

Mise au point

## L'effet Oxygène, une cible ancienne toujours d'actualité ?

### The Oxygen effect: An old new target?

E. Lartigau\*, S. Dewas, L. Gras

Département universitaire de radiothérapie, centre Oscar-Lambret et université Lille-II,  
3, rue Frédéric-Combemale, 59000, Lille, France

Reçu le 7 décembre 2007 ; reçu sous la forme révisée le 10 décembre 2007 ; accepté le 12 décembre 2007

Disponible sur Internet le 7 février 2008

---

#### Résumé

L'effet Oxygène joue un rôle primordial dans la réponse de la cellule tumorale à l'irradiation. Depuis de nombreuses années, l'hypoxie tumorale est reconnue comme un facteur limitant la réponse au traitement. De multiples façons d'augmenter le taux de contrôle tumoral ont été testées en essayant d'augmenter la cascade radicalaire. La correction de cette hypoxie par l'augmentation de la concentration d'oxygène dans la tumeur soit en augmentant la pression partielle en oxygène ( $P_{O_2}$ ), soit en augmentant sa libération périphérique reste d'utilisation restreinte. À ce jour, les radiosensibilisateurs, tels le nimorazole et le gadolinium, semblent augmenter la réponse tumorale. La tirapazamine, l'AQ4N, autres molécules appelées également *bioreductive drugs*, sont encore en cours d'évaluation et ne sont pas encore passées en pratique courante. Les mécanismes cellulaires sont aujourd'hui mieux connus et ouvrent le développement à de nouvelles thérapeutiques ciblées, visant le facteur HIF-1 et la cellule endothéliale. La recherche de l'expression des marqueurs endogènes de l'hypoxie apparaît prometteuse et permettrait peut-être de mieux prédire un échec de la radiothérapie.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

The Oxygen effect plays a key role in cellular response to ionizing radiations. From many years, tumour hypoxia is a limiting treatment factor. Multiple ways to interact with free radicals have been developed. The increase in tissue oxygenation has a limited impact. Radiosensitizing agents as nimorazole or gadolinium have a clinical benefit. Tirapazamine or AQ4N, bioreductive agents, are not routinely used. New agents through the HIF-1 and the endothelial cell pathways are currently being developed. Studies on the expression of endogenous markers of hypoxia could be useful tools to predict tumour response to the treatment.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Effet Oxygène ; Hypoxie ; Radiosensibilisation

*Keywords*: Oxygen effect; Hypoxia; Radiosensitizing effect

---

L'effet Oxygène joue un rôle clef dans la réponse de la cellule tumorale à l'irradiation. Depuis plus de 50 ans, les radiothérapeutes ont cherché à augmenter l'oxygénation tumorale comme moyen de radiosensibilisation. L'oxygénation tissulaire et les effets biologiques des radiations ionisantes seront traités dans une première partie, puis les applications thérapeutiques ayant fait l'objet de recherches dans la seconde partie.

#### 1. L'effet Oxygène

##### 1.1. Bases physiologiques

L'hypoxie tissulaire est une caractéristique physiopathologique quasiment constante au sein des tumeurs solides chez l'homme [26,46,63]. Les régions hypoxiques sont définies comme des volumes tissulaires où la pression partielle en oxygène ( $P_{O_2}$ ) est inférieure ou égale à 10 mmHg. Cette hypoxie est identifiée dans les cancers du sein [85] et du col de l'utérus [86] (prévalence de 60 %) ainsi que dans les cancers de la sphère ORL [40,54,87], du rectum [47], de la prostate [52],

---

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [e-lartigau@o-lambret.fr](mailto:e-lartigau@o-lambret.fr) (E. Lartigau).

les tumeurs cérébrales [65], les sarcomes [8] et les mélanomes [41].

Depuis les années 1950, les travaux de Thomlinson et Gray [83] puis de Tannock (1968) [81] ont démontré l'organisation tumorale « en corde », correspondant à une nécrose hyaline à une distance de 100 à 180  $\mu\text{m}$  des capillaires, entourée de tissus viables. Cette architecture était pour Gray et al. [23] en rapport avec une possible diminution de la radiosensibilité. À côté de cette « hypoxie chronique ou permanente », une « hypoxie aiguë ou transitoire » a été décrite plus récemment. Liée à des occlusions transitoires des vaisseaux tumoraux dans des régions tumorales, elle résulte en grande partie de l'élévation intratumorale des pressions interstitielles.

En condition de culture cellulaire (in vitro), le facteur d'amplification de l'effet biologique des radiations ionisantes en présence d'oxygène est voisin de 3 et correspond au rapport des doses d'irradiation nécessaires pour réduire à un niveau de survie donné des cellules en condition d'hypoxie par rapport à des cellules dans l'air. Cet effet est présent pour un rayonnement présentant un faible transfert linéique d'énergie (Tel) de type photons et s'atténue avec l'augmentation du Tel (neutrons, particules alpha...) [2,3,52]. La radiosensibilité liée à l'effet Oxygène varie essentiellement pour des faibles pressions partielles comprises entre 0 et 20 mmHg. De plus, une variation semble exister en fonction de la dose délivrée avec une réduction du facteur d'amplification de l' $\text{O}_2$  pour des fractions inférieures à 3 Gy.

L'hypoxie est un facteur majeur de radiorésistance [5]. Pour les cellules soumises à des radiations ionisantes les cassures doubles brins de l'hélice d'ADN représentent l'événement létal principal. Ces cassures sont les conséquences de « l'effet direct » des radiations déposant l'énergie sur les brins d'ADN, ainsi que de « l'effet indirect » par l'intermédiaire des radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau avec les rayonnements de faible Tel. Plus l'oxygène est présent dans la cellule au moment de l'irradiation, plus il va intervenir au sein de la cascade radicalaire en amplifiant l'effet cytotoxique [25,53] (par cassures double-brin d'ADN). La présence d'oxygène stabilise les radicaux libres causant les dommages de l'ADN et réduit la capacité de la cellule tumorale à les réparer [38].

