



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Association d'une chimiothérapie ou d'un traitement ciblé à une irradiation stéréotaxique : état des lieux et recommandations préliminaires



Combination of stereotactic irradiation and chemotherapy or targeted therapies: State of the art and preliminary recommendations

J. Thariat^{a,b}, Y. Kirova^c, G. Milano^b, F. Mornex^{d,*,e}

^a Département d'oncologie-radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^b Département d'oncopharmacologie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^c Département d'oncologie-radiothérapie, institut Curie, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

^d Service d'oncologie-radiothérapie, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 65, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

^e EMR 3738, université Claude-Bernard – Lyon-1, domaine Rockefeller, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 12 mai 2014

Accepté le 15 mai 2014

Mots clés :

Radiochimiothérapie
Irradiation stéréotaxique
Radiochirurgie
Association
Concomitant
Thérapie ciblée
Chimiothérapie

RÉSUMÉ

Les stratégies d'association des traitements systémiques et par irradiation font l'objet de recommandations pour la radiothérapie classique et les chimiothérapies les plus usuelles ; ils permettent de définir les meilleurs séquences et schémas d'adaptation de dose ou de contre-indiquer certaines associations concomitantes en raison de toxicités excessives. Des traitements séquentiels utilisant une fenêtre thérapeutique (dont la durée est déterminée en fonction de la demi-vie plasmatique et d'autres données pharmacocinétiques) entre les deux modalités peuvent être d'implémentation plus aisée d'un point de vue logistique et pour la prévention d'une toxicité éventuelle. L'expansion rapide de la radiothérapie stéréotaxique (hypofractionnée) pose de plus en plus souvent la question de la faisabilité d'une association avec des traitements systémiques. Les schémas condensés de radiothérapie stéréotaxique en une journée à deux semaines offrent un avantage théorique par rapport à des schémas plus longs car ils permettent de limiter l'interruption du traitement systémique. S'il est admis que les pré-requis de la radiothérapie stéréotaxique sont de faibles volumes irradiés et que les gradients de dose sont abrupts, permettant de minimiser l'irradiation des tissus sains, cette irradiation des tissus sains doit cependant être prise en considération (couronne de tissu irradié à fortes doses, et faibles doses dans de larges volumes). La radiothérapie stéréotaxique a de plus des effets vasculaires qui sont encore assez mal appréhendés, en plus des autres mécanismes de mort cellulaire radio-induite. Le risque de toxicité avec l'association à une chimiothérapie ou thérapie ciblée doit donc être mis en balance avec le risque de progression du cancer dû à l'interruption temporaire du traitement systémique. À ce jour, il n'existe que quelques phases II d'association de la radiothérapie stéréotaxique et de cetuximab en cancérologie ORL qui permettent d'affirmer la faisabilité de l'association en routine. Toute association médicamenteuse avec la radiothérapie stéréotaxique (hypofractionnée) nécessite la réalisation d'une pause d'une durée de cinq demi-vies entre les deux modalités en routine, en l'absence de données. La réalisation d'essais prospectifs de phase I–II est une évidente nécessité.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

The clinical management of systemic treatments and irradiation has long been studied for conventional irradiation. Yet, many associations are of difficult management and some drugs are contra-indicated in the concomitant setting owing to excessive toxicities. Sequential regimens using a therapeutic window of variable duration (based on drug half-life and tissue wash out) between each modality may be preferred

Keywords:

Chemoradiation
Stereotactic irradiation
Radiosurgery

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francoise.mornex@chu-lyon.fr (F. Mornex).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.05.007>

1278–3218/© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Combinaison
Concomitant
Targeted therapy
Chemotherapy

for easier logistics and to avoid toxicities. The use of intra- and extracranial stereotactic ablative radiation therapy (hypofractionated) is expanding rapidly. Yet, little is known regarding associations between stereotactic ablative radiation therapy and systemic treatments. The short stereotactic ablative radiation therapy course in one day to two weeks offers a theoretical advantage compared to longer conventional irradiation with respect to shorter discontinuation of therapy. This may be of particular interest in situations where cancer is addicted to systemic treatment. While it is believed that stereotactic ablative radiation therapy might be safer because of limited irradiation volumes and steep gradients sparing most organs at risk, it should be noted that irradiation of normal tissues cannot be considered null; that stereotactic ablative radiation therapy has vascular effects in addition to other cell death radiation-induced mechanisms and cancer progression with discontinuation of systemic treatment is often reversible. To date, based on several phase II studies, combined stereotactic ablative radiation therapy and cetuximab can be recommended in head and neck tumours. Other stereotactic ablative radiation therapy-based combinations require prospective phase I–II studies and sufficient therapeutic window (in the order of at least 5 half-lives) between the systemic and local modalities must be left in routine practice.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

L'objectif de cette synthèse est d'évaluer le niveau de preuve actuel en faveur d'associations entre des traitements systémiques et une irradiation stéréotaxique. Nous rappelons également ci-dessous quelques notions et définitions, avant de proposer des recommandations préliminaires basées sur une analyse de la littérature.

