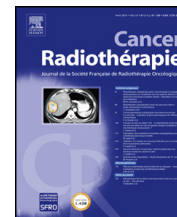




Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



CONTENTS

Abstracted in: BIOSIS/Biological Abstracts; CABS; EMBASE/Excerpta Medica; MEDLINE/Index Medicus; PASCAL/INIST-CNRS; Science Citation Index Expanded (SciSearch); Journal Citation Reports/Science Edition; Scopus

Record: Recommendations for the practice of external radiotherapy and brachytherapy

Foreword

C. Évin S1

Editorial

F. Eschwège S2

Information for readers

S3

Recommendations

Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy: 2nd edition

M.-A. Mahé, I. Barillot and B. Chauvet S4

The irradiation process

I. Barillot, B. Chauvet, J.M. Hannoun Lévi, A. Lisbona, T. Leroy and M.A. Mahé S8

Quality and safety management for radiotherapy

N. Pourel, C. Meyrieux and B. Perrin S20

Image-guided radiotherapy

R. de Crevoisier, B. Chauvet, I. Barillot, C. Lafond, M. Mahé and G. Delpon S27

Implementing new technology in radiation oncology : the French agency for nuclear safety (ASN) report

É.-F. Lartigau, A. Lisbona, A. Isambert, P. Cadot, S. Derreumaux, O. Dupuis, J.-P. Gérard, D. Ledu, M.-A. Mahé, V. Marchesi, J. Mazurier, A. De Oliveira, O. Phare and B. Aubert e15

Delineation of organs at risk and dose constraints

G. Noël, D. Antoni, I. Barillot and B. Chauvet S36

Prevention of radio-induced cancers

J.-M. Cosset, C. Chargari, C. Demoor, P. Giraud, S. Helfre, F. Mornex and A. Mazal S61

Guidelines for the radiotherapy of gliomas

L. Feuvret, D. Antoni, J. Biau, G. Truc, G. Noël and J.-J. Mazon S69

Radiotherapy for brain metastases

I. Latorzeff, D. Antoni, S. Gaudaire-Josset, L. Feuvret, A. Tallet-Richard, G. Truc and G. Noël S80

Radiotherapy of benign intracranial tumors

M. Delannes, I. Latorzeff, M.E. Chand, A. Huchet, C. Dupin and P. Colin S88

CONTENTS (continued)

Common chapter dedicated to taking care about the preparation of irradiation of head and neck carcinoma <i>P. Maingon, P. Giraud and Y. Pointreau</i>	S96
Nasal cavity and paranasal sinus cancer <i>G. Peyraga, C. Lafond, Y. Pointreau, P. Giraud and P. Maingon</i>	S99
Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma <i>P. Maingon, P. Blanchard, F. Bidault and L. Calmels</i>	S104
Radiotherapy of oropharynx carcinoma <i>S. Servagi Vernat, F. Tochet, L. Vieilleigne, Y. Pointreau, P. Maingon and P. Giraud</i>	S110
Radiotherapy for oral cavity cancers <i>M. Lapeyre, J. Biau, S. Racadot, J.F. Moreira, L. Berger and D. Peiffert</i>	S116
Radiotherapy of hypopharynx cancers <i>Y. Pointreau, C. Lafond, P. Trémolières, F. Legouté, S. Servagi-Vernat, P. Giraud, P. Maingon, G. Calais and M. Lapeyre</i>	S126
Radiotherapy of larynx cancers <i>Y. Pointreau, C. Lafond, F. Legouté, P. Trémolières, S. Servagi-Vernat, P. Giraud, P. Maingon, G. Calais and M. Lapeyre</i>	S131
Radiotherapy of carcinoma of the salivary glands <i>S. Servagi-Vernat and F. Tochet</i>	S136
Radiotherapy of breast cancer <i>C. Hennequin, I. Barillot, D. Azria, Y. Belkacémi, M. Bollet, B. Chauvet, D. Cowen, B. Cutuli, A. Fourquet, J.M. Hannoun-Lévi, M. Leblanc and M.A. Mahé</i>	S139
Radiotherapy for primary lung carcinoma <i>P. Giraud, T. Lacornerie and F. Mornex</i>	S147
Radiotherapy for intrathoracic metastases <i>P. Giraud, T. Lacornerie and F. Mornex</i>	S157
Radiotherapy in cancers of the oesophagus, the gastric cardia and the stomach <i>G. Créhange, F. Huguet, L. Quero, T.V. N'Guyen, X. Mirabel and T. Lacornerie</i>	S161
Radiation therapy of pancreatic cancer <i>F. Huguet, F. Mornex and A. Orthuon</i>	S169
Hepatic tumors and radiotherapy <i>E. Rio, F. Mornex, D. Peiffert and A. Huertas</i>	S174
Radiotherapy of rectal carcinoma <i>D. Peiffert, G. Créhange, V. Vendrely, A.-S. Baumann, J.-C. Faivre, S. Huger and A.A. Serre</i>	S179
Radiotherapy for anal canal cancers <i>D. Peiffert, G. Créhange, V. Vendrely, A.-S. Baumann, J.-C. Faivre and S. Huger</i>	S183
Radiotherapy of cervix and endometrial carcinoma <i>I. Barillot, C. Haie-Méder, C. Charra Brunaud, K. Peignaux, C. Kerr and L. Thomas</i>	S189
Radiotherapy of bladder cancer <i>O. Riou, B. Chauvet, J.-L. Lagrange, P. Martin, C. Llacer Moscardo, M. Charissoux, O. Lauche, N. Aillères, P. Fenoglietto and D. Azria</i>	S196

CONTENTS (*continued*)

Prostate cancer external beam radiotherapy <i>R. de Crevoisier, P. Pommier, I. Latorzeff, O. Chapet, B. Chauvet and C. Hennequin</i>	S200
Prostate cancer brachytherapy <i>P. Pommier, S. Guérif, D. Peiffert, G. Créhange, J.-M. Hannoun-Lévi and R. de Crevoisier</i>	S210
Radiotherapy for paediatric cancers <i>A. Laprie, L. Padovani, V. Bernier, S. Supiot, A. Huchet, A. Ducassou and L. Claude</i>	S216
Radiotherapy of bone metastases <i>S. Thureau, M.-H. Vieillard, S. Supiot and J.-L. Lagrange</i>	S227
Radiotherapy of adult soft tissue sarcoma <i>C. Le Péchoux, L. Moureau-Zabotto, C. Llacer, A. Ducassou, P. Sargos, M.P. Sunyach and J. Thariat</i>	S235
Radiotherapy of lymphomas <i>I. Barillot, M.A. Mahé, D. Antoni and C. Hennequin</i>	S244
Radiotherapy of skin cancers <i>C. Hennequin, E. Rio and M.-A. Mahé</i>	S249
Recommendations in case of radiation of patient with a pacemaker or an implantable defibrillator <i>I. Barillot, R. Mazon, F. Mornex and P. Giraud</i>	S256
Consequences of prosthesis on quality of the radiation therapy <i>C. Le Fèvre, E. Buffard, D. Antoni, D. Chaussemy, V. Matter-Parrat and G. Noël</i>	S259
Radiotherapy during pregnancy <i>R. Mazon, I. Barillot, F. Mornex and P. Giraud</i>	S264
Radiotherapy glossary and abbreviations	S269

Préface**Editorial****Avertissement aux lecteurs****Recommandations**

<i>Recommandations en radiothérapie externe et curiethérapie</i>	p. 7
<i>Processus du traitement par irradiation</i>	p. 11
<i>Démarches d'amélioration de la qualité et gestion des risques en radiothérapie</i>	p. 17
<i>Radiothérapie guidée par l'image</i>	p. 30
<i>Nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie</i>	p. 39
<i>Conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie »</i>	
<i>Synthèse du rapport de travail issu du groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'ASN</i>	p. 40
<i>Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques</i>	p. 45
<i>Prévention des cancers radio-induits</i>	p. 70
<i>Référentiels d'irradiation des gliomes</i>	p. 78
<i>Radiothérapie des métastases cérébrales</i>	p. 89
<i>Radiothérapie des tumeurs intracrâniennes bénignes</i>	p. 97
<i>Chapitre commun à la prise en charge et à la procédure de préparation des traitements des cancers de la tête et du cou</i>	p.105
<i>Radiothérapie des cancers des cavités nasosinusiennes</i>	p.108
<i>Radiothérapie des cancers du nasopharynx</i>	p.113
<i>Radiothérapie des cancers de l'oropharynx</i>	p.119
<i>Radiothérapie des cancers de la cavité buccale</i>	p.125
<i>Radiothérapie des cancers de l'hypopharynx</i>	p.135
<i>Radiothérapie des cancers du larynx</i>	p.140
<i>Radiothérapie des tumeurs des glandes salivaires</i>	p.145
<i>Radiothérapie du cancer du sein</i>	p.148
<i>Radiothérapie des cancers primitifs du poumon</i>	p.156
<i>Radiothérapie des métastases intrapulmonaires</i>	p.166
<i>Radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac</i>	p.170
<i>Radiothérapie des cancers du pancréas</i>	p.178
<i>Radiothérapie des tumeurs hépatiques</i>	p.183
<i>Radiothérapie des cancers du rectum</i>	p.188
<i>Radiothérapie des cancers du canal anal</i>	p.192
<i>Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre</i>	p.198
<i>Radiothérapie des cancers de vessie</i>	p.205
<i>Radiothérapie externe des cancers prostatiques</i>	p.209
<i>Curiothérapie des cancers de la prostate</i>	p.219
<i>Radiothérapie des cancers de l'enfant</i>	p.225
<i>Radiothérapie des métastases osseuses</i>	p.236
<i>Radiothérapie des sarcomes des tissus mous de l'adulte</i>	p.244
<i>Radiothérapie des lymphomes</i>	p.253
<i>Radiothérapie des cancers cutanés</i>	p.258
<i>Patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur implantable</i>	p.265
<i>Implications de la pose de matériel « inerte » dans l'organisme humain sur la qualité de la radiothérapie</i>	p.268
<i>Radiothérapie et grossesse</i>	p.273
<i>Glossaire de radiothérapie</i>	p.278



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie

Préface



Foreword

La radiothérapie externe demeure un des traitements essentiels des cancers au côté de la chirurgie et de la chimiothérapie. Elle conduit à la guérison et contribue à l'amélioration de la survie.