En cours de radiothérapie fractionnée, la situation devient plus complexe, car le phénomène de réoxygénation se déroule entre les fractions. Bien que les cellules hypoxiques puissent réacquérir une certaine radiosensibilité, cette réoxygénation est très variable et n'est pas toujours assez rapide [87].

L'hypoxie tissulaire intratumorale va conduire les cellules cancéreuses à adapter leur métabolisme et à modifier l'expression de certains gènes afin de s'adapter à leur environnement [36]. On retrouve, dans les cellules hypoxiques, une diminution globale des synthèses protéiques mais une synthèse plus importante de transporteurs membranaires de glucose (Glut 1 et 3), d'enzymes glycolytiques, d'enzymes de réparation de l'ADN, de facteurs de croissance comme le TGF- $\beta$ , de radioprotecteurs tels les thios et le glutathion et de protéines de migration, d'invasion et de résistance [26]. La plupart des gènes inductibles par l'hypoxie le sont via le facteur de

transcription *hypoxia inducible factor* (HIF), composé de deux sous-unités *HIF-1 $\alpha$*  et *HIF-1 $\beta$* . L'augmentation de la concentration de HIF dans le protéome des cellules hypoxiques est dû à une augmentation de la transcription des gènes *HIF-1 $\alpha$*  et *HIF-1 $\beta$*  mais également à une diminution de sa dégradation ; *HIF-1* est également impliqué dans la régulation transcriptionnelle du gène de l'érythropoïétine [20,48], dans l'angiogénèse, le métabolisme glucidique et l'invasion tumorale. Les cellules hypoxiques produisent donc des facteurs angiogéniques comme le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et le *Fibroblast Growth Factor* (FGF) qui amplifient la progression tumorale et la dissémination métastatique. L'hypoxie stimulerait également la production de TNF  $\alpha$  qui stimulerait, à son tour, la production de FGF. De plus, le potentiel métastatique des cellules hypoxiques serait favorisé par la faible expression des protéines d'adhésion. Mais, une fois revenues dans des conditions normales d'oxygénation in vitro, ces cellules récupèrent en quelques heures des capacités d'adhésion normales [27].

À multiplier les modulations du protéome, l'hypoxie promeut l'instabilité génomique, jouant un véritable rôle de pression de sélection. Elle favorise donc l'émergence des cellules clonogéniques résistantes, tel les cellules p53 mutées, antiapoptotiques, potentiellement plus résistantes à la radiothérapie et à la chimiothérapie [21]. L'apoptose radio-induite peut emprunter d'autres voies que celle de p53, impliquant l'*HIF-1* et des gènes de la famille de *Bcl-2*. La sélection de cellules p53 mutées va également favoriser l'angiogénèse ; en effet, il a été récemment mis en évidence que p53 était un promoteur de la dégradation de *HIF-1*.

## 1.2. Prédire l'importance de l'hypoxie cellulaire tumorale

L'actualité concernant l'effet Oxygène n'est pas que thérapeutique. On assiste à un développement des essais dans le but d'anticiper la réponse à la radiothérapie. La recherche de marqueurs endo- et exogènes de l'hypoxie permettrait d'évaluer la résistance au traitement.

L'étude Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (Chart) [16], ayant prouvé le bénéfice de la radiothérapie accélérée dans les tumeurs de la tête et du cou, a été reprise par l'équipe de Koukourakis [37]. Ils se sont intéressés à l'expression de *HIF-1* et *CA-9* par méthode d'immunohistochimie, traduisant l'activité de deux voies séparées à la réponse tumorale à l'hypoxie. Un taux élevé de *HIF-1* et *CA-9* de façon indépendante est associé à un faible taux de contrôle locorégional ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0002$ , respectivement) et également à une diminution en termes de survie globale ( $p = 0,0004$  et  $p = 0,002$ ). Overgaard et al. ont repris les dossiers de l'étude Danish Head and Neck Cancer Study (Dahanca) 5 rétrospectivement ; étude confirmant le bénéfice à l'ajout de nimorazole dans les cancers de la tête et du cou. Il a regardé le lien entre le dosage de l'ostéopontine (SPP1) et le taux de réponse. On retrouve également une prédiction de la réponse tumorale. Le taux de contrôle local chez les patients ayant une concentration de SPP1 élevée, détectée par Elisa, était plus faible dans le groupe placebo que dans le groupe traité par l'association nimorazole et radiothérapie et ayant une concentration élevée de SPP1 (risque relatif (RR) = 0,19 [0,08–0,44]). Le dosage de SPP1 per-

met de savoir l'importance de la réponse tumorale [57]. L'étude des marqueurs endogènes des différentes voies de l'hypoxie dans les tumeurs de la tête et du cou permet de prédire le pronostic et le taux de survie. D'autres marqueurs endogènes sont à l'étude dans le cancer colorectal, du col utérin, du poumon avec l'étude de Glut 1 et dans les cancers de la tête et du cou et du poumon avec CA-9. Murat et al. ont recherché un lien entre l'expression du récepteur à l'érythropoïétine [7] et la radiosensibilité.

L'équipe de Nordmark et al. a cherché à prédire la réponse tumorale en se penchant sur des marqueurs exogènes d'hypoxie : tout d'abord en mesurant directement la pression partielle en oxygène dans les tissus. Elle a étudié de façon prospective dans une étude multicentrique, la relation entre la mesure de la  $P_{O_2}$  tumorale par méthode Eppendorf et la probabilité de survie chez des patients atteints de tumeur évoluées de la tête et du cou [54]. Les mesures ont été effectuées chez 397 patients. La probabilité de survie globale à trois ans était meilleure chez les patients atteints des tumeurs les moins hypoxiques ( $p=0,006$ ), confirmant l'importance de l'effet Oxygène dans les tumeurs des voies aérodigestives supérieures. L'importance de l'hypoxie cellulaire n'était pas corrélée avec la concentration d'hémoglobine. Dans un second temps, elle a recherché dans le cadre d'une étude prospective un lien entre la mesure de la pression en oxygène tumorale, la quantification de l'hypoxie cellulaire par le piminidazole (autre façon de quantifier l'hypoxie) et le taux de contrôle local dans les tumeurs du col utérin [55,56]. Celle-ci est revenue négative : aucun de ces éléments n'était corrélé avec le taux de contrôle local tumoral à deux ans. Ces études restent, cependant, préliminaires et méritent d'être confirmées, car le manque d'homogénéité des pratiques des centres pour ces mesures est un facteur limitant non négligeable.

