



Mise au point

## Hypofractionnement en radiothérapie : le retour ?

### The come-back of hypofractionation?

Jean-Marc Cosset

*Département d'oncologie–radiothérapie, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France*

Disponible sur internet le 11 octobre 2005

#### Résumé

L'hypofractionnement (utilisation de doses par séance plus élevées qu'en étalement fractionnement dit « conventionnel ») n'est pas un concept neuf. Dès l'aube de la radiothérapie, il était proposé par les écoles allemandes et autrichiennes. Dans les années 1970, on le voit réapparaître, soutenu par les fausses hypothèses de la NSD (*nominal standard dose*). Les complications tardives qui en découlent le font à nouveau quasiment disparaître, à l'exception de quelques indications spécifiques (comme les irradiations palliatives). Récemment, on a assisté au retour de propositions d'hypofractionnement, en particulier pour le cancer du sein et celui de la prostate. Pour le cancer mammaire, il s'agit surtout de rechercher davantage de « commodité » pour le patient (et le médecin) en proposant des schémas plus courts et comportant moins de séances. Certains schémas d'hypofractionnements « modérés » ne paraissent pas dégrader le rapport efficacité/toxicité, mais ces éléments sont fortement discutés. Pour le cancer de la prostate, la situation est très différente ; ici, ce sont des raisons radiobiologiques qui sont mises en avant, avec toute une série d'articles suggérant une sensibilité au fractionnement plus élevée pour le cancer prostatique que pour les complications tardives (soit l'exact inverse du dogme classique). À partir de ces données, des schémas hypofractionnés ont été bâtis, proposés et même utilisés par certains groupes, avec ici encore des résultats qui paraissent équivalents à ceux obtenus avec les schémas classiques. Mais nous ne disposons d'aucun essai randomisé et quelques données radiobiologiques récentes pourraient remettre en course le nouveau dogme de la sensibilité du cancer prostatique aux variations de la dose par fraction. Pour l'un ou pour l'autre de ces deux cancers, il convient donc de faire preuve de la plus grande prudence avant d'altérer des schémas de fractionnement qui ont fait leurs preuves, tout en restant ouverts à l'évaluation et en proposant des essais randomisés bien structurés dans certaines situations précises.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Hypofractionation (i.e. the use of fewer higher fractional doses than usual) is not a new concept. It had actually been proposed in the early year of Radiotherapy by the German and Austrian specialists. In the seventy's, supported by the — wrong — hypotheses which gave birth to the NSD (Nominal Standard Dose), hypofractionation reappears. The consequential increase of late complications which was observed led the radiation oncologists to give up again using large doses per fraction, except for a few specific situations, such as palliative treatments. We are recently facing a new “come-back” of hypofractionation, in particular for breast and prostate cancers. In the case of breast cancer, the aim is clearly to look for more “convenience” for both the patients and the physicians, proposing shorter irradiation schedules including a lesser number of fractions. Some “modestly” hypofractionated schemes have been proposed and used, without apparently altering the efficacy/toxicity ratio, but these results have been seriously questioned. As for prostate cancer, the situation is different, since in that case new radiobiological data are at the origin of the newly proposed hypofractionation schedules. A number of papers actually strongly suggested that the fractionation sensitivity of prostate cancer could be *higher* than the one of the tissues responsible for late toxicity (i.e the exact opposite of the classical dogma). Based on those data, several hypofractionated schemes have been proposed, with a few preliminary results looking similar to the ones obtained by the classical schedules. However, no randomised study is available so far, and a few recent radiobiological data are now questioning the new dogma of the high fractionation sensitivity of prostate cancer. For those two — frequent — cancers, it seems therefore that prudence should prevail before altering classical irradiation schedules which have proven their efficacy, while staying open to new concepts and proposing well-designed randomised trials in specific cases.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : [jean-marc.cosset@curie.net](mailto:jean-marc.cosset@curie.net) (J.-M. Cosset).

Mots clés : Radiothérapie ; Fractionnement ; Modèle linéaire–quadratique

Keywords: Radiotherapy; Fractionation; LQ model

## 1. Introduction

L'un des jeunes organisateurs du Congrès 2005 de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) avait demandé à l'auteur de ces lignes s'il accepterait d'écrire une revue sur les « tendances actuelles » vers l'hypofractionnement en radiothérapie.

De fait, cette « tendance actuelle » (réelle, on le verra plus loin) ressemble à un « Éternel retour ! »... Au cours du siècle dernier, les schémas hypofractionnés employant de fortes doses par fraction ont été plusieurs fois proposés, puis abandonnés, puis remis au goût du jour. Dans le présent contexte d'une nouvelle poussée vers l'hypofractionnement dans certaines indications, tendances fondées sur des notions tantôt radiobiologiques, tantôt de pure commodité, un survol historique paraît utile. Cela fera l'objet de notre premier chapitre.