La radiothérapie a été marquée par des évolutions importantes au cours de ces dernières années, notamment à la suite des événements d'Épinal et de Toulouse. Elle a bénéficié d'un réel soutien financier sur le plan national. L'encadrement réglementaire a été renforcé grâce aux décrets de 2007. Les plans cancer ont par ailleurs accentué le développement de la pluridisciplinarité.

La qualité de la prise en charge des patients s'est ainsi fortement améliorée. L'organisation des services et des structures s'est transformée. Le nombre de centres a diminué et particulièrement ceux qui ne disposaient que d'une seule machine. En même temps, le nombre d'accélérateurs par centre a augmenté et le parc a rajeuni pour être aujourd'hui composé d'une majorité d'appareils de moins de cinq ans. L'irradiation en trois dimensions a permis de limiter notablement les effets secondaires.

La discipline poursuit aujourd'hui sa transformation avec le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et les techniques de haute précision (stéréotaxie, protonthérapie). Ces évolutions présentent un intérêt majeur en permettant une meilleure définition des volumes d'irradiation, voire une irradiation focale à forte dose. Ces techniques permettent d'épargner les tissus sains avoisinant la cible à traiter, ce qui limite les effets indésirables. Utilisées dans les localisations à risque (sphère ORL, neurologie) ou pour les organes qui

bougent (prostate, poumon), elles permettent d'adapter les faisceaux d'irradiation en cours de traitement.

Ces évolutions techniques sont porteuses de transformation des pratiques et des schémas thérapeutiques, avec le développement de traitements hypofractionnés. La préparation du traitement devient un temps majeur, avec une augmentation du temps médical, de la radiophysique et de la dosimétrie. Cela nécessite de disposer des ressources humaines qui soient appropriées, formées et spécialisées en fonction des localisations et des techniques. Les modes d'organisation doivent donc continuer de changer. Il en est de même des modes de financement. Si on veut engager les acteurs dans de nouveaux schémas thérapeutiques, il nous faut passer d'une rémunération à la séance à un financement du mode de prise en charge. Des travaux sont en cours au niveau national.

En publiant la seconde édition du *Guide des procédures de radiothérapie*, qui permet de faire le point sur les progrès accomplis au cours des dix dernières années et de diffuser les bonnes pratiques concernant les indications et les techniques, la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) apporte une contribution déterminante pour accompagner ces changements.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

C. Évin

DLA Piper France LLP, 27, rue Laffitte,
75009 Paris, France

Adresse e-mail : claudeevin@houdart.org



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial



En 2013, la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) a publié son « Livre blanc de la radiothérapie en France », dans lequel elle présentait l'état de la discipline, ses perspectives et les solutions qu'elle préconisait pour améliorer la qualité et la sécurité d'une thérapeutique majeure dans le traitement des cancers.

Il y était souligné que la diffusion insuffisante des techniques modernes de traitement restait un facteur d'inégalité important au regard de l'enjeu de santé publique que représente l'égal accès à des soins de qualité. Cette nouvelle publication de la SFRO, intitulée *Recorad*, entend participer à cet objectif en présentant l'état actuel des bonnes pratiques, notamment des techniques modernes de radiothérapie.

La lecture comparée de cette seconde édition avec les chapitres du *Guide des procédures de radiothérapie externe* publié en 2007 par la SFRO montre l'évolution importante de la discipline dans un contexte réglementaire de plus en plus contraint, où la justification des actes utilisant des radiations et l'optimisation de la distribution des doses sont devenues essentielles pour assurer une prise en charge de qualité.

Les indications de la radiothérapie externe et celles, souvent sous-utilisées, de la curiethérapie relèvent d'une multidisciplinarité impliquant tous les professionnels de la radiothérapie, dont les physiciens médicaux, les dosimétristes, les manipulateurs d'électroradiologie médicale, les qualitiens et les médecins, les oncologues radiothérapeutes, mais aussi d'autres spécialités médicales participant à la prise en charge des cancers. La rédaction de *Recorad*, résultat de trois années de travail, a fait appel à plus d'une centaine d'auteurs et de relecteurs, reflétant ainsi cette nécessaire multidisciplinarité.

La lecture de ce référentiel montre bien l'évolution technique permise par les nouveaux appareillages, avec un parc en amélioration (encore inachevé), nécessaire à la diffusion de la radiothérapie

conformationnelle avec modulation d'intensité, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, la radiothérapie asservie à la respiration et la radiothérapie guidée par l'image.

Recorad intègre la connaissance de plus en plus précise des contraintes de doses aux organes à risque et l'évolution des techniques afin d'assurer une meilleure radioprotection des patients, d'une part, et le suivi réglementaire assuré par les oncologues radiothérapeutes, d'autre part.

L'évolution des techniques s'accompagne, enfin, d'un effort de formation de l'ensemble des professionnels auquel les sociétés comme la SFRO, la Société française de physique médicale (SFPM), l'Association française du personnel paramédical d'électroradiologie (AFPPE), l'Association des responsables qualité en radiothérapie (ASFQSR), participent, et *Recorad*, de ce point de vue, est également un outil de formation.

À travers cet ouvrage, la SFRO s'inscrit dans sa mission principale : améliorer les pratiques et le service médical rendu au patient.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

*Ancien chef du département d'oncologie
radiothérapie de l'institut Gustave-Roussy, directeur
administratif de la SFRO, Président du centre
Antoine-Béclère*

F. Eschwège

*Société française de radiothérapie oncologique,
centre Antoine-Béclère, 45, rue des Saints-Pères,
75006 Paris, France*

*Adresses e-mail : ef.eschwege@wanadoo.fr,
sfro@wanadoo.fr*



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Avertissement aux lecteurs

La première édition du *Guide des procédures de radiothérapie externe*, parue en 2007, avait comme objectifs de produire des recommandations visant à optimiser, harmoniser et homogénéiser les pratiques. Cette seconde édition, incluant la curiethérapie, garde les mêmes objectifs en tenant compte des développements technologiques actuels (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, radiothérapie stéréotaxique, curiethérapie en trois dimensions) et des résultats récents de la littérature.

Dans la première partie sont abordés des principes généraux d'intérêt quotidien (qualité-sécurité, gestion des risques, partage des tâches, radiothérapie guidée par l'image, doses de tolérance des organes à risque, etc.), et dans la seconde les étapes de

prise en charge pour chaque localisation tumorale ainsi que certaines situations particulières (grossesse, pacemaker, etc.) selon une méthodologie de type consensus d'experts.

Cet ouvrage a été réalisé en collaboration avec la Société française de physique médicale (SPPM), l'Association française du personnel paramédical d'électroradiologie (AFPPE) et l'Association française des responsables qualité et sécurité en radiothérapie (AFQSR).

Ce document intitulé *Recorad* s'adresse aux professionnels de la radiothérapie et de la cancérologie, aux acteurs institutionnels, aux patients et à leur famille, ainsi qu'au grand public, et il est disponible en version papier et en version électronique.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 1

Recommandations en radiothérapie externe et curiethérapie (Recordad) : 2^e édition



Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy: 2nd edition

M.-A. Mahé^{a,*,b}, I. Barillot^{a,c}, B. Chauvet^{a,d}

^a Société française de radiothérapie oncologique, centre Antoine-Béclère, 45, rue des Saints-Pères, 75005 Paris, France

^b Institut de cancérologie de l'Ouest-René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain-Nantes, France

^c Service de radiothérapie, CHU, 37000 Tours, France

^d Institut Sainte-Catherine, 250, chemin de Baigne-Pieds, CS 80005, 84918 Avignon cedex 9, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Guide
Procédures
Radiothérapie externe
Curiethérapie

R É S U M É

La première édition du Guide des procédures de radiothérapie externe, parue en 2007, avait comme objectifs de produire des recommandations visant à optimiser, harmoniser et homogénéiser les pratiques. Cette seconde édition, incluant la curiethérapie, garde les mêmes objectifs en tenant compte des développements technologiques actuels (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, radiothérapie stéréotaxique, curiethérapie en trois dimensions) et des résultats récents de la littérature. Dans la première partie sont abordés des principes généraux d'intérêt quotidien (rappels réglementaires, qualité-sécurité, gestion des risques, partage des tâches) et dans la seconde les étapes de prise en charge pour chaque localisation tumorale.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

In 2007, a first edition was published with the objective to produce guidelines for optimization, harmonization and homogenization of practices in external radiation therapy in France. The second edition, including brachytherapy, has the same objective and takes into account recent technologic improvements (intensity modulation radiation therapy, stereotactic radiotherapy, and 3-dimension brachytherapy) and results of literature. The first part is about daily use of general principles (quality, security, image-guided radiation therapy) and the second is to describe each treatment step in main cancers.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Guidelines
External radiotherapy
Brachytherapy

1. Introduction

Le Guide des procédures de radiothérapie externe 2007 a été le premier ouvrage de recommandations visant à optimiser, harmoniser et homogénéiser les pratiques en radiothérapie externe en France, élaboré avec le concours de la Haute Autorité de santé (HAS), de l'Institut national du cancer (INCa) et de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) [1].

Dans son avant-propos, le Pr Jean-Pierre Gérard écrivait : « Cette première version qui, dans la rédaction des procédures par localisation, représente un consensus d'experts à un moment donné devra être régulièrement mise à jour. Des modifications parfois substantielles des présentes propositions pourront être apportées en fonction de l'évolution des connaissances médicales (résultats des essais cliniques en cours) et des progrès permanents dans le domaine de l'appareillage et des moyens informatiques. »

Ces progrès ont bien eu lieu, avec l'abandon quasi-total de la radiothérapie bidimensionnelle au profit de la radiothérapie conformationnelle, dite « tridimensionnelle », et le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marc-andre.mahe@ico.unicancer.fr (M.-A. Mahé).

(RCMI), de la radiothérapie stéréotaxique et de la curiethérapie tridimensionnelle.

Dans la continuité de la parution en 2013 du livre blanc de la radiothérapie [2] et pour aller dans le sens du plan cancer 3 [3], notamment la mesure 22 « Soutenir la radiothérapie, action 22.1 : soutenir la qualité et la sécurité des pratiques dans les centres de radiothérapie autorisés », la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) a estimé nécessaire d'accompagner toutes ces évolutions par la rédaction d'une seconde édition visant à préciser leur place. Cet ouvrage a été réalisé en collaboration avec la Société française de physique médicale (SFPM), l'Association française du personnel paramédical d'électroradiologie (AFPPE) et l'association française des responsables qualité et sécurité en radiothérapie (AFQSR). Il a mis à contribution plus d'une centaine d'auteurs différents, tous professionnels de la radiothérapie. Il a été réalisé par la Société française de radiothérapie oncologique en toute indépendance et sans aucun soutien industriel ni institutionnel.