## 2. Applications thérapeutiques

Le rôle de l'oxygène est primordial dans la réponse aux radiations ionisantes. Le problème radiobiologique posé par la résistance des cellules clonogènes hypoxiques irradiées a été souvent étudié. Plusieurs voies ont été explorées depuis plus de 40 ans, dans le but de majorer l'efficacité antitumorale de la radiothérapie, tout en limitant théoriquement la toxicité aux tissus sains. La première et la plus étudiée consiste à diminuer l'hypoxie tumorale par des procédés physiques ou chimiques permettant d'augmenter l'oxygénation de la tumeur. Une autre approche est le développement de molécules radiosensibilisatrices de ces cellules hypoxiques, voire le développement de substances toxiques spécifiques de ces cellules. De façon plus récente, est apparue l'utilisation de thérapies ciblées permettant d'agir directement sur la vascularisation tumorale.

### 2.1. Augmenter l'oxygénation tumorale

La réponse cellulaire à l'irradiation dépend fortement du taux d'oxygène disponible au sein de la tumeur. Plusieurs procédés d'augmentation du taux d'oxygène au niveau tumoral, aussi bien physiques que chimiques, ont été étudiés.

Différentes voies ont été explorées afin de minorer l'effet de l'hypoxie tumorale. Parmi elles, l'une des plus anciennes

est l'oxygénothérapie hyperbare, employée dès les années 1950 [13], qui utilise l'oxygène comme un radiosensibilisateur dissout dans le plasma pour le délivrer aux tissus de manière passive, indépendante du taux d'hémoglobine, l'oxygénothérapie hyperbare permet, de plus, d'augmenter l'angiogénèse dans les territoires à faible pression partielle en oxygène [49].

La dernière méta-analyse a été éditée par la Cochrane Library, sur 19 études randomisées regroupant 2286 patients dont 1103 dans le bras l'oxygénothérapie hyperbare et 1153 dans le bras contrôle. Avec l'oxygénothérapie hyperbare, il y a une réduction de la mortalité des patients atteints de tumeur ORL à un et cinq ans (RR = 0,83,  $p=0,03$ , nombre de patients à traiter : 11 et RR = 0,82,  $p=0,03$ , nombre de patients à traiter : 5, respectivement). De même, en termes de taux de contrôle local, il y avait une augmentation à trois mois (RR = 0,58,  $p=0,006$ , nombre de patients à traiter : 7). L'effet de l'oxygénothérapie hyperbare variait selon le schéma de fractionnement, l'efficacité apparaissait pour des schémas hypofractionnés. La récurrence locale est moins fréquente après oxygénothérapie hyperbare à un an (en ORL, RR = 0,66,  $p < 0,0001$ , nombre de patients à traiter : 5) à deux ans (tumeurs du col utérin : RR = 0,66,  $p < 0,0001$ , nombre de patients à traiter : 5) et à cinq ans (en ORL, RR = 0,77,  $p=0,01$ ). En revanche, les effets secondaires sévères infligés étaient significativement augmentés avec l'oxygénothérapie hyperbare (RR = 2,35,  $p < 0,0001$ , nombre de patients à traiter : 8). De plus, l'observance était significativement moins bonne, car le nombre d'interruptions de traitement était significativement augmenté avec l'oxygénothérapie (RR 6,76,  $p=0,03$ , nombre de patients à traiter : 22). Les auteurs ont donc conclu à un bénéfice de taux de survie pour les patients atteints de cancer ORL et de taux de contrôle local pour les patients atteints de cancer ORL ou du col utérin. Mais ces bénéfices n'apparaissent que pour des fractionnements non classiques et sont clairement à contrebalancer avec la survenue d'effets secondaires sévères [6].

Le rôle de l'hyperthermie associée à la radiothérapie a été évalué. Les mécanismes biologiques sont complexes : rôle de l'augmentation de la perfusion permettant une meilleure oxygénation tumorale [76] et rôle par toxicité sur les cellules tumorales directe et par action sur son environnement, notamment le pH. L'hyperthermie, en association avec la radiothérapie, a permis un gain de taux de contrôle local pour différentes tumeurs :

- récurrence mammaire ;
- mélanome et adénocarcinome rénal.

Il a été obtenu un bénéfice de survie chez les patients atteints de cancer du col utérin, de tumeur des voies aériennes supérieures ou d'un glioblastome [92]. Le problème de la reproductibilité et de la sélection des patients en limite cependant les indications.

Une autre approche a consisté à augmenter la concentration en oxygène de l'air respiré dans des conditions normobariques : oxygène à 100 % ou carbogène (95 % oxygène plus 5 % dioxyde de carbone). Le carbogène est un gaz hyperoxique, son inhalation permet d'augmenter l'oxygénation tissulaire [29]. Son utilisation a pu être étudiée en association avec le nicotinamide,

un dérivé de la vitamine B, substance vasoactive permettant d'empêcher les fluctuations de perfusion tumorale à l'origine des phénomènes d'hypoxie aiguë. Les résultats cliniques suggèrent une efficacité dans les tumeurs des voies aériennes supérieures ainsi que pour les adénocarcinomes rénaux [32]. Les résultats cliniques sont prometteurs, mais sont en attente de validation.

L'anémie est fréquente chez les patients cancéreux. Son origine est variée et multiple. L'importance du taux d'hémoglobine dans le contrôle local tumoral a été démontrée rétrospectivement dans de nombreuses localisations : les cancers des voies aérodigestives supérieures [60], du col utérin [24,46], du poumon, de la vessie, de l'endomètre. Un lien entre l'anémie et l'hypoxie tumorale a été mis en évidence par Becker et al. : il y avait une corrélation entre la concentration d'hémoglobine et la médiane de pression partielle en oxygène tumorale [4]. Il est possible d'augmenter la concentration d'hémoglobine en cours de radiothérapie [17,80] par deux approches : une première façon est la transfusion de culots érythrocytaires, la deuxième est l'utilisation d'analogues de l'érythropoïétine. Les résultats sont très variables : la survie n'est pas modifiée, la concentration d'hémoglobine serait plutôt corrélée avec un pronostic défavorable [82,84]. De plus, l'éventualité d'un lien d'activation des cellules tumorales après injection de *recombinant human erythropoietin* (rHuEPO) reste à définir [39].

