD et al. Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol* 2011;22:1280-7.
48. Sarkaria JN, Galanis E, Wu W et al. North Central Cancer Treatment Group Phase I trial N057K of everolimus (RAD001) and temozolomide in combination with radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:468-75.
49. Cabezas-Camarero S, Puente J, Manzano A et al. Renal cell cancer metastases to esophagus and stomach successfully treated with radiotherapy and pazopanib. *Anticancer Drugs* 2015;26:112-6.
50. Davies AM, Lara PN Jr, Mack PC, Gandara DR. Incorporating bortezomib into the treatment of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:s4647-51.
51. Pugh TJ, Chen C, Rabinovitch R et al. Phase I trial of bortezomib and concurrent external beam radiation in patients with advanced solid malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:521-6.
52. Lin SH, George TJ, Ben-Josef E et al. Opportunities and challenges in the era of molecularly targeted agents and radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:686-93.