



The ESMO "Flower of Hope" award, designed by Marina Karella, is reproduced courtesy of the **European Society for Medical Oncology**.

Bimestriel - 6x par an

Onco est une publication réservée aux spécialistes impliqués dans le traitement et le diagnostic du cancer.

Tirage

2.900 exemplaires

Coordinateur de publication
Dr Alex Van Nieuwenhove

Rédaction

Dr Jan Bosmans
Dr Jean-Yves Hindlet

Secrétariat de rédaction

Stéphanie Héron

Production

Sandrine Virleé

Medical Director

Dominique-Jean Bouilliez

Publicité

Laurence Girasa

Editeur responsable

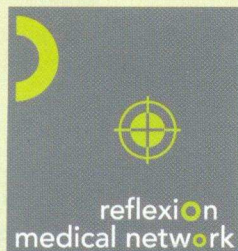
Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel

120€



Tous droits réservés,
y compris la traduction,
même partiellement.
Paraît également en néerlandais.



Copyright
Reflexion Medical Network
Varenslaan 6 - 1950 Kraainem
Tél 02/785.07.20
Fax 02/731.33.55
www.rmnet.be

La radiothérapie: une vieille dame qui prend un coup de jeune!

Il est grand temps, dans l'intérêt de la spécialité et du grand public – y compris des autorités fédérales en matière de santé –, qu'un point soit fait non pas sur une évolution mais une révolution dans le domaine de la prise en charge des cancers par radiations ionisantes. La radiothérapie et son application clinique ont plus de cent ans. Beaucoup de chemin a été parcouru depuis son utilisation initiale au tout début du vingtième siècle. D'énormes progrès ont été accomplis au bénéfice des patients. Aujourd'hui, nous faisons face à un changement en profondeur de la spécialité. Jusqu'à la fin du vingtième siècle, la radiothérapie de «routine» se basait sur un certain nombre de dogmes établis. Remettons en question certains de ces dogmes car cela ouvre une kyrielle de possibilités thérapeutiques à ce jour pauvrement exploitées.

Le premier dogme stipule qu'il faut appliquer une dose la plus homogène possible sur le volume cible tout en réduisant au maximum l'irradiation des tissus sains avoisinants. Toute la méthodologie de prescription et de rapport des doses est d'ailleurs basée sur cette notion d'homogénéité. Toutefois, la radiosensibilité intrinsèque, les phénomènes de réparation, la repopulation cellulaire et la réoxygénation (l'ensemble étant connu sous les 4R de la radiobiologie) ne sont pas distribués de façon homogène dans la cible tumorale. Pourquoi donc postuler qu'il faut impérativement une dose homogène dans la cible puisque celle-ci est totalement inhomogène? L'évolution de l'imagerie, et en particulier l'imagerie métabolique et fonctionnelle, permet justement de déterminer certains sous-volumes tumoraux où il serait souhaitable d'augmenter la dose de radiothérapie puisque reconnus comme radio-résistants. L'application d'une dose non homogène sur la base de cette variabilité biologique et/ou fonctionnelle est connue sous le nom de «*dose painting by numbers*» (1). Ainsi, l'application d'une dose localement plus élevée parce que l'on suspecte et objective la présence d'une région hypoxique est tout à fait envisageable grâce à l'évolution de l'imagerie, des logiciels de planification et de la technologie des accélérateurs, y compris l'imagerie embarquée.