Plus récemment, il a été développé un composé synthétique allostérique de l'hémoglobine, le RSR 13. Il permet de réduire l'affinité de l'hémoglobine à l'oxygène et donc d'augmenter sa diffusion aux cellules tumorales [35]. Le RSR 13 permet d'augmenter la pression en oxygène des tissus tumoraux [73,90]. Plusieurs études se sont penchées sur l'efficacité et la tolérance du RSR 13 dans la prise en charge des tumeurs du système nerveux central et des métastases cérébrales. L'ensemble des résultats montre un avantage à l'association du RSR 13. Shaw et al. ont montré, dans leur étude de phase II concernant 57 patients atteints de métastases cérébrales, un gain en survie : la médiane de durée de survie passait de 4,1 mois dans le bras irradiation encéphalique seule passe à 6,4 mois [78]. Une étude de phase III a confirmé l'efficacité du RSR 13 mais pour des sous-populations de patients : Suh et al., dans une étude randomisée contrôlée ayant inclus 515 patients, n'ont pas mis en évidence de gain significatif de survie en associant radiothérapie et RSR 13. La durée médiane de survie était de 5,4 mois contre 4,4 mois dans le groupe témoin ( $p=0,16$ ). L'analyse en sous-groupe a montré une signification statistique en cas de métastases cérébrales de primitif mammaire ( $p=0,05$ ) [78]. Le gain de survie semblait plus important en cas de métastases de carcinome mammaire. Une étude de phase III est en cours dans ce sens : l'étude Enhancing Radiation Therapy in Women with Breast Cancer and Hypoxic Brain Metastases (Enrich). Le RSR 13 est bien toléré et les effets indésirables réversibles : nausées/vomissements, céphalées, hypoxie, hypotension, allergies, anémie, insuffisance rénale. Son administration se fait avec de l'oxygène et sous surveillance oxymétrique pour palier à l'hypoxie qui est l'effet indésirable le plus fréquent. La concentration d'hémoglobine semble être un facteur à prendre en compte pour l'efficacité du RSR 13 [77]. La dose optimale serait de 100 mg/kg par jour [33]. Le RSR 13 est également en cours d'évaluation dans le

cancer bronchique non à petites cellules dans le cadre de l'étude de phase II sur 51 patients de Choy et al., testant l'association RSR 13 à l'irradiation thoracique, qui s'avère prometteuse [12].

## 2.2. Radiosensibiliser les cellules tumorales hypoxiques

Une autre approche de la résistance créée par l'hypoxie cellulaire est de sensibiliser les cellules hypoxiques soit en les sensibilisant directement à l'irradiation, soit en utilisant des cytotoxiques spécifiques de ces cellules.

### 2.2.1. Les radiosensibilisateurs

Le principe d'action de ces molécules est basé sur leur affinité électronique permettant d'augmenter la radiolyse de l'eau en devenant eux-mêmes des composés radicalaires [1]. Les nitroimidazolés ont été les premiers testés avec des résultats positifs. Le métronidazole et le misonidazole ont été étudiés dans les années 1980, avec des résultats significatifs. Une méta-analyse n'a retrouvé que cinq sur 33 essais thérapeutiques de phase III qui mettaient en évidence un gain de taux de contrôle local et de survie [59]. Le facteur rapidement limitant au développement de ces molécules a été la neurotoxicité. L'etanidazole a fait l'objet d'essai clinique par la suite, moins neurotoxique et permettant d'augmenter ainsi les doses et une délivrance tout au long du traitement. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans deux études sur des tumeurs de la tête et du cou [18,67]. Puis, il a été montré dans l'étude Dahanca 5–85 que le nimorazole augmentait le taux de contrôle local lorsqu'il était associé à l'irradiation. Le taux de contrôle locorégional passait de 33 à 49 % ( $p=0,002$ ) pour des tumeurs du larynx non métastatiques [58].

Le gadolinium-texaphyrine est une métalloporphyrine possédant une grande affinité électronique et s'accumule préférentiellement dans la cellule tumorale [45]. Meyers C et al. ont étudié, dans un essai de phase III, l'association de gadolinium et de radiothérapie [50]. Quatre cent un patients atteints de métastases cérébrales ont été inclus : aucune différence significative d'évolution des fonctions neurocognitives n'a été mise en évidence entre les deux bras, mais il semblait apparaître un bénéfice pour les patients atteints de métastases de carcinome bronchique non à petites cellules ( $p=0,062$ ). Une autre étude de phase III de confirmation est en cours. La tolérance du gadolinium s'est avérée correcte : il y avait un risque d'insuffisance rénale qui restait réversible [72]. Plusieurs études de phase I et II ont recherché d'autres indications en association avec la radiothérapie et/ou d'autres chimiothérapies dans le lymphome non hodgkinien réfractaire, dans les tumeurs du pancréas [64] et le glioblastome [71]. D'autres études sont également en cours pour des carcinomes bronchique non à petites cellules de stade IIIA, des tumeurs de la tête et du cou et des glioblastomes multifformes sus-tentoriels, en association avec la radiochirurgie.

Le PR-350 (doranidazole) est un radiosensibilisateur de demie-vie rapide beaucoup étudié au Japon [75]. Il nécessite encore une évaluation clinique : une seule phase III a été réalisée, chez des patients atteints de tumeur pancréatique en 2004, et



s'est avérée négative [79] après des étapes précliniques encourageantes [93].