Nous étudierons ensuite les principales propositions actuelles d'hypofractionnement, à la lueur de ce que nous ont appris tout à la fois l'histoire et la radiobiologie moderne.

## 2. Un peu d'histoire

Dès le début des années 1930, les principales questions concernant les « facteurs temps » en radiothérapie (durée totale de l'irradiation, ou « étalement », et nombre de séances, ou « fractionnement ») ont déjà été posées.

Plus impressionnant encore, les principales réponses à ces questions avaient déjà été apportées, sur des bases à l'époque à peu près totalement empiriques, et la plupart de ces réponses restent encore valables après plus de 70 ans...

Le problème est que certaines de ces réponses étaient tombées dans les oubliettes de l'histoire ! Aurait-on proposé, dans les années 1970, les fameux traitements étalés en « *split-course* » (en deux séries), ayant gravement dégradé les taux de contrôle tumoral, si l'on s'était souvenu des mises en garde de C. Regaud en 1922 ? Aurait-on, toujours ces mêmes années 1970, utilisé sans le moindre état d'âme les fortes doses par séance, si l'on s'était souvenu des mises en garde de Coutard de 1934.

Les plus que 100 ans d'histoire de notre spécialité ont été faits d'avancées et de reculs, avec parfois la répétition d'erreurs, tout simplement parce que nous avons perdu la mémoire des conséquences de certaines de nos déviances passées.

Le lecteur comprendra donc l'utilité d'un retour sur le passé, susceptible de jeter quelque lumière sur certaines propositions modernes.

Nous renvoyons les collègues qui souhaiteraient se plonger dans le détail de l'évolution des techniques de fractionnement–étalement à l'aube de la radiothérapie à l'article

remarquable et très documenté de Thames (« *Early fractionation methods and the origins of the NSD concept* ») publié en 1988 [38].

Nous nous contenterons ici d'un rapide survol de plus d'un siècle de radiothérapie, vu sous l'angle du fractionnement.

La plupart des radiothérapeutes imaginent que les toutes premières radiothérapies s'effectuaient en une seule séance (l'auteur a été longtemps de ceux-là), mais l'analyse détaillée des publications pionnières montre que ce n'est guère le cas.

On sait qu'un viennois (Freund), un américain (Grubbe), un lyonnais (Despeignes) et quelques autres [38] se disputent l'honneur d'avoir effectué la première radiothérapie. Sans entrer dans le détail de ce débat, il est intéressant de relire le « *Lyon Médical* » du 26 juillet 1896 (pages 425–506 très exactement pour ceux pourraient y avoir accès), où Victor Despeignes a décrit l'une des toutes premières irradiations à visée thérapeutique (la première ??). On y découvre que cette irradiation a non seulement été fractionnée, mais même « bifractionnée », à deux séances par jour ! ...

Un peu plus tard, en 1904, Bécclère a publié la guérison d'un cancer du larynx par un traitement « fractionné ». Puis c'est un élève de Bécclère, Haret, qui a publié en 1905 une impressionnante série de photographies montrant la disparition progressive d'une énorme tumeur faciale chez une jeune fille « après des séances successives d'irradiation »...

De fait, dans les années 1910–1920, un désaccord s'est installé entre les tenants de la dose unique (essentiellement l'école autrichienne) et les partisans des irradiations fractionnées (essentiellement l'école française) [38].

Dans les années 1930, les discussions (parfois âpres) entre Regaud et Coutard à la fondation Curie ont débouché sur un compromis qui deviendra le « fractionnement–étalement conventionnel » de  $5 \times 2$  Gy par semaine, dont on peut noter qu'il reste, plus de 70 ans plus tard, à la base de la plupart de nos traitements actuels. Ce schéma réconciliait Regaud, qui pensait qu'il fallait dans toute la mesure du raisonnable réduire l'étalement pour guérir les tumeurs (il avait raison) et Coutard, qui pensait qu'il fallait fractionner pour protéger les tissus sains (il n'avait pas tort).

La période suivante va être marquée par les travaux de Strandqvist (1944), Cohen (1960) et enfin d'Ellis (1967) [38]. Ce dernier va proposer ce qui ne devait être au départ qu'une « commodité mathématique » : la (trop) fameuse « NSD » (*nominal standard dose*), formule permettant de comparer des schémas d'irradiation délivrés avec des étalements et fractionnements différents (ou bien de calculer des schémas d'irradiation théoriquement équivalents).

Malgré les mises en garde initiale d'Ellis lui-même, et celle de quelques radiothérapeutes de renom (au premier rang desquels se dressait Fletcher) [19], la NSD va rapidement s'imposer comme une sorte de « formule magique » dont les effets vont se révéler redoutables.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9905480>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9905480>

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