Le deuxième dogme stipule qu'il faut utiliser des marges de sécurité relativement importantes afin de tenir compte des incertitudes de la localisation de la cible pendant le traitement; ces incertitudes sont liées aux problèmes de (re)positionnement du patient et du mouvement de la cible lié à la respiration. Pour le (re)positionnement, une multitude de solutions existe afin d'immobiliser pour le mieux le patient. Reste à tenir compte du mouvement de la cible induit par la respiration. Ce problème particulier est abordé d'abord par une acquisition des caractéristiques morphologiques du patient par scanner 4D. La position de la cible sera ainsi définie en fonction du cycle respiratoire. Il «suffira» ensuite de synchroniser l'irradiation au mouvement respiratoire. Deux approches sont possibles: le «*gating*» et le «*tracking*» respiratoire. La première consiste à irradier le patient dans une phase bien précise du cycle respiratoire (en respiration bloquée ou pas). La deuxième permet d'irradier en continu, car c'est la machine qui s'adaptera en temps réel aux mouvements respiratoires (technique dite de «*tracking*» respiratoire). Asservir l'irradiation à la respiration permet de réduire les marges autour du volume cible et donc de réduire l'exposition des tissus sains. On peut dès lors envisager avec ce genre de techniques d'effectuer une escalade de la dose pour améliorer le contrôle tumoral.

Le troisième dogme a trait aux «standards» de doses appliqués en routine clinique: la dose physique et la dose par fraction.

Tous les patients qui se présentent avec une pathologie tumorale définie bénéficient d'une dose totale uniforme classiquement considérée comme un «standard» et rapportée comme telle dans la littérature. On fait donc fi des facteurs propres à la tumeur et propres au patient



qui déterminent la réponse individuelle. On considère aussi que le changement de la cible pendant le traitement ne doit pas influencer la dose totale initialement prescrite. La radiothérapie adaptative (ART = *adaptive radiation therapy*), basée sur l'évaluation des changements morphologiques et métaboliques de la tumeur pendant le traitement, permet de modifier la dose finale et la conformation de la dose en fonction de la réponse de la cible. Elle permet également de réduire l'irradiation des tissus sains avoisinants, en particulier si une tumeur volumineuse mais radiosensible répond particulièrement bien au traitement actinique.

Toute l'approche en clinique – et c'est souvent le cas en médecine – est basée sur une démarche en grande partie empirique. Cette expérience a permis de consolider la dose par fraction de 2 Gray comme le «standard de fractionnement». S'il est vrai qu'il y a eu quelques tentatives pour modifier cette approche dogmatique pour certaines localisations tumorales, il n'en reste pas moins que l'on demeure souvent viscéralement accroché à ce fractionnement. Les techniques d'irradiation dites de très haute conformation et guidées par l'image permettent d'envisager des changements majeurs du fractionnement sans pour autant léser les tissus sains au pourtour de la tumeur. Les 4R de la radiothérapie et les repères cliniques issus d'un siècle de fractionnement classique sont bousculés et, de ce fait, on observe une crainte de la part des praticiens de basculer vers l'hypo-fractionnement (dose par fraction plus élevée et moins de fractions). Toutefois, dans le contexte de ressources limitées – qu'elles soient humaines, techniques ou financières –, il faudra optimiser et rationaliser l'utilisation des plateaux techniques disponibles. N'y a-t-il pas aussi un intérêt pour le patient de voir la durée de radiothérapie se réduire à deux semaines au lieu de cinq, comme c'est le cas pour certaines formes de cancer du sein? L'hypo-fractionnement à l'extrême (3 séances de 20Gy) est déjà utilisé pour le traitement de tumeurs pulmonaires de stade précoce et ceci à visée curative dans certains centres équipés. Il s'agit là d'une technique totalement non invasive connue sous le nom de SBRT (*Stereotactic Body Radio-Therapy*). Le contrôle local et la survie sont excellents et dépassent même ceux obtenus par la chirurgie. L'approche utilisant par exemple un CyberKnife® pour SBRT permet d'irradier avec une précision sous-millimétrique une cible en mouvement. Ces doses par fraction élevées semblent également intéressantes d'un point de vue biologique: en effet, comparativement aux doses par fraction dites «standard» (1,8 à 2Gy par fraction), la réaction cellulaire à l'irradiation est différente et on observe moins souvent l'acquisition par la cellule irradiée d'un profil pro-migratoire et pro-invasif.