### 2.2.2. Cytotoxiques des cellules hypoxiques ou bioréductives

Le mécanisme d'action de ces molécules se base sur l'hypoxie comme cible. Leur cytotoxicité dépend de leurs concentrations cellulaires ainsi que de leurs métabolismes enzymatiques. Outre les dérivés imidazolés, on trouve les antibiotiques de la famille des quinolones avec la mitomycine-C. La mitomycine-C a été montrée comme efficace sur les cellules hypoxiques, aussi bien *in vitro* que *in vivo* [70]. L'association à la radiothérapie a d'abord été testée dans les cancers des voies aériennes supérieures, comme beaucoup de molécules testées. Une étude randomisée portant sur 205 patients a retrouvé un gain en termes de taux de contrôle local mais le taux de survie globale et de survie sans récurrence restaient à montrer [66]. Une autre étude actuelle va dans ce sens [22]. La mitomycine-C a été testée dans d'autres cancers : dans le carcinome du canal anal, elle reste un standard en association à la radiothérapie et au 5-fluoro-uracile [14,19]. Dans le cancer du col de l'utérus [69] et la prise en charge du carcinome de l'œsophage [7], l'efficacité n'est pas encore prouvée.

La tirapazamine est un agent cytotoxique ayant une action sélective sur la cellule hypoxique. Dans des conditions d'hypoxie, la tirapazamine est réduite en radical libre à l'origine de lésion sur l'ADN [11,95]. La tirapazamine a d'abord été testée en association avec le cisplatine dans le carcinome bronchique non à petites cellules dans l'essai Cisplatine and Tirapazamine in Subjects with Advanced Previously Untreated Non-Small Cell Lung Tumors (Catapult I). Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé de phase III qui a inclus 466 patients. Il a été montré une augmentation de la durée médiane de survie : 34,6 semaines dans le bras comportant la tirapazamine contre 27,7 semaines dans le bras contrôle ( $p=0,0078$ ) [89]. La tirapazamine a été bien tolérée, on notait le plus souvent des nausées et vomissements répondant bien à la prise de sétrons, une alopecie réversible et, fréquemment, des crampes musculaires de mécanisme inconnu. Malheureusement, une seconde étude, associant le cisplatine à la tirapazamine, n'a pas retrouvé les résultats précédemment montrés avec un bras contrôle comprenant de l'étoposide : c'est l'essai Catapult II [74]. Une troisième étude de phase III a étudié la tirapazamine en association avec le paclitaxel et le carboplatine. Les résultats sont revenus, une fois de plus, négatifs [91]. Les études précliniques sont en faveur de l'association de tirapazamine et de radiothérapie [9,10]. Plusieurs essais de phase II ont cherché à déterminer l'efficacité clinique de la tirapazamine en association à la radiothérapie. Tout d'abord, dans les tumeurs de la tête et du cou de stade IV ; les 62 patients ont été randomisés. La chimiothérapie d'induction et concomitante était ou non associée à la tirapazamine. Aucun bénéfice n'a été mis en évidence [43]. Rishin et al. ont montré un bénéfice de l'association de la tirapazamine à une chimiothérapie, concomitante à l'irradiation toujours dans les tumeurs de la tête et du cou. La tirapazamine semblait augmenter le taux de contrôle local ( $hazard\ ratio = 0,42, p = 0,038$ ) [68] et il y avait une tendance à l'amélioration du taux de survie sans progression ( $hazard$

$ratio = 0,57, p = 0,051$ ). Une étude de phase III est en cours. La tirapazamine a été testée dans d'autres tumeurs, notamment dans le cancer bronchique localisé en association avec le cisplatine, l'étoposide et la radiothérapie [42]. Les indications restent encore en évaluation clinique. La tirapazamine a été testée également dans le glioblastome multiforme dans une étude de phase II. Il n'y avait pas de gain en survie et une toxicité augmentée [15]. L'administration de la tirapazamine en situation néoadjuvante à la radiothérapie permettrait de diminuer la dissémination métastatique, les études sont encore préliminaires [44] et celles en cours ont été arrêtées.

Le banoxantrone (AQ4N) est une *bioréductif*, réduite en milieu hypoxique, elle devient toxique pour l'ADN en créant des liaisons covalentes avec celui-ci [61,62]. AQ4N est métabolisé par le cytochrome p450 [62], il possède une activité antitumorale propre et en association à la radiothérapie son efficacité est retardée en raison d'une activation nécessaire par le cytochrome p450 en un métabolite actif : le AQ4 [28]. AQ4N est encore en cours d'évaluation en phase clinique et préclinique. Son rôle semble intéressant dans les cancers de l'œsophage et en association à d'autres molécules de chimiothérapie.

Des nouvelles voies d'approches sont également en cours d'investigation : elles interviennent directement ou indirectement pour radiosensibiliser la tumeur en jouant sur l'effet Oxygène et le gain en effet thérapeutique par rapport aux tissus sains.

Des études sont encore nécessaires pour montrer un bénéfice thérapeutique clinique de la pentoxifylline. Elle est connue pour diminuer la viscosité sanguine et utilisée dans divers troubles vaso-occlusifs, notamment dans les ischémies cérébrales, ayant une influence sur la microcirculation et le taux d'oxygénation périphérique [30,96]. Elle permettrait d'augmenter l'oxygénation tumorale et donc la réponse à l'irradiation [34,88]. Elle a aussi un mécanisme d'action complexe sur la réparation cellulaire et le cycle cellulaire, cela permet de penser que son efficacité sera plus importante en association avec une molécule de chimiothérapie. La voie *HIF-1* est une cible intéressante spécialement en association à l'irradiation. Son rôle est primordial dans le contrôle et l'augmentation de plusieurs protéines intervenant dans l'augmentation du métabolisme anaérobie, dans l'angiogenèse, la survie cellulaire et l'invasion cellulaire [51,94]. L'ouverture à la recherche d'inhibiteur spécifique de *HIF-1* selon plusieurs stratégies thérapeutiques : antigène antisens inhibant la transcription, inhibition de la protéine par thérapie ciblée. L'insuline est une voie encore d'exploration. Une étude préclinique montre un effet sensibilisateur de l'insuline [31] par l'intermédiaire du récepteur à l'insuline GLUT1.