Selon la définition du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM), une association entre traitement systémique et radiothérapie est séquentielle si les deux modalités thérapeutiques sont espacées de deux à quatre semaines [1]. L'objectif poursuivi est celui d'une additivité et d'une coopération spatiale, et ce schéma s'avère faisable en termes de logistique et de toxicités. L'association est alternée si des séquences de radiothérapie d'une semaine ou deux (soit 15 ou 20 Gy) sont insérées entre les cycles de chimiothérapie. Les avantages attendus sont d'éviter l'apparition de sous-populations résistantes au traitement systémique et de ne pas rallonger la durée totale de traitement; le schéma alterné est cependant tombé en relative désuétude car non étayé par un bénéfice clinique avéré. L'association concomitante d'un traitement systémique à une irradiation a généralement pour objectif d'additivité (effets cytotoxiques de chacun des armes thérapeutiques de façon indépendante et optimale) mais aussi de potentialisation (supra-additivité) de l'action antitumorale de la radiothérapie et d'augmenter le taux de contrôle local. L'association a aussi pour but de réaliser une coopération spatiale et de contrôler la diffusion métastatique. Le concept de modulation de la réponse à l'irradiation par des agents chimiques (radiopotentialisation) implique d'utiliser des mécanismes d'action complémentaires de ceux des radiations ionisantes dans le but de majorer de la façon la plus sélective possible, au niveau moléculaire, cellulaire et/ou tissulaire, l'effet antitumoral radio-induit. L'association peut cependant, par ses effets sur les tissus sains, augmenter l'incidence et la sévérité de la toxicité propre à l'irradiation [2]. Cette toxicité ne se limite pas à des effets aigus (généralement réversibles; en dehors d'exceptionnels effets tardifs consécutifs à des effets aigus très sévères dits *consequential effects*). Elle comprend aussi des effets tardifs généralement plus graves car rarement réversibles et obérant souvent la qualité de vie. S'y ajoutent des réactions de rappel dites *recall* s'exprimant comme des effets aigus réversibles mais survenant plusieurs semaines à plusieurs mois après l'irradiation. De tels effets *recall* sont notamment connus avec les taxanes, le vémurafénib, la gemcitabine, la doxorubicine et les anti-angiogéniques.

Certaines associations concomitantes ont été rapportées comme de maniement difficile en raison d'un fort pouvoir

radiopotentialisateur qui impose une excellente maîtrise des doses et schémas de fractionnement, ainsi que de la radio- et chimiosensibilité des organes à risque concernés dans la région irradiée. Ainsi, le méthotrexate et la gemcitabine, excellents radiosensibilisants, sont généralement proscrits en France en association concomitante de la radiothérapie. Une administration séquentielle avec respect d'un délai de quatre semaines est nécessaire entre gemcitabine et irradiation. Cependant, une réduction du délai à une semaine si une irradiation est nécessaire en réelle urgence est possible selon le résumé des caractéristiques du produit édité par l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette « urgence » pourrait être définie par une compression médullaire, un syndrome cave corticorésistant, une hémorragie et une métastase douloureuse non calmée par un traitement antalgique optimal. L'existence de ce délai et sa durée dépendent de la législation des pays et varient, notamment en Europe. Dans les pays où l'administration concomitante est autorisée, les doses sont le plus souvent diminuées en concomitant par rapport aux schémas systémiques exclusifs. Le cisplatine et les taxanes (docétaxel, paclitaxel) sont des radiopotentialisateurs usuels, utilisables en France en même temps que la radiothérapie. Une schématisation des situations possibles est présentée sur la Fig. 1.

Le maniement des médicaments en cas d'association à une irradiation nécessite en effet théoriquement de prendre en compte du temps de demi-vie plasmatique si des toxicités sont envisagées. La demi-vie est l'intervalle de temps au cours duquel la quantité de médicament (concentration plasmatique) est diminuée de moitié. Cette demi-vie est calculée ou estimée en se basant de façon simplifiée sur un modèle mono-compartmental. Il y a une élimination théorique de 95% de la substance de l'organisme au bout de cinq demi-vies. Si la demi-vie est pour un médicament, dans le contexte d'une association de radiochimiothérapie, une connaissance utile en pratique, d'autres paramètres pharmacocinétiques classiques, comme l'aire sous la courbe (AUC) pour le 5-fluorouracile, ont fait la preuve de leur utilité pour certains médicaments. L'existence d'une éventuelle toxicité tissu-spécifique associée doit être aussi prise en compte: pour le rein le cisplatine, pour le cœur les anthracyclines, pour la peau la bléomycine, pour l'intestin et le poumon le cyclophosphamide, car une irradiation sur le tissu sensible est alors à risque accru de toxicité. La diffusion et la clairance tissulaires (potentiellement incriminées dans la toxicité d'une association concomitante) et la pharmacodynamie (efficacité impliquée dans le phénomène de radiopotentialisation) du produit sont très peu décrites dans le contexte des associations. En pratique, les schémas d'association sont parfois réalisés de façon empirique. De plus, la plupart des données actuelles d'associations concerne des modalités d'irradiation conformationnelle en fractionnement classique

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2118001>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2118001>

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