



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Mise au point

Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017 ?



Hypofractionated irradiation of prostate cancer: What is the radiobiological understanding in 2017?

J.-M. Cosset

GIE Charlebourg, groupe Amethyst, 65, avenue Foch, 92250 La Garenne-Colombes, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer de prostate
Radiothérapie
Hypofractionnement

R É S U M É

L'irradiation hypofractionnée du cancer prostatique s'est développée sur des données radiobiologiques de 1999 en calculant que le rapport alpha/bêta de ce cancer était très bas (1,2 à 1,5 Gy), suggérant que l'hypofractionnement serait susceptible d'améliorer les résultats, avec une meilleure efficacité anti-tumorale et sans augmentation de la toxicité par rapport aux schémas classiques. Dans la foulée, deux types d'hypofractionnement ont été proposés : des schémas d'hypofractionnement « modérés » avec des séances de 2,5 à 4 Gy et des schémas d'hypofractionnement « extrêmes », en techniques stéréotaxiques, avec des séances de 7 à 10 Gy. Pour les hypofractionnements modérés, il paraissait licite d'utiliser le modèle linéaire quadratique pour calculer les équivalences de dose. En revanche, les essais disponibles, s'ils ont souvent montré une « non-infériorité » des schémas hypofractionnés, n'ont pas montré d'avantage évident, même quand les doses équivalentes calculées étaient très supérieures à celles données dans les bras « conventionnels ». Cela pourrait suggérer soit que le rapport alpha/bêta du cancer prostatique n'est pas aussi bas qu'indiqué précédemment, soit que d'autres paramètres radiobiologiques allant dans un sens négatif ont pu annihiler le bénéfice attendu. Pour l'hypofractionnement « extrême », outre les réserves exprimées dans l'utilisation du modèle linéaire quadratique pour les très fortes doses, il persiste de nombreuses inconnues radiobiologiques. La durée totale de l'irradiation, très réduite dans ce cas de figure, peut constituer un élément soit positif (meilleure efficacité anti-tumorale) soit négatif (déficit de réoxygénation). Une durée de séance supérieure à 20–30 minutes peut permettre la réparation de lésions subléthales et réduire l'efficacité. Enfin, l'impact des très fortes doses par fraction sur le microenvironnement ou sur l'immunité est diversement apprécié. Les protocoles actuels d'hypofractionnement extrêmes paraissent montrer des résultats à court-moyen terme encourageants, mais, en l'attente d'essais randomisés, ils doivent intéresser des volumes réduits, avec des techniques stéréotaxiques sans faille et probablement une sélection précise des patients.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:

Prostate cancer
Radiotherapy
Hypofractionation

For prostate cancer, hypofractionation has been based since 1999 on radiobiological data, which calculated a very low alpha/beta ratio (1.2 to 1.5 Gy). This suggested that a better local control could be obtained, without any toxicity increase. Consequently, two types of hypofractionated schemes were proposed: “moderate” hypofractionation, with fractions of 2.5 to 4 Gy, and “extreme” hypofractionation, utilizing stereotactic techniques, with fractions of 7 to 10 Gy. For moderate hypofractionation, the linear-quadratic (LQ) model has been used to calculate the equivalent doses of the new protocols. The available trials have often shown a “non-inferiority”, but no advantage, while the equivalent doses calculated for the hypofractionated arms were sometimes very superior to the doses of the conventional arms. This finding could suggest either an alpha/beta ratio lower than previously calculated, or a negative impact of

Adresse e-mail : jean-marc.cosset@amethyst-radiotherapy.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017.06.006>

1278-3218/© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

other radiobiological parameters, which had not been taken into account. For “extreme” hypofractionation, the use of the LQ model is discussed for high dose fractions. Moreover, a number of radiobiological questions are still pending. The reduced overall irradiation time could be either a positive point (better local control) or a negative one (reduced reoxygenation). The prolonged duration of the fractions could lead to a decrease of efficacy (because allowing for reparation of sublethal lesions). Finally, the impact of the large fractions on the microenvironment and/or immunity remains discussed. The reported series appear to show encouraging short to mid-term results, but the results of randomized trials are still awaited. Today, it seems reasonable to only propose those extreme hypofractionated schemes to well-selected patients, treating small volumes with high-level stereotactic techniques.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Comme rappelé dans un article de 2013 de l’auteur de ces lignes, l’hypofractionnement n’est pas une idée neuve en radiothérapie [1]. L’utilisation de doses par séances supérieures aux 1,8–2 Gy de l’irradiation classique a été proposée à plusieurs reprises au cours de l’histoire de notre spécialité.

Cet hypofractionnement s’est parfois basé dans le passé sur des données radiobiologiques qui se sont révélées ensuite erronées (citons principalement la « *nominal single dose* » [NSD] de sinistre mémoire [1]). L’hypofractionnement put aussi, plus récemment, se baser sur la nécessité pratique de réduire le nombre de séances, et cela pour deux raisons principales :

- la surcharge des services de radiothérapie et des délais d’attente difficilement acceptables – comme cela a été le cas en France au début des années 1970 dans certains centres ;
- l’éloignement géographique des unités de radiothérapie disponibles.