Ce référentiel technique représente un consensus d'experts visant à proposer des recommandations afin d'assurer une prise en charge de qualité en termes de résultats carcinologiques et de sécurité.

Ce document de référence sans caractère opposable sera publié en version papier et en version électronique à destination des oncologues radiothérapeutes, de tous les professionnels de la radiothérapie et de la cancérologie, ainsi que du grand public.

2. Place de la radiothérapie dans le traitement des cancers

Dans son édition 2013 « Les cancers en France », l'Institut national du cancer indiquait que le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté de plus de 100 % ces trente dernières années, pour atteindre 355 000 cas en 2012, avec une amélioration du taux de survie à 5 ans dans la majorité des types de cancers, résultat de la conjonction de diagnostics plus précoces et de traitements plus efficaces [4]. L'observatoire national de la radiothérapie 2015 [5] évaluait à plus de 198 000 le nombre de traitements délivrés en 2014, soit environ un patient sur deux bénéficiant d'un traitement par irradiation à un moment de son parcours thérapeutique [4]. Le potentiel curatif de la radiothérapie est attesté par le fait que 40 % des cancers guéris intègrent cette modalité thérapeutique, utilisée seule ou en association avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie [6]. En outre, la radiothérapie permet d'éviter les traitements mutilants dans de nombreux cancers, tels que ceux du pharyngolarynx, du sein, du canal anal, de la vessie ou des sarcomes des membres. Enfin, elle permet un soulagement symptomatique, par exemple sur les phénomènes douloureux dans les situations palliatives.

Récemment, les progrès des traitements systémiques, chimiothérapies et surtout thérapies ciblées, ont permis d'améliorer la durée médiane de survie dans de nombreux cancers, notamment colorectaux métastatiques, et ont fait émerger le concept de maladie oligométastatique, dont la prise en charge fait une place importante aux traitements locaux, chirurgie, radiologie interventionnelle, mais également aux techniques innovantes de radiothérapie et particulièrement à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, qui peut être appliquée à de nombreux organes : cerveau, poumon, foie, os, etc.

Les progrès récents en radiothérapie vont tous dans le sens de l'optimisation en augmentant les chances de guérison tout en réduisant les risques de complications afin d'améliorer le rapport bénéfices/risques et in fine le service médical rendu. En outre, dans certaines situations, le recours à des schémas d'irradiation hypofractionnés permet de réduire le nombre de déplacements pour les patients.

La curiethérapie reste une technique irremplaçable dans certaines localisations (utérus, prostate, sein, peau, etc.). Elle est

actuellement à la croisée des chemins de par les progrès en dosimétrie et l'arrêt de la commercialisation des fils d'iridium de bas débit de dose, ce qui justifie pleinement qu'elle soit intégrée dans cet ouvrage.

3. Objectifs

Ce guide prend en compte l'obligation réglementaire dans le domaine de la radioprotection (article R. 1333-71 du Code de la santé publique [CSP]) : respect des principes de justification et d'optimisation.

Son objectif est triple :

- prise en compte des progrès technologiques et des données récentes de la littérature :
 - la prise en compte des progrès technologiques concerne la généralisation de la radiothérapie conformationnelle, le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, quelle que soit la technique (*step and shoot*, arthrothérapie dynamique, hélicoïdale), celui de la radiothérapie stéréotaxique, notamment extra-cérébrale [7], quel que soit l'équipement utilisé, et le rôle de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), comme élément majeur de qualité et de sécurité [8],
 - l'intégration des données récentes de la littérature porte sur plusieurs points, tels que la confirmation de la supériorité de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans certains cancers (ORL, prostate) et l'apport des nouvelles techniques pour améliorer le bénéfice clinique, comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les tumeurs pelviennes et la radiothérapie stéréotaxique dans les tumeurs du foie [1] ;
- optimisation–justification des actes ;

Les recommandations émises ont été validées par des experts professionnels selon une méthodologie rigoureuse afin d'harmoniser les pratiques cliniques. Pour chaque localisation, un plan type a été adopté, qui aborde successivement les points suivants :

 - indications de la radiothérapie,
 - examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie,
 - description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques,
 - délimitation des volumes d'intérêt : volumes cibles et organes critiques,
 - techniques d'irradiation : recommandées, acceptables, déconseillées,
 - dose totale et fractionnement,
 - contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image ;
- cadre général de la radioprotection des patients.

Les articles du Code de santé publique relatifs à la radioprotection des patients (articles R. 1333-55 à R. 1333-74 introduits par décret n° 2003-270 du 24 mars 2002) concernent tous les professionnels utilisateurs de rayonnements ionisants : oncologues radiothérapeutes, physiciens médicaux, manipulateurs en électroradiologie, radiologues, médecins nucléaires, chirurgiens-dentistes, spécialités avec activité interventionnelle (cardiologues, orthopédistes).

La problématique de la radioprotection des patients en radiothérapie présente plusieurs particularités par rapport à l'imagerie, dont la principale est son utilisation à visée thérapeutique et non diagnostique à des doses supérieures d'un facteur 10^3 à 10^4 chez des patients dont le risque vital est engagé. De ce fait, l'optimisation doit répondre au double objectif de délivrer une dose tumoricide

Tableau 1
Synthèse des recommandations pour le traitement des cancers de la prostate selon le groupe pronostique.

Hormonothérapie	Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Faible risque</i>					
Non	Prostate : 74 Gy/37 fractions (jusqu'à 80 Gy/40 fractions ^a)	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidien Curiethérapie (iode 125)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans modulation guidée par l'image quotidiennement si la dose totale est de 74 Gy Hypofractionnement modéré dans la prostate seulement (2,5–4 Gy/fraction) ^d	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans guidage par l'image Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec balistique à 3 faisceaux ou 4 faisceaux obliques Doses inférieures à 70 Gy	Radiothérapie stéréotaxique avec hypofractionnement extrême (6–10 Gy/fraction) Radiothérapie focale
<i>Risque intermédiaire</i>					
Courte (4–6 mois) : en l'absence d'escalade de dose ou pour les tumeurs de risque intermédiaire défavorable	Prostate : 78–80 Gy/39–40 fractions ^b Vésicules séminales : 46–50 Gy/23–25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de boost intégré ± aires ganglionnaires pelviennes ^c : 46–50 Gy/23–25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de boost intégré	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (78–80 Gy) avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidien Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec guidage par l'image (46 Gy) puis complément prostatique par curiethérapie (iode 125 ou haut débit) Curiethérapie (iode 125) si seulement un seul critère de risque intermédiaire	Techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec boost intégré avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidien Hypofractionnement modéré dans la prostate seulement (2,5–4 Gy/fraction) ^d	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans guidage par l'image Doses inférieures à 78 Gy Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	Escalade de dose focalisée (lésion dominante)
<i>Risque élevé</i>					
2–3 ans	Prostate : 74–80 Gy/37–40 fractions Vésicules séminales : 46–50 Gy/23–25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de boost intégré ± aires ganglionnaires pelviennes ^c : 46–50 Gy/23–25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de boost intégré	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (78–80 Gy) (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidien Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec guidage par l'image (46 Gy) puis complément prostatique par curiethérapie (iode 125 ou haut débit de dose)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans modulation guidée par l'image quotidiennement Techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec boost intégré avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidien Hypofractionnement modéré dans la prostate seulement (2,5–4 Gy/fraction) ^d	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans guidage par l'image Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et balistiques à 3 faisceaux ou 4 faisceaux obliques Doses inférieures à 70 Gy Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en cas d'irradiation ganglionnaire associée	Escalade de dose focalisée (lésion dominante)
<i>Loge prostatique (après prostatectomie)</i>					
Courte (6 mois) en situation de récurrence biologique après prostatectomie	Loge prostatique : 66 Gy/33 fractions (70–74 Gy focalisé en cas de maladie macroscopique) ± aires ganglionnaires pelviennes ^c : 46–50 Gy/23–25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de boost intégré	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ^e (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image quotidien (loge) ou recalage osseux	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans guidage par l'image quotidien	Doses inférieures à 66 Gy Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en cas d'irradiation ganglionnaire associée	

^a La haute dose est possible pour les tumeurs de pronostic favorable mais n'est pas recommandée.

^b Dose élevée en l'absence d'hormonothérapie.

^c L'irradiation (avec radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) des aires ganglionnaires pelviennes peut être proposée pour les tumeurs de risque intermédiaire agressives et encore plus clairement pour les tumeurs de haut risque (elle est déconseillée pour les tumeurs de faible risque).

^d L'hypofractionnement modéré prostatique n'est pas encore totalement un standard thérapeutique mais pourrait le devenir très prochainement.

^e La RCMI est recommandée en cas d'irradiation ganglionnaire associée.

à la tumeur et protéger au mieux les organes critiques. Outre la dose délivrée à titre thérapeutique, doivent être pris en compte la dose délivrée par l'imagerie de contrôle de positionnement, variable selon l'appareillage utilisé, et le fait que les techniques de haute précision (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, radiothérapie stéréotaxique) peuvent délivrer des doses de niveau faible dans des volumes étendus qui comportent potentiellement un risque faiblement accru de survenue d'un second cancer en territoire irradié.

L'objectif pédagogique de ce document doit également être souligné. Afin de favoriser l'utilisation de ce guide au quotidien, pour chaque localisation, un tableau situé en fin de chapitre synthétisera les points majeurs, comme dans l'exemple du chapitre sur le cancer de la prostate (Tableau 1).

4. Description du document

4.1. Contenu

La première partie est consacrée aux principes généraux avec un nombre volontairement limité de chapitres permettant d'aborder des points d'actualité importants sans redondance avec le livre blanc de la radiothérapie en France paru en 2013 :

- introduction, objectifs, contenu-méthodologie ;
- processus de radiothérapie : contexte réglementaire, techniques de traitement, étapes de prise en charge, partage des tâches : recommandations de la Société française de radiothérapie oncologique et de l'Association française du personnel paramédical d'électroradiologie pour le guidage par l'image ;
- outils de management de la qualité et de la gestion des risques au quotidien selon une approche procédures-check-list ;
- radiothérapie guidée par l'image : modalités disponibles, radioprotection des patients, conduite à tenir en cas de déviation : imagerie du patient, imagerie des volumes cibles et organes critiques ;
- accompagnement de la mise en place des nouvelles techniques (Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale [GPMED] – Autorité de sûreté nucléaire) ;
- doses aux organes à risque.

