

# Les effets de la radiothérapie sur le système lymphatique

## RÉSUMÉ | SUMMARY

Le principe de la radiothérapie est l'utilisation des rayonnements ionisants à visée thérapeutique, dont l'objectif va être de délivrer le maximum de dose à la tumeur tout en épargnant les tissus sains à proximité.

Les effets des radiations ionisantes sur le système lymphatique vont être assimilés aux principaux effets obtenus sur l'endothélium vasculaire à savoir la mort cellulaire radio-induite, l'activation du système de coagulation, l'activation endothéliale, et la sécrétion de cytokines ou de facteurs de croissance.

En ce qui concerne les dommages radio-induits tardifs, ils sont expliqués par l'apparition d'une fibrose radio-induite périlymphatique responsable d'une déficience du drainage lymphatique aboutissant à l'apparition d'un lymphoedème. Pour exemple, l'irradiation du creux axillaire en cas de néoplasie mammaire reste un facteur de risque indépendant de lymphoedème du membre supérieur.

*Radiotherapy uses high energy ionizing radiation to treat patients where the aim is to deliver the highest possible dose to the tumor whilst sparing surrounding tissues.*

*The effects of ionizing radiation on the lymphatic system are largely based on the effects obtained from vascular endothelium such as radiation-induced cell death, activation of the coagulation system, endothelial activation and the secretion of cytokines or growth factor.*

*Late onset secondary effects from radiation include the appearance of radiation induced fibrosis surrounding the lymphatic system which is responsible for deficiencies in lymphatic drainage thus leading to lymphedema. For example, axillary radiation for breast cancer is an independent risk factor for upper limb lymphedema.*

**Antoine ARNAUD<sup>1</sup>**

**Jean-Claude FERRANDEZ<sup>2</sup>**

**Delphine RAOUX<sup>3</sup>**

**Gaëtan De RAUGLAUDRE<sup>1</sup>**

**Alice MEGE<sup>1</sup>**

**Daniel SERIN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Département de radiothérapie  
Institut Sainte-Catherine  
Avignon (84)

<sup>2</sup> Consultation de lymphologie  
Institut Sainte-Catherine  
Avignon

<sup>3</sup> Cabinet d'anatomopathologie  
MEDIPATH  
Toulon (83)

Les auteurs déclarent ne pas avoir un intérêt avec un organisme privé industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté

## MOTS CLÉS | KEYWORDS

► Effets précoces/tardifs ► Fibrose périvasculaire radio-induite  
► Lymphoedème ► Radiothérapie

► Early/late adverse effects ► Radiotherapy induced perivascular fibrosis ► Lymphedema ► Radiotherapy

La radiothérapie est impliquée dans le traitement d'environ 60 % des patients atteints de cancer. Elle peut être utilisée à visée curative ou palliative, de façon exclusive ou en association avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie.

Le principe de la radiothérapie est l'utilisation des rayonnements ionisants à visée thérapeutique, dont l'objectif va être de délivrer le maximum de dose à la tumeur tout en épargnant les tissus sains à proximité.

Le principal résultat attendu est d'assurer le contrôle local ou locorégional du processus tumoral mais souvent associé à des effets secondaires aigus et/ou tardifs du fait de l'irradiation concomitante des organes à risques proches. Le médecin radiothérapeute devra tenir compte de cette balance bénéfique/risque avant chaque mise en route de radiothérapie.

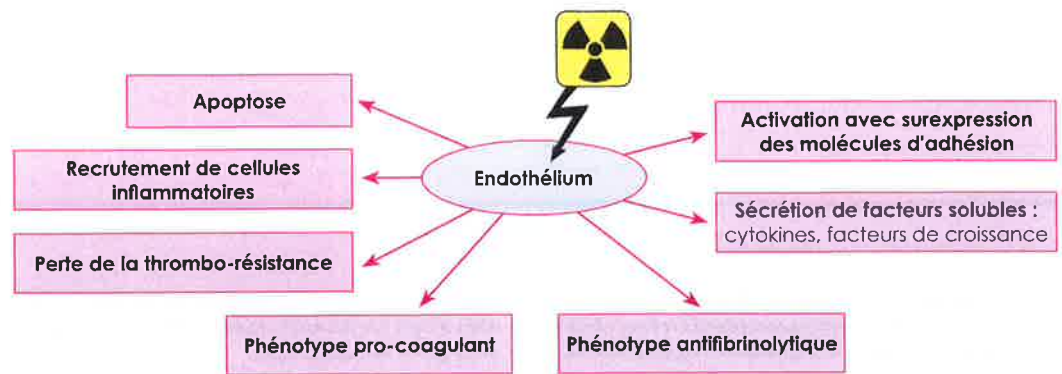
En Europe, on estime environ 1,5 millions de patients traités chaque année par radiothérapie, la plupart vont développer des effets aigus et 5 à 10 % présenteront des complications tardives.