### 3. Conclusion

L'effet Oxygène est étudié depuis plus de 50 ans et reste un sujet de choix pour les radiothérapeutes par la multiplicité d'approche du problème. De nombreux procédés de radiosensibilisation ont été utilisés pour améliorer la radiosensibilité tumorale basés sur l'effet Oxygène. Des façons simples, physiques, puis chimiques d'augmenter la concentration en oxy-

gène ont été testées et les résultats sont toujours en discussion et ne font pas l'unanimité, notamment l'utilisation de facteurs de croissance comme le rHuEPO [39]. Le RSR13 est en cours d'évaluation et son action sur les métastases cérébrales semble intéressante. Les radiosensibilisateurs et les *bioreductive drugs* sont prometteurs : des études de phase III sont en cours pour la tirapazamine, l'AQ4N et le gadolinium-texaphyrine [71]. Toutes ces molécules permettent aussi de potentialiser l'action des chimiothérapies classiques et restent donc d'autant plus d'actualité.

L'étude des mécanismes physiopathologiques cellulaires de réponse de la cellule tumorale à l'hypoxie et l'irradiation est en cours d'exploration et permet de proposer tout un panel de nouvelles cibles thérapeutiques et donc, d'ouvrir le bénéfice de l'effet Oxygène aux thérapeutiques ciblées, exemple donné par les thérapeutiques anti-VEGF jouant largement sur l'oxygénation tumorale par l'intervention de la cellule endothéliale et son rôle dans la néoangiogénèse tumorale, également grâce aux inhibiteurs du *HIF-1*, prochaine thérapeutique ciblée testée.

## Références

- [1] Adams GE, Dewey DL. Hydrated electrons and radiobiological sensitisation. *Biochem Biophys Res Commun* 1963;12:473–7.
- [2] Arcasoy MO, Amin K, Chou SC, Haroon ZA, Varia M, Raleigh JA. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: relationship to tumor hypoxia. *Clin Cancer Res* 2005;11:20–7.
- [3] Barendsen GW. Parameters of linear-quadratic radiation dose-effect relationships: dependence on LET and mechanisms of reproductive cell death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;71:649–55.
- [4] Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hansgen G, Kuhnt T, Lautenschlager C, et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:459–66.
- [5] Belkacémi Y, Tsoutsou PG, Comet B, Kerrou K, Lartigau E. Évaluation de la radiosensibilité tumorale par l'imagerie fonctionnelle et métabolique : de la recherche à l'application clinique. *Cancer Radiother* 2006;10(3):124–33.
- [6] Bennett M, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19. CD005007.
- [7] Brierley J, Wong CS, Cummings B, Catton P, Ringash J, Catton C, et al. Squamous cell carcinoma of the oesophagus treated with radiation and 5-fluorouracil, with and without mitomycin C. *Clin Oncol* 2001;13:157–63.
- [8] Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Layfield LJ, Bean JM, Prosnitz LR, et al. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996;56:941–3.
- [9] Brown JM, Lemmon MJ. Potentiation by the hypoxic cytotoxin SR 4233 of cell killing produced by fractionated irradiation of mouse tumors. *Cancer Res* 1990;50:7745–9.
- [10] Brown JM, Wang LH. Tirapazamine: laboratory data relevant to clinical activity. *Anticancer Drug Des* 1998;13:529–39.
- [11] Brown JM. SR 4233 (tirapazamine): a new anticancer drug exploiting hypoxia in solid tumours. *Br J Cancer* 1993;67:1163–70.
- [12] Choy H, Nabid A, Stea B, Scott C, Roa W, Kleinberg L, et al. Phase II multicenter study of induction chemotherapy followed by concurrent efaproxiral (RSR13) and thoracic radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5918–28.
- [13] Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH. High pressure oxygen and radiotherapy. *Lancet* 1955;1:1091–5.
- [14] Crehange G, Bosset M, Lorche F, Dumas JL, Buffet-Miny J, Puyraveau M, et al. Combining Cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2007;50:43–9.
- [15] Del Rowe J, Scott C, Werner-Wasik M, Bahary JP, Curran WJ, Urtasun RC, et al. Single-arm, open-label phase II study of intravenously administered tirapazamine and radiation therapy for glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2000;18:1254–9.
- [16] Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:123–36.
- [17] Dusenbery KE, McGuire WA, Holt PJ, Carson LF, Fowler JM, Twigg LB, et al. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1079–84.
- [18] Eschwege F, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Brisgand D, Guerra M, Malaise EP, et al. Results of a European randomized trial of etanidazole combined with radiotherapy in head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:275–81.
- [19] Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527–39.
- [20] Forsythe JA, Jiang BH, Iver NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription hypoxia inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996;16:4604–13.
- [21] Graeber T, 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.
- [22] Grau C, Prakash Agarwal J, Jabeen K, Rab Khan A, Abeyakoon S, Hadjieva T, et al. Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. *Radiother Oncol* 2003;67:17–26.
- [23] Gray LH, Conger AD, Ebert M, Horsnsey S, Scott OCA. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26:638–48.
- [24] Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528–36.
- [25] Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1994.
- [26] Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors and decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy. *Oncologist* 2004;9:31–40.
- [27] Hasan NM, Adams GE, Joiner MC, Marschall JF, Hart IR. Hypoxia facilitates tumour cell detachment by reducing expression of surface adhesion molecules and adhesion to extracellular matrices without loss of cell viability. *Br J Cancer* 1998;77:1799–805.
- [28] Hejmadi MV, McKeown SR, Friery OP, McIntyre IA, Patterson LH, Hirst DG. DNA damage following combination of radiation with the bioreductive drug AQ4N: possible selective toxicity tooxic and hypoxic tumour cells. *Br J Cancer* 1996;73:499–505.
- [29] Hill SA, Collingridge DR, Vojnovic B, Chaplin DJ. Tumour radiosensitization by high-oxygen-content gases: influence of the carbon dioxide content of the inspired gas on PO<sub>2</sub>, microcirculatory function and radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:943–51.
- [30] Honess DJ, Dennis IF, Bleehen NM. Pentoxifylline: its pharmacokinetics and ability to improve tumour perfusion and radiosensitivity in mice. *Radiother Oncol* 1993;28:208–18.
- [31] Jordan BF, Gregoire V, Demeure RJ, Sonveaux P, Feron O, O'Hara J, et al. Insulin increases the sensitivity of tumors to irradiation: involvement of an increase in tumor oxygenation mediated by a nitric oxide-dependent decrease of the tumor cells oxygen consumption. *Cancer Res* 2002;62:3555–61.
- [32] Kaanders JH, Bussink J, van der Kogel AJ. ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy. *Lancet Oncol* 2002;3:728–37.
- [33] Kavanagh BD, Khandelwal SR, Schmidt-Ullrich RK, Roberts JD, Shaw EG, Pearlman AD, et al. A phase I study of RSR13, a radiation-enhancing hemoglobin modifier: tolerance of repeated intravenous doses and correlation of pharmacokinetics with pharmacodynamics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1133–9.
- [34] Kelleher DK, Thews O, Vaupel P. Regional perfusion and oxygenation of tumors upon methylxanthine derivative administration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:861–4.