La seconde partie traite des principales localisations :

- prostate ;
- sein ;
- poumon primitif ;
- voies aérodigestives supérieures : cavité buccale, oropharynx, pharyngolarynx, cavum, massif facial, glandes salivaires ;
- métastases : poumon, foie, cerveau, os, autres (ganglions, surrénales) ;
- gynécologie : col, endomètre ;
- rectum, canal anal ;
- œsophage, cardia, estomac ;
- pancréas ;
- tumeurs primitives du foie ;
- vessie ;
- tumeurs primitives du cerveau malignes et bénignes (ménin-giome, schwannome, adénome hypophysaire) ;

- lymphomes ;
- sarcomes ;
- pédiatrie ;
- peau ;
- situations particulières (pacemaker, prothèse totale de hanche, grossesse) ;
- prévention des cancers radio-induits.

4.2. Méthodologie

Celle-ci est restée volontairement simple avec un comité de pilotage représenté par le bureau de la Société française de radiothérapie oncologique, un groupe de rédaction et un groupe de relecture composés d'experts dont le choix aura été fait sur des critères objectifs :

- expérience démontrée dans la pathologie et les techniques utilisées dans cette dernière ;
- inclusion régulière dans les protocoles de recherche clinique ;
- publications référencées ;
- activité de formation reconnue.

5. Conclusion

Cette seconde édition, pilotée par la Société française de radiothérapie oncologique et réalisée avec l'aide des autres professions de la radiothérapie, a pour objectifs d'accompagner et d'aider les professionnels afin d'optimiser leur pratique pour le bénéfice des patients. Elle s'inscrit dans une démarche évolutive avec dans sa continuité la création d'un groupe de radiothérapie en conditions stéréotaxiques Société française de radiothérapie oncologique-Société française de physique médicale et la mise à jour du référentiel Siriade qui poursuivent les mêmes objectifs.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] SFRO, SFPM, ASN, HAS, Inca. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. *Cancer Radiother* 2008;12:143–313.
- [2] Chauvet B, Mahé M-A, Maingon P, Mazon J-J, Mornex F, et al. Livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer. *Cancer Radiother* 2013;17:S2–72.
- [3] Plan cancer 3. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2014 [Disponible en ligne à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer?gclid=CPy6yeHLi74CFbLltAod3V4ALw>].
- [4] Les cancers en France. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2013.
- [5] Observatoire national de la radiothérapie. Rapport d'enquêtes : situation fin 2014 et évolution depuis 2007; 2016 [Publication électronique sur sfro.org].
- [6] Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Lievens Y, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS projects. *Radiother Oncol* 2005;75:355–65.
- [7] Bibault J-E, Dewas S, Vautravers-Dewas C, Hollebecque A, Jarraya H, Lacornerie T, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. *PLoS One* 2013;8:e77472.
- [8] Marchesi V, Dedieu V, Lacornerie T, Buchheit I. Appareillage et technologies de repositionnement en radiothérapie stéréotaxique extracrânienne. *Cancer Radiother* 2014;18:253–7.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 2

Processus du traitement par irradiation[☆]



The irradiation process

I. Barillot^a, B. Chauvet^b, J.M. Hannoun Lévi^c, A. Lisbona^d, T. Leroy^e, M.A. Mahé^{d,*}

^a Centre universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France

^b Département de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 84918 Avignon cedex 9, France

^c Département de radiothérapie oncologie, centre Antoine-Lacassagne, université Nice-Sophia, 33, avenue de Valombrose, 06000 Nice, France

^d Institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain cedex, France

^e Département universitaire de radiothérapie-curiéthérapie, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Réglementation
Processus
Radiothérapie externe
Curiéthérapie

R É S U M É

Le but de cet article est de décrire le contexte réglementaire de l'exercice de la radiothérapie en France, les processus de radiothérapie externe et de curiéthérapie et les recommandations du suivi des patients.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

The purpose of this article is to describe the regulatory framework of the radiotherapy practice in France, the external irradiation and brachytherapy process and the guidelines for patient follow-up.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Regulation
Process
External irradiation
Brachytherapy

1. Contexte réglementaire

1.1. Autorisations et critères d'agrément

Les centres autorisés en radiothérapie sont soit des cabinets libéraux indépendants, soit des services intégrés au sein d'établissements de santé. Depuis le 22 juin 2000, tout établissement de santé, public ou privé, est soumis à l'autorisation du ministre chargé de la Santé ou de l'agence régionale de santé (article L. 6122-1 du Code de la santé publique). Cet article a été modifié par l'ordonnance 2003-850 du 4 septembre 2003. Elle visait à simplifier l'organisation et le fonctionnement du système de santé, ainsi que les procédures de création d'établissements ou de services sociaux ou médico-sociaux soumis à autorisation. La loi Hôpital, patients, santé, territoire (HPST) du 21 juillet 2009 a apporté des éléments supplémentaires concernant la coopération entre les établissements hospitaliers. Elle a créé les communautés hospitalières de

territoire, instrument de coopération entre établissements de santé publics, et confirmé l'importance des groupements de coopération sanitaire (GCS), cadre des coopérations entre tous types d'acteurs de santé, publics ou privés, établissements ou autres formes de regroupements professionnels. Les groupements de coopération sanitaire existent depuis 1996 et reposent sur une convention constitutive qui permet, selon la volonté des acteurs, de mettre en commun des moyens, humains, financiers, mobiliers ou immobiliers, ou de mutualiser des activités ou des services. Depuis la loi Hôpital, patients, santé, territoire, certains groupements de coopération sanitaire ont la possibilité d'aller au-delà de la mise en commun de moyens et d'être titulaires d'autorisations d'activités de soins, devenant des groupements de coopération sanitaire-établissements de soins (GCS-ES).

Le décret n° 2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de traitement du cancer a modifié le code de la santé publique en insérant une section spécifique pour le traitement du cancer. Afin de traiter les malades atteints de cancer, les structures de soins doivent disposer depuis fin 2009 d'une autorisation spécifique délivrée par l'agence régionale de santé (ARS) dont elles dépendent. Les autorisations sont délivrées désormais en fonction des critères publiés par l'Institut

[☆] Première partie : principes généraux.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marc-andre.mahé@ico.unicancer.fr (M.A. Mahé).

national du cancer (INCa), distinctement pour les activités chirurgie du cancer, radiothérapie et chimiothérapie. Les établissements privés ou publics, ou les regroupements professionnels (cabinets libéraux) autorisés pour le traitement des cancers doivent :

- remplir des conditions transversales de qualité quel que soit le type de prise en charge et de thérapeutique (décrets n° 2007-388 et 389 du 21 mars 2007) : annonce et plan personnalisé de soins, pluridisciplinarité, respect de référentiels, accès aux soins de support et aux thérapeutiques innovantes ;
- satisfaire à des critères d'agrément définis par l'INCa [1] ;
- respecter des seuils d'activité minimale à atteindre pour certains traitements. En radiothérapie, les autorisations sont accordées aux structures équipées d'au moins deux accélérateurs par site et traitant au moins 600 patients par an (arrêté du 29 mars 2007).

L'autorisation est accordée soit à un ou plusieurs médecins (cas des cabinets libéraux), soit au responsable d'établissement, pour une période de cinq ans renouvelable.

1.2. Obligations réglementaires au titre de la radioprotection des patients

L'autorisation d'activité de soins délivrée par l'agence régionale de santé est une condition nécessaire mais pas suffisante, elle doit être complétée par une autorisation de détention et d'utilisation de sources de rayonnements ionisants délivrée par l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) au titre de la réglementation en radioprotection (articles R. 1333-23 à R. 1333-43 du Code de la santé publique), pour une durée maximale de dix ans. Cette seconde autorisation est délivrée à la personne physique ou morale responsable de l'activité. L'obtention de cette autorisation est conditionnée par le respect de l'ensemble de la réglementation en matière de radioprotection (conformité des locaux et des équipements, protection du public et des professionnels [zonage, surveillance dosimétrique, etc.]) et, depuis le décret du 24 mars 2003 (articles R. 1333-55 à R. 1333-74 du Code de la santé publique), de mesures spécifiques à la radioprotection des patients. La radioprotection des patients est basée sur deux principes, la justification et l'optimisation, et non sur le principe de limite de dose, telle qu'elle est appliquée réglementairement pour la radioprotection de la population et des travailleurs. La radioprotection, dans le cas de la radiothérapie externe et de la curiethérapie, signifie la réduction des effets potentiellement nocifs des radiations ; elle passe par le respect des indications (justification) et la réduction au minimum de la dose délivrée aux tissus sains (optimisation). L'une et l'autre relèvent des recommandations professionnelles de bonnes pratiques formalisées dans des référentiels.

1.2.1. Justification de la radiothérapie

L'obligation de justification au titre de la radioprotection (article R. 1333-56, 57 et 66 du Code de la santé publique, code de la santé publique) est un cas particulier de celle exigée pour tout acte médical par le code de déontologie médicale (article R. 4127-8 du Code de la santé publique). L'acte doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles.

La justification de la décision d'irradier repose sur la mise en parallèle des avantages de la radiothérapie avec ses inconvénients, en se fondant sur les connaissances médicales avérées et en discutant les alternatives thérapeutiques éventuelles. Ces principes de justification sont repris dans les critères d'autorisation de l'agence régionale de santé.

1.2.2. Optimisation en radiothérapie

L'optimisation en radiothérapie se définit comme l'ensemble des actions médicales et techniques, qui, au cas par cas, permettent d'obtenir le meilleur rapport bénéfices/risques, c'est-à-dire permettent de délivrer dans un temps adapté une dose optimale à la tumeur et la dose la plus faible possible dans les organes à risque et les tissus sains. Il est important de souligner que, contrairement au principe de justification, qui se base sur des essais cliniques ou à défaut un consensus pluridisciplinaire, le principe d'optimisation est posé a priori par la réglementation : tout moyen permettant de minimiser la dose aux tissus sains doit être mis en œuvre, que le bénéfice clinique en soit démontré ou non.

Le degré d'optimisation peut varier selon que l'objectif du traitement est curatif ou palliatif.

Les traitements à visée curative requièrent souvent un degré de sophistication technique et d'optimisation plus élevé que les traitements palliatifs. Pour les patients traités à visée curative et dont l'espérance de vie est longue, seule une surveillance au long cours permet de bien évaluer les éventuels effets tardifs de la radiothérapie. Les procédures d'optimisation sont en permanente évolution en fonction des progrès de la technique et des connaissances médicales avérées en radiothérapie. Elles dépendent également des moyens techniques et humains dont dispose chaque centre.