Dans le présent article, sera réalisé en premier lieu un rappel général sur les effets des radiations ionisantes sur les tissus sains, puis en second une analyse spécifique des effets sur le système lymphatique.

## RAPPEL : effets de la radiothérapie sur les tissus sains

L'irradiation est responsable de morts cellulaires qui vont avoir des conséquences directes sur les tissus sains et/ou organes dits à risque, correspondants aux effets secondaires [1, 2].

On définit les effets « déterministes », les plus fréquents, caractérisés par l'existence d'un seuil de dose (au dessous de ce seuil, rien n'est observé) et leur sévérité augmentant avec la dose reçue. Ils s'opposent aux effets « probabilistes » caractérisés par l'absence de dose seuil, donc imprévisibles, correspondant principalement aux effets carcinogènes (carcinome radio-induit), effets que nous n'étudierons pas dans cet exposé.



► Figure 1

Principaux effets des radiations ionisantes sur l'endothélium vasculaire  
D'après Milliat *et al.* [5]

Par ailleurs, il est important de différencier les effets précoces et tardifs.

Les effets aigus surviennent dans les 6 premiers mois qui suivent l'irradiation et sont réversibles. À l'inverse des effets tardifs apparaissent après le premier semestre post-radiothérapie, souvent irréversibles, et correspondent sur le plan physiopathologique à un phénomène de fibrose radio-induite. Plus que les réactions précoces, ce sont les effets tardifs qui constituent le facteur limitant de la radiothérapie.

Enfin, les paramètres qui déterminent le plus les effets (anti-tumoraux et secondaires) des radiations ionisantes sont le volume irradié, l'étalement (durée totale du traitement), le fractionnement (nombre de fractions) et la dose totale [3]. Ces critères seront prédéfinis par l'oncologue radiothérapeute afin de tenir compte de l'équilibre bénéfique/risque avant chaque mise en route de radiothérapie.

## EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LE SYSTÈME LYMPHATIQUE

### ■ Histopathologie

Le système lymphatique correspond à un réseau, à sens unique, de vaisseaux lymphatiques, naissant dans les différents tissus du corps pour rejoindre les ganglions, permettant la circulation et le nettoyage de la lymphe et, dans une certaine mesure, la clairance de particules insolubles [4]. Ces vais-

seaux lymphatiques se développent à partir de cellules endothéliales.

Les effets des radiations ionisantes sur ce système lymphatique vont être assimilés aux principaux effets obtenus sur l'endothélium vasculaire, à savoir la mort cellulaire radio-induite, l'activation du système de coagulation, l'activation endothéliale, et la sécrétion de cytokines ou de facteurs de croissance (fig. 1) [5].

### ■ La mort cellulaire radio-induite

Les cellules endothéliales sont considérées comme radiosensibles ce qui explique cette mort cellulaire après irradiation, intervenant sous deux formes : « mort mitotique » (survenant au moment de la mitose) et « mort apoptique » (en dehors de toute mitose) [6]. Cette mort cellulaire contribue à l'initiation et à la progression des dommages radio-induits.

### ■ L'activation du système de coagulation

Il s'agit d'un processus physiologique stimulé après irradiation correspondant à une perte de la thrombo-résistance endothéliale [5]. Ceci est en relation avec une sécrétion accrue de thrombine ayant une double action :

- « procoagulant » : à terme, ceci va être responsable d'occlusions thrombotiques capillaires et d'athérosclérose accélérée ;
- augmentation de la synthèse de matrice extracellulaire (activation des fibroblastes) qui va conduire progressivement à l'apparition d'une fibrose périvasculaire [5].

### ■ L'activation endothéliale

L'activation de l'endothélium vasculaire après irradiation se traduit par une augmentation de l'expression des protéines d'adhésion, qui participent au recrutement des cellules circulantes, responsables de l'inflammation radio-induite des tissus.