- [35] Kleinberg L, Grossman SA, Carson K, Lesser G, O'Neill A, Pearlman J, et al. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with RSR13 and radiotherapy: results of a phase II new approaches to brain tumor therapy CNS consortium safety and efficacy study. *J Clin Oncol* 2002;20:3149–55.
- [36] Koong AC, Denko NC, Hudson KM, Schindler C, Swiersz L, Koch C, et al. Candidate genes for the hypoxic tumor phenotype. *Cancer Res* 2000;60:883–7.
- [37] Koukourakis MI, Bentzen SM, Giatromanolaki A, Wilson GD, Daley FM, Saunders MI, et al. Endogenous markers of two separate hypoxia response pathways (hypoxia inducible factor 2 alpha and carbonic anhydrase 9) are associated with radiotherapy failure in head and neck cancer patients recruited in the CHART randomized trial. *J Clin Oncol* 2006;24:727–35.
- [38] Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist* 2000;5:13–8.
- [39] Lartigau E, Denis F. Comment on the article by M. Henke: "Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double blind, placebo controlled trial" or how a cytokine remains a cytokine. *Cancer Radiother* 2004;8:131–3.
- [40] Lartigau E, Le Ridant AM, Lambin P, Weeger P, Martin L, Sigal R, et al. Oxygenation of head and neck tumors. *Cancer* 1993;71:2319–25.
- [41] Lartigau E, Randrianarivelo H, Avril MF, Margulis A, Spatz A, Eschwège F, et al. Intratumoral oxygen tension in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1997;7:400–6.
- [42] Le QT, McCoy J, Williamson S, Ryu J, Gaspar LE, Edelman MJ, et al., Southwest oncology group. Phase I study of tirapazamine plus cisplatin/etoposide and concurrent thoracic radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer (S0004): a Southwest Oncology group study. *Clin Cancer Res* 2004;10:5418–24.
- [43] Le QT, Taira A, Budenz S, Jo Dorie M, Goffinet DR, Fee WE, et al. Mature results from a randomized Phase II trial of cisplatin plus 5-fluorouracil and radiotherapy with or without tirapazamine in patients with resectable Stage IV head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 2006;106:194–9.
- [44] Lunt SJ, Telfer BA, Fitzmaurice RJ, Stratford IJ, Williams KJ. Tirapazamine administered as a neoadjuvant to radiotherapy reduces metastatic dissemination. *Clin Cancer Res* 2005;11:4212–6.
- [45] Magda D, Lepp C, Gerasimchuk N, Lee I, Sessler JL, Lin A, et al. Redox cycling by motexafin gadolinium enhances cellular response to ionizing radiation by forming reactive oxygen species. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1025–36.
- [46] Marchal C, Ranged L, Brunaud C. Impact de l'anémie sur les traitements des cancers du col utérin. *Cancer Radiother* 2005;9(2):87–95.
- [47] Mattern J, Kallinowski F, Herfarth C, Volm M. Association of resistance-related protein expression with poor vascularization and low levels of oxygen in human rectal cancer. *Int J Cancer* 1996;67:20–3.
- [48] Maxwell P, Dachs GU, Gleadle J. Hypoxia inducible factor 1 modulates gene expression in solid tumours and influences both angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8104–9.
- [49] Mayer R, Hamilton-Farrell MR, van der Kleij AJ, Schmutz J, Granstrom G, Sicko Z, et al. Hyperbaric oxygen and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:113–23.
- [50] Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22:157–65.
- [51] Moeller BJ, Dewhirst MW. HIF-1 and tumour radiosensitivity. *Br J Cancer* 2006;95:1–5.
- [52] Movsas B, Chapman JD, Greenberg RE, Hanlon AL, Horwitz EM, Pinover WH, et al. Increasing levels of hypoxia in prostate carcinoma correlate significantly with increasing clinical stage and patient age: an Eppendorf pO(2) study. *Cancer* 2000;89:2018–24.
- [53] Nakano T, Suzuki Y, Ohno T, Kato S, Suzuki M, Morita S, et al. Carbon beam therapy overcomes the radiation resistance of uterine cervical cancer originating from hypoxia. *Clin Cancer Res* 2006;12:2185–90.
- [54] Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 2005;77:18–24.
- [55] Nordmark M, Lancaster J, Aquino-Parsons C, Chou SC, Gebiski V, West C, et al. The prognostic value of pimonidazole and tumour pO2 in human cervix carcinomas after radiation therapy: a prospective international multi-center study. *Radiother Oncol* 2006;80:123–31.
- [56] Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996;41:31–9.
- [57] Overgaard J, Eriksen JG, Nordmark M, Alsner J, Horsman MR, Danish Head, Neck Cancer Study group. Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:757–64.
- [58] Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol* 1998;46:135–46.
- [59] Overgaard J. Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors. *Oncol Res* 1994;6:509–18.
- [60] Overgaard J. Sensitization of hypoxic tumour cells—clinical experience. *Int J Radiat Biol* 1989;56:801–11.
- [61] Patterson LH, McKeown SR, Ruparella K, Double JA, Bibby MC, Cole S, et al. Enhancement of chemotherapy and radiotherapy of murine tumours by AQ4N, a bioreductively activated anti-tumour agent. *Br J Cancer* 2000;82:1984–90.
- [62] Patterson LH. Rationale for the use of aliphatic N-oxides of cytotoxic anthraquinones as prodrug DNA binding agents: a new class of bioreductive agent. *Cancer Metastasis Rev* 1993;12:119–34.
- [63] Raleigh J, Dewhirst M, Thrall D. Measuring tumor hypoxia. *Semin Radiat Oncol* 1996;46:229–37.
- [64] Ramanathan RK, Fakhri M, Mani S, Deutsch M, Perez RP, Ritter MA, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the novel redox-active agent, motexafin gadolinium, with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreatic or biliary cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:465–74.
- [65] Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, Fitzsimmons SA, Workman P. Direct measurement of pO(2) distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:427–31.
- [66] Rewari AN, Haffty BG, Wilson LD, Son YH, Joe JK, Ross DA, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. *Cancer J* 2006;12:123–9.
- [67] Riese NE, Buswell L, Noll L, Pajak TF, Stetz J, Lee DJ, et al. Pharmacokinetic monitoring and dose modification of etanidazole in the RTOG 85-27 phase III head and neck trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:855–8.
- [68] Rischin D, Peters L, Fisher R, Macann A, Denham J, Poulsen M, et al. Tirapazamine, Cisplatin, and Radiation versus Fluorouracil, Cisplatin, and Radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J Clin Oncol* 2005;23:79–87.
- [69] Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aguilar Y, et al. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000;90:206–23.
- [70] Rockwell S. Use of hypoxia-directed drugs in the therapy of solid tumors. *Semin Oncol* 1992;19:29–40.
- [71] Rosenberg A, Knox S. Radiation sensitization with redox modulators: a promising approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:343–54.
- [72] Rosenthal DI, Becerra CR, Toto RD, Carbone DP, Frenkel EP. Reversible renal toxicity resulting from high single doses of the new radiosensitizer gadolinium texaphyrin. *Am J Clin Oncol* 2000;23:593–8.
- [73] Shaw E, Scott C, Suh J, Kadish S, Stea B, Hackman J, et al. RSR13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Brain Metastases Database. *J Clin Oncol* 2003;21:2364–71.
- [74] Shepherd F, Koschel G, von Pawel J, et al. Comparison of Tirazone (tirapazamine) and cisplatin vs. etoposide and cisplatin in advanced non-small