La mise en œuvre de l'optimisation est réelle à chaque étape de la mise en œuvre générique du processus de traitement par irradiation et pour chaque patient individuellement. Ce processus fait l'objet d'un consensus implicite depuis que cette activité existe avec des évolutions au gré de la connaissance et des avancées technologiques. Il fait appel à un travail d'équipe où interviennent les oncologues radiothérapeutes, les physiciens médicaux, les dosimétristes et les manipulateurs en électroradiologie médicales (MERM). L'un des objectifs de ce référentiel est de formaliser ce consensus.

2. Processus du traitement

La stratégie thérapeutique globale est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la prescription médicale de l'irradiation (justification, choix des modalités) est réalisée lors de la consultation initiale de mise en traitement. Le programme personnalisé de soins ainsi que tous les documents d'information sont remis lors des consultations d'annonce.

2.1. Processus de traitement par irradiation externe

Le traitement est une séquence thérapeutique issue d'une prescription unique pour une même pathologie (par exemple : cancer du sein ou cancer de la prostate) et délivrée dans une même séquence de temps (avec ou sans interruption, prévue [*split course*] ou imprévue), qu'elle ait donné lieu à une seule ou à plusieurs préparations.

2.1.1. Étapes de la préparation du traitement

Le processus de préparation de l'irradiation décrit ci-dessous constitue le processus standard de toute irradiation externe, quelle que soit la technique qui est utilisée. L'oncologue radiothérapeute doit successivement :

- prévoir et tracer la prescription technique de la radiothérapie (irradiation curative ou palliative, volumes cibles, doses totales et par séance pour chaque volume, nombre de séances quotidiennes et étalement) ;
- déterminer la position du patient pour le traitement et l'utilisation éventuelle de systèmes de contention ;

- définir le mode d'acquisition des données de la scanographie de planification (injection éventuelle de produits de contraste, limites anatomiques, épaisseur de coupes, etc.) ;
- utiliser toutes les informations dont il dispose, notamment cliniques et d'imagerie pour entourer précisément (déliméer) les volumes anatomiques d'intérêt (tumeur à traiter et organes à protéger du rayonnement) ;
- déterminer les marges (expansions autour des volumes cibles ou des organes critiques intégrant différents paramètres cliniques, physiques et biologiques) destinées à s'assurer que le volume à irradier englobe toutes les cellules cancéreuses à tout moment (mouvements de la tumeur, des organes à risque, du patient pendant la séance ou d'une séance à l'autre) ;
- définir et choisir une technique d'irradiation.

À partir de ces choix, le dosimétriste ou le physicien médical peut effectuer la planification de la distribution de dose.

Après une double validation de cette planification par le physicien médical et l'oncologue radiothérapeute, les étapes suivantes comportent :

- le double calcul de la dose ;
- le transfert des données dans le système d'enregistrement et de vérification des paramètres du système d'information de la radiothérapie ;
- les différentes opérations de contrôle qualité, dont la dosimétrie in vivo ;
- la validation du positionnement du patient et de la cible à la première séance de traitement.

2.1.1.1. Étape 1 : prescription technique de radiothérapie. La prescription technique de radiothérapie (ou plan de radiothérapie au sens de projet technique) est rédigée par l'oncologue radiothérapeute. Elle doit préciser les éléments ci-dessous soit explicitement, soit par référence à un protocole formalisé.

2.1.1.1.1. Définition des volumes cibles cliniques et des organes à risque. La définition du volume tumoral macroscopique (GTV) et du volume cible anatomoclinique (CTV) doit se faire selon les recommandations des rapports 50, 62 et 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [2–4].

Le volume tumoral macroscopique correspond, selon le rapport 50 de l'ICRU 50, à toute lésion maligne visible ou palpable. Ce volume tumoral macroscopique est déterminé par l'examen clinique et par toutes les techniques d'imagerie ou d'endoscopie (voire exploration chirurgicale) appropriées pour définir l'extension macroscopique de la localisation tumorale considérée. Afin de décrire le volume tumoral macroscopique le plus précisément possible, le rapport 62 de l'ICRU a recommandé de décrire séparément, si besoin, le volume tumoral relatif à la tumeur primitive (GTV-T) et le volume relatif aux extensions ganglionnaires, contiguës ou non (GTV-N).

Le volume cible anatomoclinique est un volume tissulaire qui contient le volume tumoral macroscopique et toutes les extensions infracliniques microscopiques de la lésion tumorale. Le rapport 62 de l'ICRU a ensuite introduit comme pour le volume tumoral macroscopique les notions de « volume cible anatomoclinique-T » (CTV-T) et de « volume cible anatomoclinique-N » (CTV-N), et le rapport 83 de l'ICRU a introduit la notion de « définition probabiliste » de l'extension microscopique et la nécessité de se référer à des recommandations de définition du volume cible anatomoclinique lorsqu'elles ont été publiées.

Les organes à risques sont les tissus sains dont la radiosensibilité peut influencer le niveau de la dose prescrite ou la planification de la distribution de la dose.

2.1.1.1.2. Prescription des doses d'irradiation pour chaque volume. À cette étape, l'oncologue radiothérapeute est amené à prescrire

une dose qui, dans un contexte à visée curative, a pour objectif de contrôler la tumeur et ses extensions microscopiques. Il précise également au physicien médical ou au dosimétriste qui réaliseront la planification de la dose les valeurs des contraintes dose-volume au niveau des organes à risque (OAR) considérés. La manière de prescrire n'est pas codifiée dans les rapports de l'ICRU, il est en revanche nécessaire de rendre compte des doses délivrées selon les recommandations de ces rapports. C'est pourquoi nous avons choisi d'aborder plus précisément la problématique de la prescription conjointement avec celle du rapport de la dose en fonction des différentes techniques lors de l'étape 8.

2.1.1.1.3. Prescription de la dose de contrôle tumoral. La dose de contrôle tumoral est celle nécessaire pour obtenir, avec un maximum de probabilité, la stérilisation locale définitive de la tumeur. Cette dose de contrôle tumoral est actuellement connue empiriquement avec une assez bonne précision. Elle dépend des facteurs pronostiques, dont le type histologique et le volume tumoral.

La notion de « volume cible biologique » objectivée par l'imagerie fonctionnelle émerge actuellement. La tomographie par émission de positons (TEP) peut permettre, dans certains cas, d'objectiver au sein du volume tumoral macroscopique des zones « biologiquement avides de glucose » avec le fluorodésoxyglucose (FDG), et des zones hypoxiques avec le fluoromisonidasole (F-Miso). Ces derniers éléments ne sont actuellement pris en compte, dans la prescription de radiothérapie, que lors d'études de recherche clinique mais pourraient devenir importants dans la détermination de la dose, du type de rayonnement ou des traitements associés.

Toute irradiation se définit par trois paramètres : le fractionnement qui est le nombre de fractions, l'étalement qui est le décompte entre le premier et le dernier jour du traitement, et la dose totale. Le fractionnement classique est de cinq séances de 1,8 à 2 Gy par semaine. Lorsque le traitement comporte plus d'une fraction par jour, il est dit « hyperfractionné ». L'intervalle entre deux fractions doit être au minimum de 6 heures afin d'assurer un taux suffisant de réparation cellulaire. Dans cette situation, la dose par fraction est inférieure à 1,8 Gy. Cette modalité permet d'accélérer un traitement et peut être bénéfique en prévenant la repopulation cellulaire tumorale. Les réactions aiguës des tissus sains à renouvellement rapide pouvant être augmentées par l'hyperfractionnement, la dose totale prescrite est souvent réduite par rapport à un fractionnement classique. Lorsque la dose par fraction quotidienne est supérieure à 2 Gy, la radiothérapie est dite « hypofractionnée ». La dose totale délivrée par un schéma hypofractionné est biologiquement différente d'un tissu à l'autre et en général supérieure à la dose « physique » prescrite. La dose totale prescrite est donc plus faible et le traitement plus court qu'avec un fractionnement classique. Il est possible, dans certaines limites, de convertir la dose hypofractionnée en dose équivalente biologique à 2 Gy/fraction (EQD 2 Gy) en utilisant le modèle linéaire-quadratique. Par exemple, il existe un logiciel de calcul disponible en application smartphone ou sur le site <http://www.sfjro.fr> permettant de calculer de telles équivalences. L'hypofractionnement est qualifié de modéré lorsque la dose par séance est supérieure à 2 Gy et jusqu'à 6 Gy (le modèle linéaire-quadratique d'équivalence est alors applicable), ou d'extrême pour des doses supérieures à 6 Gy (utilisées notamment dans la radiothérapie ablative en conditions stéréotaxiques) pour lesquelles le modèle linéaire-quadratique n'est pas applicable.

2.1.1.1.4. Dose de tolérance aux organes à risque. La connaissance de la dose de tolérance aux organes à risque est fondamentale lors de la planification d'un traitement. Certains organes assurent des fonctions vitales et doivent donc impérativement être préservés après irradiation alors que d'autres assurent des fonctions non vitales, mais leur préservation engage la qualité de vie du patient après le traitement.

Certaines maladies peuvent rendre les tissus ou les cellules plus sensibles aux rayonnements (microangiopathies, tabagisme,

diabète, etc.) ou certaines affections héréditaires (ataxie télangiectasique). Les thérapeutiques associées, notamment les chimiothérapies, les biothérapies ciblées, voire la chirurgie, peuvent entraîner des modifications significatives de ces doses de tolérance. Ces associations thérapeutiques et leurs effets secondaires doivent être pris en compte.

La plupart des organes à risque sont constitués de plusieurs types de tissus, certains réagissant précocement (réactions aiguës), d'autres de façon retardée (réactions tardives), vis-à-vis de l'irradiation. Par ailleurs, la tolérance fonctionnelle des organes à l'irradiation dépend de leur architecture. Schématiquement, on distingue :

- les tissus avec architecture en série (moelle épinière, tube digestif, nerfs, etc.) : la destruction d'une sous-unité de l'organe par une dose trop élevée altère toute sa fonction (comme le maillon d'une chaîne). Dans ce cas, la dose de tolérance (contrainte de dose) est définie par la dose maximale délivrée à cet organe ;
- les tissus avec architecture en parallèle (poumon, rein, foie, parotide, etc.) : l'organe est constitué de sous-unités indépendantes entre elles. La fonction de l'organe n'est altérée que lorsque plusieurs sous-unités sont détruites. L'organe dans son ensemble est très sensible à l'irradiation mais une dose élevée sur un petit volume est tolérable : la dose de tolérance (contrainte de dose associée à un volume) est définie de la façon suivante : $V_x \leq Y\%$, ce qui signifie que la dose x Gy ne doit pas être délivrée dans plus de $Y\%$ du volume de l'organe à risque.