Ce n’est sûrement pas un hasard si nombre de protocoles hypofractionnés ont été proposés depuis trois décennies par nos collègues canadiens ou australiens, confrontés aux distances considérables que devaient parcourir leurs patients pour venir se faire traiter quotidiennement.

Pour le cancer prostatique, les propositions d’hypofractionnement furent relancées en 1999 sur de nouvelles données purement radiobiologiques. À cette date, Duchesne et Peters ont fait remarquer que le cancer prostatique, du fait de sa prolifération lente, voire très lente, semblait davantage s’assimiler aux tissus responsables des complications tardives qu’à ceux responsables des complications précoces, et pourrait donc présenter un rapport alpha/bêta bas [2]. Cela opposerait le cancer de prostate à la plupart des autres tumeurs, pour lesquelles ce rapport se situe presque constamment dans la gamme de 10 à 20 Gy (avec une seule exception connue à l’époque ; le mélanome malin, pour lequel des rapports alpha/bêta très bas avaient été signalés très tôt dans quelques lignées tumorales).

Dans la foulée, Brenner et Hall, se basant sur l’égalité (qui peut être discutée) des résultats obtenus par 60 à 85 Gy en irradiation externe et 100 à 160 Gy en curiethérapie de bas débit de dose, ont calculé un rapport alpha/bêta de 1,5 Gy (avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,8 à 2,2 Gy) pour le cancer prostatique, une valeur plus basse que celle couramment admise pour les tissus sains responsables des complications tardives ! [3].

Certains radiobiologistes y ont vu un artefact de calcul [4], mais toute une série de travaux ultérieurs semblent venir confirmer, à quelques variations près, les résultats de Brenner et Hall [5–12].

Si l’on accepte les valeurs très basses du rapport alpha/bêta de ces études (généralement entre 1,2 et 1,5 Gy), les conséquences sont loin d’être triviales. En effet, un rapport alpha/bêta

du cancer de la prostate inférieur à celui des tissus responsables des complications tardives impliquerait un effet bénéfique de l’hypofractionnement. Sur ces données, Fowler et al. ont proposé dès 2003 des schémas possibles d’hypofractionnement, et ils ont calculé par exemple qu’un schéma à 60 Gy avec 20 séances de 3 Gy amènerait un gain thérapeutique de 7 %, par rapport à un schéma classique [13]. Confortés par ces données, plusieurs équipes ont alors adopté des schémas plus ou moins hypofractionnés [12–19].

2. Quel rapport alpha/bêta pour le cancer prostatique en 2017 ?

Il y a encore quelques années, cette question aurait paru presque indécente. Les études rapportées plus haut semblaient avoir établi comme un dogme intangible la valeur très basse (1,2 à 1,5 Gy) du rapport alpha/bêta du cancer prostatique [5–12]. Un nombre impressionnant d’essais thérapeutiques, randomisés ou non, étaient en cours ou démarraient, et quasiment tous ces essais se basaient sur des calculs d’équivalence utilisant une valeur très basse du rapport alpha/bêta, le plus souvent 1,5 Gy.

En revanche, deux séries de données semblaient montrer que les choses n’étaient peut-être pas si simples. D’abord, certains calculs du rapport alpha/bêta à partir de séries cliniques donnaient des valeurs supérieures à celle du « dogme ». Ensuite, comme indiqué plus haut, on attendait des essais d’hypofractionnement un avantage en termes de contrôle tumoral, avantage qui s’exprimerait soit sur la survie sans récurrence, soit sur la survie globale, et cela avec une toxicité équivalente. Il faut bien constater, voir plus bas, que cet avantage n’est pas vraiment au rendez-vous en 2017.

Certaines de ces données discordantes avaient déjà été rapportées dans notre article de 2013 [1] ; nous les rappellerons brièvement.

Il convient d’abord de préciser que les valeurs du rapport alpha/bêta sont, dans presque tous les cas de figure, assorties de très larges intervalles de confiance (par exemple, dans l’étude de Williams et al. [20], pour un rapport alpha/bêta de 3,7 Gy, l’intervalle de confiance 95 % s’étalait de 1,1 Gy à ... l’infini).

Ensuite, certains auteurs tirent de leur expérience des valeurs du rapport alpha/bêta plus élevées que le « dogme » : 3,1 à 3,9 Gy pour Kal et Van Gellekom [21], 8,5 Gy pour les cellules bien oxygénées et 15,5 Gy pour les cellules hypoxiques pour Nahum et al. [22], 40 Gy (!) pour Orton [23] pour les cellules hypoxiques, 8,3 Gy pour Valdagni et al. [24], 3,7 Gy pour Williams et al. [20], déjà cité, et un rapport alpha/bêta supérieur à 2,5 Gy pour Nickers et al. [25].

L’étude de l’essai rapporté en 2013 par Pollack et al. est particulièrement instructive [26]. En fait, Pollack et al. avaient rapporté (dans un abstract de l’American Society of Clinical Oncology [ASCO], l’American Society for Radiation Oncology [ASTRO] et de la Society of Urologic Oncology [SUO] de 2009, jamais publié par la suite) un calcul du rapport alpha/bêta de 6,5 Gy à partir des données préliminaires de cet essai. Curieusement, ce calcul n’a pas été repris dans

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5525758>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5525758>

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