- cell lung cancer (NSCLC): final results of the international phase III CATA-PULT II Trial. *Lung Cancer* 2000;29:S28.
- [75] Shibamoto Y, Kubota T, Kishii K, Tsujitani M. Radiosensitivity of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo, and the effect of a new hypoxic cell sensitizer, doranidazole. *Radiother Oncol* 2000;56:265–70.
- [76] Song CW, Shakil A, Osborn JL, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 1996;12:367–73.
- [77] Stea B, Shaw E, Pinter T, Hackman J, Craig M, May J, et al. Efaproxiral red blood cell concentration predicts efficacy in patients with brain metastases. *Br J Cancer* 2006;94:1777–84.
- [78] Suh JH, Stea B, Nabid A, Kresl JJ, Fortin A, Mercier JP, et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:106–14.
- [79] Sunamura M, Karasawa K, Okamoto A, Ogata Y, Nemoto K, Hosotani R, et al., PR-350 study group. Phase III trial of radiosensitizer PR-350 combined with intraoperative radiotherapy for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28:330–4.
- [80] Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L, Chen L, Roach 3rd M, Wara W, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998;77:1996–2002.
- [81] Tannock IF. The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumour. *Br J Cancer* 1968;22:258–73.
- [82] Teicher BA. Physiologic mechanisms of therapeutic resistance. Blood flow and hypoxia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:475–506.
- [83] Thomlinson RH, Gray LH. The histologic structure of some human lung cancers and possible implications for Radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539.
- [84] Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:25–36.
- [85] Vaupel P, Briest S, Hoekel M. Hypoxia in breast cancer: pathogenesis, characterization and biological/therapeutic implications. *Wien Med Wochenschr* 2002;152:334–42.
- [86] Vaupel P, Thews O, Hoekel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 2001;18:243–59.
- [87] Vaupel P. Blood flow and oxygenation status of head and neck carcinomas. *Adv Exp Med Biol* 1997;428:89–95.
- [88] Vernimmen F, Verheye-Dua F, du Toit H, Bohm L. Effect of pentoxifylline on radiation damage and tumor growth. *Strahlenther Onkol* 1994;170:595–601.
- [89] von Pawel J, von Roemeling R, Gatzemeier U, Boyer M, Elisson LO, Clark P, et al. Tirapazamine plus cisplatin versus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a report of the international CATAPULT I study group. Cisplatin and tirapazamine in subjects with advanced previously-untreated non-small-cell lung tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:1351–9.
- [90] Wahr JA, Gerber M, Venitz J, Baliga N. Allosteric modification of oxygen delivery by hemoglobin. *Anesth Analg* 2001;92:615–20.
- [91] Williamson SK, Crowley JJ, Lara Jr PN, et al. S0003: paclitaxel/carboplatin (PC) v PC-tirapazamine (PCT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A phase III Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:622.
- [92] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:487–97.
- [93] Yahiro T, Masui S, Kubota N, Yamada K, Kobayashi A, Kishii K. Effects of hypoxic cell radiosensitizer doranidazole (PR-350) on the radioresponse of murine and human tumor cells in vitro and in vivo. *J Radiat Res* 2005;46:363–72.
- [94] Yeo EJ, Chun YS, Park JW. New anticancer strategies targeting HIF-1. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1061–9.
- [95] Zeman EM, Brown JM, Lemmon MJ, Hirst VK, Lee WW. SR-4233: a new bioreductive agent with high selective toxicity for hypoxic mammalian cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1239–42.
- [96] Zywietz F, Bohm L, Sagowski C, Kehrl W. Pentoxifylline enhances tumor oxygenation and radiosensitivity in rat rhabdomyosarcomas during continuous hyperfractionated irradiation. *Strahlenther Onkol* 2004;180:306–14.