L'architecture des organes à risque peut avoir un impact sur la délimitation des organes à risque. Ainsi, pour un organe en série tubulaire comme le rectum, il est préférable, selon le rapport 83 de l'ICRU de délimiter la paroi plutôt que l'organe. Du fait de la contrainte dose-volume, un organe en parallèle devra être délimité en totalité alors que pour un organe en série, où la dose maximale reçue est la contrainte, l'extension de la délimitation a moins d'incidence.

La tolérance des tissus sains a fait l'objet d'une publication dans *Cancer Radiothérapie* en 2010 [5]. Les recommandations actuelles de délimitation (avec un lien vers les atlas de délimitation lorsqu'ils existent) et les contraintes de dose des différents organes sont décrites dans le chapitre 6 de cet ouvrage et sont reprises lorsqu'elles sont spécifiques dans les chapitres des différentes localisations tumorales.

2.1.1.2. Étape 2 : positionnement du patient et contrôle des mouvements respiratoires.

2.1.1.2.1. *Accessoires de positionnement et de contention.* Il faut stabiliser la position du patient pendant le traitement pour garantir la reproductibilité des séances dans des conditions de confort compatibles avec leur durée et l'état du patient en prenant en compte les objectifs du traitement. Il est recommandé de disposer de procédures formalisées qui décrivent les conditions d'installation pour chaque localisation tumorale irradiée. Les accessoires de positionnement et de contention sont les plans inclinés, les cales personnalisées, les repose-tête, les appuis-bras, les contentions thermoformées, les mousses polymérisables, les systèmes à dépression, etc. Différents modèles sont commercialisés et chaque centre a le choix des dispositifs qui conviennent le mieux en fonction de ses contraintes pour atteindre l'objectif de la réduction des incertitudes de positionnement selon la localisation traitée.

2.1.1.2.2. *Asservissement respiratoire.* Lorsque la tumeur est mobile avec la respiration, l'irradiation avec asservissement respiratoire, de plus en plus utilisée, permet de mieux adapter les faisceaux d'irradiation à la tumeur et de mieux protéger certains organes critiques (le poumon, le cœur, etc.), ouvrant la voie à une augmentation de dose pour améliorer la probabilité de

contrôle local et/ou à une amélioration de la tolérance (rapport sur l'évaluation médicoéconomique de la radiothérapie conformationnelle asservie à la respiration dans les cancers du poumon et du sein. Programme de Soutien aux techniques innovantes et coûteuses [Stic] de P. Giraud et al. de décembre 2008). Il s'agit d'un outil d'optimisation complémentaire des autres techniques de haute précision actuellement mises en œuvre en radiothérapie (radiothérapie conformationnelle, avec ou sans modulation d'intensité, radiothérapie en conditions stéréotaxiques). En fonction de l'approche utilisée et des capacités du patient, des dispositifs dédiés (spiromètres et lunettes, marqueurs infrarouges, compresseurs diaphragmatiques, scanographe quadridimensionnel, etc.) sont utilisés et doivent alors être mis en place dès l'étape de positionnement.

Deux principales approches peuvent être actuellement distinguées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie préthérapeutique et l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils de traitement s'effectue automatiquement à un niveau du cycle respiratoire donné. Enfin, une stratégie récente, le « *tracking* », consiste à suivre en temps réel les mouvements de la tumeur ou à adapter en continu les faisceaux d'irradiation à ses mouvements, soit en la localisant directement si elle est visible sur l'imagerie, soit en suivant un repère fiduciel radio-opaque implanté dans la tumeur ou à proximité [6,7].

Le choix de la méthode dépend des objectifs cliniques et des capacités du patient, aucune technique ne répondant à l'ensemble des situations rencontrées. Il faut souligner la nécessité d'un temps d'apprentissage par le patient lors de la préparation à ces techniques d'irradiation, dépendant des capacités respiratoires et d'adaptation du patient. L'irradiation des tumeurs proches du diaphragme, très mobiles avec la respiration, et, quelle que soit la localisation tumorale, l'irradiation thoracique des patients souffrant d'une insuffisance respiratoire importante représentent les principales indications actuelles.

2.1.1.3. *Étape 3 : mode d'acquisition des images de la scanographie de planification.* L'acquisition des données anatomiques est réalisée par le manipulateur sous la responsabilité de l'oncologue radiothérapeute. En cas d'injection de produit de contraste, il convient de prévenir les complications liées à cette injection. Pour cela, il faut que :

- le risque allergique du patient soit systématiquement estimé avant l'injection du produit de contraste iodé. Un protocole de prémédication connu de tous est appliqué le cas échéant. Un médecin est présent au moment de l'injection. Un chariot de réanimation est disponible ;
- les résultats de la fonction rénale soient disponibles avant la réalisation de la scanographie, mais aussi de la remnographie pour ne pas sous-estimer le risque d'insuffisance rénale, surtout chez le patient diabétique ;
- des modes opératoires décrivent la réalisation des examens d'imagerie tridimensionnelle pour chaque localisation tumorale.

Les images de la scanographie de planification doivent être jointives et acquises sur le mode hélicoïdal. L'épaisseur de coupe doit être adaptée au degré de précision de la technique d'irradiation, afin que la reconstruction tridimensionnelle des volumes et des images reconstruites après traitement des données (*digitally reconstructed radiograph* [DRR]) lors de la phase de planification soit de qualité optimale.

Pour chaque localisation tumorale, la zone d'intérêt à couvrir par la scanographie doit être précisée dans la documentation qualité destinée aux manipulateurs pour s'assurer que la totalité du volume cible et des organes à risque concernés par l'irradiation seront pris

en considération lors de la planification et en particulier pour le calcul des histogrammes dose–volume.

L'injection de produit de contraste est utile dès que l'on veut utiliser la scanographie de planification pour définir les volumes cibles ganglionnaires qui sont pratiquement toujours positionnés relativement aux vaisseaux. Le produit de contraste permet également de rehausser le tissu tumoral ou certains tissus sains bien vascularisés, mais cette injection perd de son intérêt si l'on utilise d'autres modalités d'imagerie plus performantes pour visualiser la tumeur macroscopique. Le produit de contraste, en rehaussant la densité des tissus, modifie de manière quasiment négligeable (tête et cou) ou de manière plus importante (abdomen), la densité d'un plus ou moins grand nombre de pixels des images sur lesquels les logiciels de calcul de dose se basent, ce qui peut entraîner des variations de l'estimation de la dose, surtout lorsque des algorithmes de calcul prenant en compte les hétérogénéités (algorithmes de type B) sont utilisés. Ainsi, lorsqu'une injection est réalisée, il faut autant que nécessaire corriger la surdensité induite par cette injection par les moyens les plus appropriés (correction par le logiciel de calcul des densités, acquisition d'une série d'images sans injection pour que la distribution de dose puisse être calculée plus précisément sur des images non rehaussées).

Lorsqu'une technique d'irradiation asservie à la respiration est envisagée, l'acquisition des images scanographiques doit être adaptée à la technique d'asservissement choisie pour définir la position du volume cible au cours du cycle respiratoire : scanographie en inspiration bloquée (spiromètre et lunettes), ou scanographie quadridimensionnelle, permettant la prise en compte des mouvements du volume cible liés à la respiration, lorsque le centre en est équipé.

2.1.1.4. Étape 4 : utiliser toutes les informations pour délimiter les volumes anatomiques d'intérêt. La scanographie utilisée pour la délimitation des volumes, bien adaptée à la plupart des organes à risque, est parfois insuffisante pour la délimitation des volumes cibles. La délimitation du volume tumoral macroscopique et de certaines parties du volume cible anatomoclinique est alors basée sur les données de l'imagerie la plus performante, recalée avec la scanographie de planification.

L'accès à IRM et la tomographie par émission de positons de planification étant encore limité dans de nombreux centres français, c'est l'imagerie réalisée pour le diagnostic qui est largement utilisée. Les logiciels de délimitation et de planification disposent d'outils permettant un recalage des IRM et de la tomographie par émission de positons (voire échographie tridimensionnelle) avec les images de la scanographie de planification. Cependant, il faudra vérifier auparavant que les séries axiales des deux examens ont été acquises dans des conditions permettant de garantir la fiabilité du résultat du recalage. Si la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose est utilisée, le seuil de *standard uptake value* (SUV) considéré comme significatif devra être choisi après discussion avec les médecins nucléaires, car la manipulation inappropriée du contraste de l'image peut faire varier le volume de la lésion hypermétabolique du simple au double.

L'utilisation de l'imagerie la plus performante ne garantit pas à elle seule la fiabilité et la reproductibilité de la délimitation. L'utilisation d'atlas est recommandée, et la participation régulière à des ateliers de délimitation dans le cadre du développement professionnel continu est recommandée et permet d'améliorer ses pratiques.

2.1.1.5. Étape 5 : déterminer les marges destinées à s'assurer que le volume à irradier englobe toutes les cellules cancéreuses à tout moment. La notion de volume cible prévisionnel (PTV) a été définie pour la première fois dans le rapport 50 de l'ICRU : il s'agit d'un concept géométrique permettant de définir de manière appropriée le positionnement des champs d'irradiation, leur taille et leur

forme, en prenant en compte les variations géométriques possibles en cours de traitement, afin de s'assurer que la dose prescrite est bien la dose reçue par le (ou les) volume(s) cible(s) anatomoclinique(s).

Ces variations géométriques sont en lien avec les déviations du positionnement du patient, les mouvements internes des organes contenant le (ou les) volume(s) cible(s) anatomoclinique(s), le changement de taille ou de forme des organes contenant le (ou les) volume(s) cible(s) anatomoclinique(s), ainsi que les variations de la géométrie des champs. Le volume cible prévisionnel est donc construit en ajoutant au volume cible anatomoclinique des marges géométriques pour compenser ces variations [8].

Afin de déterminer ces marges, le rapport 62 de l'ICRU a introduit les notions de « marge interne », de « volume cible interne » (ITV) et de « marge de positionnement ». La marge interne correspond à la marge qui doit être appliquée pour compenser les mouvements physiologiques et les variations de taille, forme et position du volume cible anatomoclinique pendant l'irradiation, relativement aux coordonnées d'un point interne de référence. Cette marge interne est souvent asymétrique. Le volume cible interne inclut le volume cible anatomoclinique et la marge interne. Le volume cible interne est une notion particulièrement utile pour les préparations utilisant une scanographie quadridimensionnelle en cas de tumeur mobile avec la respiration et traitée avec un asservissement.