### ■ La sécrétion de cytokines ou de facteurs de croissance

Après irradiation, l'intima des vaisseaux va sécréter des facteurs de croissance dérivés des plaquettes, de type PDGF responsable d'une prolifération des cellules musculaires lisses à l'intérieur des capillaires de petit calibre, ce qui, à terme, participe au développement de la fibrose post-radique.

Le FGF sécrété après irradiation participerait à la prolifération anormale de cellules endothéliales, oblitérant la lumière des capillaires [7]. Le TGF-Béta activerait les gènes responsables de la production de collagène au niveau des fibroblastes périvasculaires, participant à la fibrose radio-induite [6].

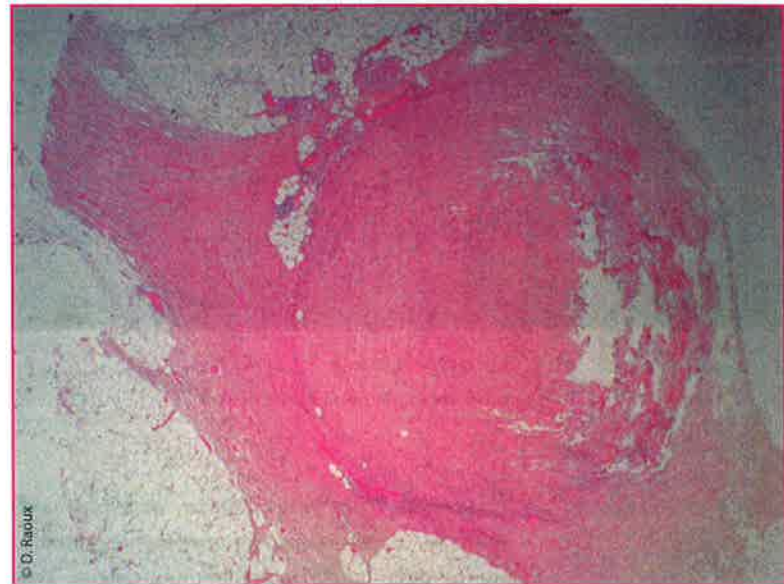
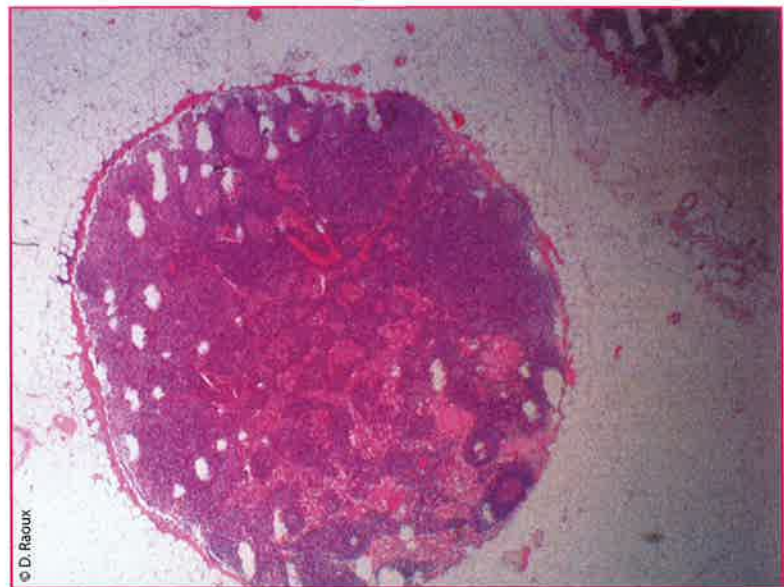
Pour conclure sur le versant histopathologique, les phases précoces des lésions radio-induites sur le système lymphatique se caractérisent par une réaction inflammatoire importante en relation avec l'altération aiguë de l'endothélium vasculaire.

En ce qui concerne les dommages radio-induits tardifs, ils sont expliqués par l'apparition d'une fibrose périvasculaire en relation avec une accumulation pathologique de matrice extra-cellulaire, et particulièrement de collagènes fibrillaires (fig. 2a et 2b).