Un dernier dogme vacille: la difficulté d'associer radiothérapie et «radio-sensibilisateurs». Les associations de radiothérapie et de chimiothérapie classique et/ou nouvelles drogues ciblées ne sont pas forcément aisées à mettre en place. Le phénomène de radio-sensibilisation n'est pas souvent sélectif et on observe donc une majoration de la toxicité aiguë, voire même tardive. Les techniques d'irradiation dites de haute conformation et guidées par l'image permettent de réduire au maximum la dose en dehors de la cible. Le manque de sélectivité de la drogue est ainsi compensé par une sélectivité «géographique» obtenue par l'irradiation de très haute précision.

Ces nouvelles technologies, issues d'une révolution en informatique, en robotique et en imagerie, n'en sont qu'à leurs balbutiements. Le rôle de la radiothérapie augmentera d'autant plus que l'efficacité des traitements destinés à contrôler les micro-métastases augmentera; il deviendra primordial d'assurer le contrôle local de la maladie tumorale afin d'éviter une source potentielle de métastases secondaires.

Contrairement aux approches systémiques, il est et sera de plus en plus difficile d'envisager de conduire des essais randomisés afin de démontrer l'efficacité et l'innocuité de ces progrès technologiques. Soulignons que certaines étapes primordiales dans le développement de la radio-oncologie ont permis de mettre en place des progrès indéniables: citons par exemple le passage de la planification 2D au 3D. Ce progrès technologique n'a pas été testé formellement dans le cadre d'un essai de phase III. Il est pourtant considéré comme une évidence en clinique. Faut-il conduire un essai randomisé pour démontrer l'efficacité



du parachute quand on saute d'un avion (2)? Soulignons que la sensibilité et la spécificité de paramètres cliniquement évaluables sont particulièrement basses si l'on veut détecter l'impact des améliorations techniques (3). Il n'en reste pas moins qu'il n'est pas éthiquement défendable de ne pas implémenter ces progrès technologiques.

La radiothérapie est en pleine mutation. Ces changements sont onéreux, mais l'augmentation des coûts est tout à fait raisonnable comparativement aux sommes requises pour l'utilisation de certains cytostatiques et/ou drogues ciblées souvent utilisées dans un contexte métastatique donc palliatif (**Tableau 1**). Il est du devoir des radio-oncologues de peser l'impact économique de certains progrès avant de les rendre accessibles plus largement en clinique dans le contexte d'une approche curative de la maladie oncologique.

Philippe A. Coucke
Service de Radio-Oncologie, CHU de Liège, ULg

Tableau 1: Coûts (valeurs indicatives) de certains traitements en oncologie (en France).

	Radiothérapie	Chimiothérapie/drogues ciblées	
RTH en 3D	2.500 euros	6 mois de FOLFOX	4.500 euros
RTH par IMRT	6.400 euros	6 mois de bévacizumab ⁽¹⁾	14.000 euros
RTH Tracking	10.000 euros	1 an de trastuzumab ⁽²⁾	25.000 euros
RTH ions de carbone	20.000 euros	1 an de sunitinib ⁽³⁾	50.000 euros

(1) Le bévacizumab est indiqué en première ligne pour le traitement de cancer colorectal métastatique, pour le cancer du sein métastatique et pour le cancer bronchique non à petites cellules à prédominance non épidermoïde avancé et non opérable, en rechute ou métastatique.

(2) Le trastuzumab est indiqué en adjuvant pour les cancers du sein avec une surexpression HER-2 ou chez les patientes métastatiques après au moins deux protocoles de chimio comprenant une anthracycline ou une taxane.

(3) Le sunitinib est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résecables et/ou métastatiques après échec du mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

RTH = radiothérapie; IMRT: radiothérapie par modulation d'intensité.

Références

- Galvin JM, De Neve W. Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting. *J Clin Oncol* 2007;25:924-30.
- Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-61.
- Bentzen SM. Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol* 2008;86:142-7.

Herceptin[®]
trastuzumab

Roche