La marge de positionnement permet de compenser les incertitudes de positionnement et d'alignement de chaque faisceau, qui sont relatives non seulement au positionnement du patient par les manipulateurs d'électroradiologie médicale, mais également aux incertitudes mécaniques des équipements. Tous ces facteurs varient d'un centre à l'autre en fonction des équipements, de l'utilisation ou non de contentions et du type de stratégie de vérification du positionnement utilisé.

La marge totale entre volume cible anatomoclinique et volume cible prévisionnel est la somme quadratique des marges internes (int) et des marges de positionnement (ext), définie pour compenser les erreurs systématiques Σ et aléatoires σ selon la méthode de calcul appropriée (formule proposée par Marcel Van Herk [9]) :

$$\text{Marge} = 2 \Sigma_{\text{tot}} + 0,7 \sigma_{\text{tot}}$$

$$\text{Avec } \Sigma_{\text{tot}} = \sqrt{(\Sigma_{\text{int}})^2 + (\Sigma_{\text{ext}})^2}$$

$$\text{Et } \sigma_{\text{tot}} = \sqrt{(\sigma_{\text{int}})^2 + (\sigma_{\text{ext}})^2}$$

Toutefois, compte tenu de la difficulté de mise en œuvre de cette formule, les rapports 50 et 62 de l'ICRU autorisent le clinicien à définir le volume cible prévisionnel en fonction de l'expérience de l'équipe concernant les incertitudes géométriques et de la proximité des organes à risque.

Le rapport 83 de l'ICRU dédié à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ne recommande pas de rogner la marge lorsque les organes à risque sont inclus dans le volume cible prévisionnel, mais préconise d'utiliser le concept de volume d'optimisation au sein du volume cible prévisionnel lui-même (volume cible prévisionnel subdivolumes) avec la prescription du gradient de dose adapté.

Le rapport 62 de l'ICRU a introduit le concept de volume de planification des organes à risque (PRV) par analogie au volume cible prévisionnel. Le volume de planification des organes à risque englobe un organe à risque donné avec une marge destinée à compenser les incertitudes de positionnement et les mouvements potentiels de l'organe à risque au cours de l'irradiation. Ce concept de volume de planification des organes à risque est pertinent essentiellement pour les organes en série, surtout s'ils sont de petite taille car la contrainte de dose sera appliquée sur l'ensemble du volume de planification des organes à risque (par exemple : si le cordon médullaire est délimité, il faudra construire un volume de planification des organes à risque en ajoutant une marge de 5 mm, ce qui correspondra approximativement au canal médullaire. La dose maximale est prescrite dans le volume de planification des organes

à risque, ce qui garantit que le cordon médullaire ne recevra pas une dose supérieure malgré les incertitudes de positionnement du patient).

2.1.1.6. Étape 6 : choisir la technique d'irradiation. Actuellement, les centres de radiothérapie disposent d'au moins deux accélérateurs de particules et sont dotés de collimateurs multilames. Tous les accélérateurs sont également connectés à un système informatisé de contrôle et d'enregistrement des paramètres (*Record and Verify*).

2.1.1.6.1. Technique d'irradiation conformationnelle tridimensionnelle. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) est une irradiation transcutanée dans laquelle la forme des faisceaux d'irradiation se conforme à la forme du volume tumoral reconstruit en trois dimensions et pour laquelle le calcul prévisionnel est tridimensionnel. Elle doit être délivrée par plusieurs faisceaux, le plus souvent coplanaires, avec des photons d'énergie adaptée. Le calcul dosimétrique est fait par planification directe : le dosimétriste ou le physicien médical détermine et adapte les caractéristiques des faisceaux et évalue le calcul qui en résulte en fonction de la prescription médicale.

En 2015, on peut considérer que tous les centres utilisent comme technique de base la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle pour l'ensemble de leurs patients traités à visée curative, car lors du recensement de l'observatoire de fin 2013, seuls 2 % des traitements étaient réalisés avec des techniques bidimensionnelles et 3 % avec des techniques tridimensionnelles sans calcul d'histogramme dose-volume, le plus souvent lors d'irradiations palliatives.

Lors de l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle, les faisceaux d'irradiation sont définis à partir de la reconstruction en imagerie tridimensionnelle des volumes d'intérêt, leur orientation étant choisie pour inclure le moins possible d'organes à risque environnants. Le collimateur multilames piloté informatiquement peut générer des faisceaux de forme complexe, forme qui reste fixe pendant l'irradiation. La dose délivrée par chaque faisceau est homogène, quel que soit le type de tissu inclus à l'intérieur du volume délimité par les lames.

2.1.1.6.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Il s'agit d'une technique conformationnelle tridimensionnelle utilisant la variation de l'intensité (fluence) des faisceaux en cours d'irradiation, ce qui permet d'optimiser l'irradiation du tissu tumoral en diminuant l'irradiation des tissus sains voisins. En pratique, le calcul est fait par planification inverse. Le dosimétriste ou le physicien médical, selon la prescription médicale, adapte les contraintes de dose sur le(s) volume(s) cible(s) et les organes à risque. Ensuite, le logiciel de calcul spécifique à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité propose dans un processus itératif, en fonction de la balistique choisie, de la position et du mouvement des lames du collimateur, une solution dosimétrique conforme à la prescription¹. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet des gradients de dose plus étroits entre la dose délivrée à la tumeur et celle reçue par les tissus sains environnants. La modulation de l'intensité (fluence) du rayonnement est obtenue par le déplacement pendant la séance d'irradiation des lames du collimateur, qui filtrent plus ou moins l'intensité du rayonnement, permettant de moduler la dose délivrée point par point au sein des volumes cibles et des tissus irradiés. La complexité de ces mouvements requiert, outre des équipements adéquats sur les accélérateurs, un logiciel spécifique de calcul prévisionnel de la distribution de dose résultante. Récemment, les possibilités de planification se sont enrichies

avec la possibilité d'une rotation continue du faisceau autour du patient, aboutissant à une radiothérapie rotationnelle (archthérapie volumétrique modulée). Le bénéfice de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est reconnu par la Haute Autorité de santé (HAS) dans le traitement des cancers localisés de la prostate, des voies aérodigestives supérieures et du rachis. Il est également admis pour les cancers du col utérin et du canal anal et d'autres indications en évaluation.

La radiothérapie rotationnelle évoquée ci-dessus se décline en nos jours sous deux modalités : archthérapie volumétrique modulée et tomothérapie hélicoïdale :

- l'archthérapie volumétrique modulée (VMAT*) utilise la combinaison simultanée pendant l'irradiation d'un mouvement continu des lames du collimateur multilames, d'une variation du débit de dose et d'une variation de la vitesse de rotation du bras de l'accélérateur. Cette technique pourrait se substituer peu à peu aux autres formes de radiothérapie avec modulation d'intensité avec des angles de faisceaux fixes, du fait d'une répartition de dose plus satisfaisante et, surtout, d'une durée de séance plus courte ;
- la tomothérapie hélicoïdale utilise un accélérateur spécifique, conçu sur le modèle d'un scanographe hélicoïdal, dans lequel la source de rayons X est un accélérateur linéaire de 6 MV de courte section d'accélération. Les dispositifs de scanographie de haute énergie (MVCT) et d'irradiation sont embarqués sur un anneau rigide traversé par une table mobile sur laquelle le patient est installé. La combinaison du mouvement de translation de la table couplé à la rotation de la source de rayons X décrit une irradiation hélicoïdale. En comparaison avec les autres techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, la tomothérapie hélicoïdale a plusieurs caractéristiques : irradiation possible de plus grands volumes sans recoupe (pouvant aller jusqu'à 160 cm de long), des solutions dosimétriques très homogènes notamment lors de l'irradiation de volumes de formes complexes accompagnées par des gradients de dose très élevés. Compte tenu de ses caractéristiques, la tomothérapie hélicoïdale trouve un intérêt particulier dans certaines indications : irradiations crâniospinales étendues (médulloblastomes), irradiations complexes (mésothéliomes ou sarcomes rétropéritonéaux, tumeurs axiales et para-axiales, irradiations médullaires totales). Son intérêt par rapport à l'archthérapie volumétrique modulée fait l'objet d'une évaluation médicoéconomique dans le cas des tumeurs « tête et cou » et pelviennes bien qu'aucune différence clinique n'ait été démontrée entre ces deux techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

2.1.1.6.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une radiothérapie le plus souvent hypofractionnée extrême, à dose ablative², préparée et réalisée avec une précision de positionnement millimétrique, avec contrôle de la cible et de ses mouvements. Sur le plan dosimétrique, elle se caractérise par un gradient de dose très étroit recherché en dehors du volume cible.

Cette précision requiert un repositionnement très précis du patient avec des systèmes d'imagerie de basse énergie (kV) ou des systèmes optiques, compte tenu du niveau de dose et du gradient très étroit entre le volume cible et les tissus sains. Les équipements (table de traitement, accélérateur) et les moyens de contention doivent être adaptés à cette précision pouvant, pour des cibles mobiles avec la respiration, associer un contrôle de la respiration

¹ La fonction de modulation d'intensité peut être également utilisée en planification directe pour certaines techniques tridimensionnelles complexes dites « *field-in-field* ».