### ■ Aspect clinique : lymphœdème

Nous prendrons comme exemple dans cet exposé le lymphœdème du membre supérieur dans le cadre de prise en charge thérapeutique de néoplasie mammaire (fig. 3, page suivante). Il s'agit d'un lymphœdème « secondaire » en relation avec des vaisseaux lymphatiques endommagés, obstrués et/ou des ganglions lymphatiques qui ont été enlevés responsables d'une déficience du drainage lymphatique sus-jacent par blocage mécanique.

Cette complication reste très souvent secondaire de l'association chirurgie (curage axillaire) et



► Figures 2a et 2b

Aspect histologique d'un tissu ganglionnaire normal (en haut), et aspect histologique d'un tissu ganglionnaire post-radiothérapie (en bas) : fibrose périvasculaire et capsulaire radio-induite

radiothérapie (des aires ganglionnaires axillaires principalement). Néanmoins, l'irradiation du creux axillaire est un facteur de risque indépendant de lymphœdème.

Dans l'étude de Coen *et al.* [8], il a été retrouvé, après un suivi de 39 mois chez des patientes traitées à un stade précoce, quel que soit le geste chirurgical ganglionnaire, un taux de lymphœdème tardif de 2 % en cas d'irradiation mammaire exclusive contre 9 % en cas de radiothérapie mammaire et ganglionnaire axillo-sus-claviculaire.



► Figure 3

Lymphoedème du membre supérieur

L'apparition d'un lymphoedème s'explique aisément par les différents phénomènes histopathologiques radio-induits précédemment décrits. Dans les suites immédiates du traitement du cancer du sein, l'œdème est essentiellement de surcharge, de type inflammatoire souvent réversible après quelques semaines [9].

Le véritable lymphoedème est tardif (en moyenne 12 mois après le traitement), en relation avec la fibrose radio-induite périlymphatique responsable d'une déficience du drainage lymphatique [9].

L'insuffisance veineuse peut être associée à l'insuffisance lymphatique : on parle de « lymphoedème mixte » souvent plus mal toléré au plan fonctionnel que les lymphoedèmes purs.

À l'heure actuelle, le lymphoedème après néoplasie mammaire est une complication peu fréquente du fait d'une meilleure connaissance des

facteurs de risque, d'une meilleure prise en charge préventive et curative (kinésithérapie), d'une amélioration des techniques de prélèvement ganglionnaire (technique du ganglion sentinelle) et d'une décroissance très significative des indications d'irradiation axillaire [10].

## CONCLUSION

En ce qui concerne les effets des radiations ionisantes sur le système lymphatique, les connaissances fondamentales décryptant les mécanismes moléculaires impliqués dans les lésions vasculaires radio-induites périlymphatiques, ne cessent de s'améliorer en vue d'une meilleure prise en charge thérapeutique des complications post-radiques.

De plus, apparaissent de nouvelles techniques d'irradiation de plus en plus sophistiquées à l'image de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, ayant un ciblage extrêmement précis sur le volume tumoral en épargnant au maximum les tissus sains.

L'oncologue radiothérapeute cherche sans cesse à obtenir le maximum de contrôle tumoral avec le minimum de complications tardives sur les organes à risque avoisinants à l'image du système lymphatique. ✕



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cosset JM. Side effects of ionizing radiation on healthy tissues and organs at risk. *Cancer Radiother* 2010 Jul;14(4-5):228-31.
- [2] Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4(9):529-36.
- [3] Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 2006;6(9):702-13.
- [4] Shields JD. Lymphatics: at the interface of immunity, tolerance, and tumor metastasis. *Microcirculation* 2011 Oct;18(7):517-31.
- [5] Milliat F, Francois A, Tamarat R, Benderitter M. Role of endothelium in radiation-induced normal tissue damages. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2008 Jun;57(3):139-48.
- [6] Girinsky T. Effects of ionizing radiation on the blood vessel wall. *J Mal Vasc* 2000 Dec;25(5):321-4.
- [7] Witte L, Fuks Z, Haimovitz-Friedman A, Vlodaysky I, Goodman DS, Eldor A. Effects of irradiation on the release of growth factors from cultured bovine, porcine, and human endothelial cells. *Cancer Res* 1989 Sep 15;49(18):5066-72.
- [8] Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, Assaad SI, Powell SN. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Apr 1;55(5):1209-15.
- [9] Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jan 17;93(2):96-111.
- [10] Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol* 2012 Oct 20;30(30):3726-33.