² Dose délivrée, normo- ou hypofractionnée, dont le niveau a pour objectif d'obtenir un contrôle local de longue durée. Cette définition exclut les schémas palliatifs visant uniquement à soulager un symptôme.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 3

Démarches d'amélioration de la qualité et gestion des risques en radiothérapie



Quality and safety management for radiotherapy

N. Pourel^{a,*}, C. Meyrieux^b, B. Perrin^c

^a Pôle de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 250, chemin de Baigne-Pieds, CS80005, 84918 Avignon cedex 9, France

^b Pôle de radiothérapie, département qualité, institut Sainte-Catherine, 250, chemin de Baigne-Pieds, CS80005, 84918 Avignon cedex 9, France

^c Unité de radioprotection et physique médicale, pôle d'oncologie, centre hospitalier Pasteur, 39, avenue de la Liberté, 68024 Colmar cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Qualité
Risques
Processus
Gestion
Radiothérapie

Keywords:

Quality
Safety
Process
Management
Radiotherapy

RÉSUMÉ

Les démarches d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins existent depuis de nombreuses années dans les structures de soins (établissements de santé, centres libéraux). Peu à peu, elles se sont formalisées et structurées. Ce texte de recommandations a pour objectif de décrire l'articulation de la démarche qualité et de la gestion des risques en décrivant sa structuration autour de la politique qualité-sécurité, l'approche processus, la gestion documentaire et la mesure de la qualité. Des outils de gestion des risques tels que la démarche de retour d'expérience, la cartographie des risques a priori et les *to-do-list* et autres *check-list* sont donnés en exemple et proposés comme pratiques à recommander.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Quality and safety management have been implemented for many years in healthcare structures (hospitals treating cancer, private radiotherapy centres). Their structure and formalization have improved progressively over time. These recommendations aim at describing the link between quality and safety management through its organization scheme based on quality-safety policy, process approach, document management and quality measurement. Dedicated tools, such as experience feedback, a priori risk mapping, to-do-lists and check-lists are shown as examples and recommended as routine practice.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les démarches d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins existent depuis de nombreuses années dans les structures de soins (établissements de santé, centres libéraux). Peu à peu, elles se sont formalisées et structurées. Ces démarches ont toutes pour objectif d'améliorer la qualité des traitements, d'identifier et de réduire les risques inhérents aux processus de radiothérapie en définissant des solutions adaptées et des priorités de travail [1,23]. L'objectif, en termes de réduction et de maîtrise des risques, doit être conforme aux exigences fixées par la réglementation et, au-delà, acceptable aux yeux des professionnels et au regard du service médical rendu aux patients.

Partageant en partie un ensemble d'outils, nécessitant toutes deux un investissement de tous les professionnels de radiothérapie et des responsables des structures, la démarche qualité et celle de la gestion des risques gagnent à être intégrées au sein d'une même démarche de management, utilisant les mêmes principes d'amélioration continue. Cette démarche dynamique et pérenne doit s'adapter en permanence aux évolutions techniques et réglementaires [2].

L'implication des médecins oncologues radiothérapeutes est essentielle pour le dynamisme de la démarche et pour le succès du dialogue avec la direction de la structure de soins. La mise en œuvre et la pérennisation de la démarche requièrent des moyens humains et matériels adéquats. La désignation d'un « médecin-coordonnateur » en qualité-gestion des risques, premier interlocuteur d'un qualicien dédié (au moins à temps partiel)

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : n.pourel@isc84.org (N. Pourel).

s'est avérée, dans de nombreuses structures, un tandem efficace pour que la démarche qualité devienne une culture partagée, diffusée progressivement et avec détermination au sein de l'équipe soignante.

La démarche de management de la qualité et de la gestion des risques répondent à des obligations réglementaires d'optimisation de la dose délivrée de l'article L. 1333-1 du Code de santé publique, déclinées dans la décision 2008-DC-0103 de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), homologuée par l'arrêté du 22 juillet 2009 du ministère de la Santé (publié au *Journal officiel de la République française* [JORF] n° 071 du 25 mars 2009, p5325 [3,4]).

En outre, pour les établissements de santé, soumis à la certification de la Haute Autorité de santé (HAS), la démarche qualité-sécurité en radiothérapie est une « pratique exigible prioritaire » dans la mesure où la radiothérapie est considérée, par la HAS, comme une activité à risque majeur (référence 26b du manuel de certification V2010 – édition janvier 2014 [5]).

L'objectif de ce chapitre est de présenter les modalités de structuration et d'articulation de la démarche d'amélioration continue de la qualité et de la gestion des risques et de mettre l'accent sur les outils de gestion des risques.

1. Articulation de la démarche qualité et de la gestion des risques

1.1. Structuration de la démarche

La démarche d'amélioration continue de la qualité quel que soit le contexte où elle est mise en œuvre doit être basée sur le principe « planifier, développer, contrôler, ajuster (PDCA) » (Fig. 1) [6]. Dans la majorité des cas, la structuration de la démarche se fait sous l'impulsion d'un comité de pilotage. Selon les recommandations de la HAS de mars 2012, ce comité est chargé d'identifier les objectifs à atteindre, de s'assurer de la cohérence entre ces objectifs, de valider les actions nécessaires et d'évaluer les résultats obtenus [2]. Il est constitué des professionnels du service dans leur diversité. Sa direction est (idéalement) assurée par un membre de la direction ou un délégué de l'autorité dirigeant la structure de soins. La fréquence de réunion de ce comité est laissée à l'appréciation de l'équipe en charge du projet, et dépend évidemment de l'avancement de la démarche. Au début, des réunions très régulières seront nécessaires pour initier et développer celle-ci, elles pourront ensuite s'espacer en routine.

Le rôle du « médecin-coordonnateur » en qualité-gestion des risques, évoqué plus haut, est d'apporter non seulement une

légitimité médicale à ce comité, mais également de montrer la réelle implication du corps médical dans la démarche. Du fait de son autorité, le médecin choisit les participants parmi l'équipe soignante, à tout niveau professionnel, catégoriel ou hiérarchique ; participe activement à la définition du calendrier d'action en proposant des arbitrages en termes de priorité d'action ; rend compte à la direction des actions entreprises.

Le comité de pilotage trouve, auprès du service (ou bureau, ou cellule. . . , selon la taille de la structure) qualité, un soutien opérationnel de coordination : préparation des travaux, soutien méthodologique, centralisation des informations.

Interviennent ensuite des groupes de projet, le plus souvent thématiques et regroupant les professionnels concernés et toutes personnes possédant une expertise sur le(s) sujet(s) traité(s).

La participation du plus grand nombre, sans considération de grade ou de catégorie professionnelle, est un gage de succès de la démarche.

Le responsable opérationnel du système qualité, au sens défini par l'ASN, peut être ce médecin-coordonnateur ou une autre personne garante de la méthodologie (qualiticien par exemple) : l'ASN précise que dans tous les cas, « celle-ci doit avoir la formation, la compétence, l'expérience, l'autorité, la responsabilité et disposer du temps et des ressources nécessaires pour gérer le système en lien avec la direction de la qualité de l'établissement de santé lorsqu'elle existe » [7].

1.2. Engagement dans la démarche : la politique qualité-sécurité

La politique qualité est le reflet de l'engagement de la structure dans une démarche d'amélioration continue. Elle permet de formaliser la réflexion de la Direction sur les objectifs et les moyens mis en œuvre pour les atteindre [7]. Dans la norme International Organization for Standardization (ISO) 9000, la politique qualité-sécurité est définie comme « l'ensemble des orientations et objectifs généraux d'un organisme, concernant la qualité, tels qu'ils sont exprimés formellement par la direction au plus haut niveau » [8]. Elle se traduit par un document synthétique, le manuel qualité, qui explique la finalité de la démarche, affirme l'engagement des personnes dirigeantes et les grands objectifs d'amélioration de l'établissement, en précisant les rôles des acteurs pour les atteindre.

Il s'agit du premier document du système de management de la qualité, diffusé en interne et en externe (instances de tutelle et de contrôle).

L'équipe des oncologues radiothérapeutes participe à l'élaboration de la politique qualité afin de lui donner une légitimité médicale.

La politique qualité-gestion des risques est traduite en un programme, annuel ou pluriannuel [7]. Ce dernier expose, par grands axes stratégiques, les actions à conduire afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins. Cette planification permet de décliner les différents projets décidés par l'instance de pilotage en actions concrètes, assorties d'un délai de réalisation et d'un pilote. L'instance de pilotage peut ainsi assurer un suivi de la démarche.

1.3. Approche processus

L'approche processus encore appelée management par les processus est le meilleur outil pour organiser, piloter, développer et évaluer la démarche qualité au quotidien du fait de l'organisation particulièrement complexe de la santé. Elle se base sur une vision transversale construite collectivement et constitue donc un outil de décloisonnement. Par ailleurs, elle a l'avantage d'identifier et de permettre de maîtriser les interfaces entre les différentes activités et cela est particulièrement important dans une discipline comme la radiothérapie. La radiothérapie est un enchaînement de plusieurs étapes, parfois complexes, qui impliquent différents

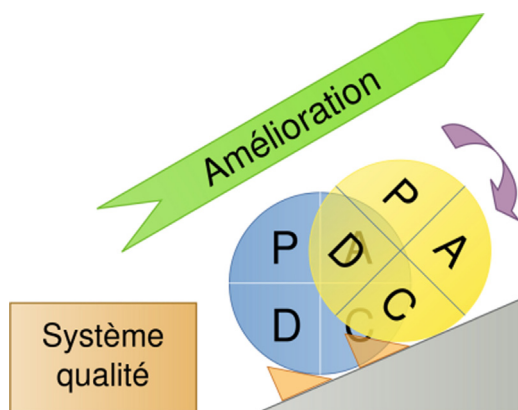


Fig. 1. Roue de Deming illustrant la méthode de gestion de la qualité dite PDCA (Plan-Do-Check-Act).

D'après Walter A. Shewhart, *Economic Control of Quality of Manufactured Product/50th Anniversary Commemorative Issue*, American Society for Quality, 1980 [6].

professionnels. La maîtrise de ces étapes et de leurs interactions permet d'assurer la qualité et la sécurité des soins, nécessite avant tout une bonne coordination et implique la prise en compte des contraintes des différents secteurs concernés [2,7]. Cette approche est compatible avec d'autres démarches (certification HAS/Iso, HACCP [Hazard Analysis Critical Control Point], chemin clinique, etc.) et en particulier elle permet d'intégrer toute la problématique de la gestion des risques [8].

Un processus est un ensemble de tâches corrélées ou interactives qui permettent de produire un résultat donné (service, données, etc.) à partir de ressources consommées (personnel, matériel, données, etc.). Chacun d'entre eux est alors décrit, permettant ainsi d'identifier puis de présenter les différentes tâches, les ressources humaines et matérielles associées, la documentation qui y correspond, les indicateurs de suivi de leur performance.

Trois types de processus sont distingués :

- les processus opérationnels ou processus de réalisation qui décrivent le cœur de l'activité, auxquels on peut rattacher la documentation utilisée au quotidien, les actions d'amélioration, la définition des risques a priori ;
- les processus supports fournissent les moyens nécessaires au bon fonctionnement des processus opérationnels. Ils décrivent les ressources nécessaires à la réalisation des processus opérationnels (ressources humaines, accélérateurs, système de planification des traitements (TPS), dossier informatisé, maintenance, etc.) ;
- les processus de pilotage qui sont mis en œuvre et suivis par le comité qualité décrit dans le chapitre précédent. Le pilotage comprend également des actions de contrôle et de correction « au fil de l'eau » des non-conformités, mais aussi des actions d'analyse et d'amélioration programmée qui peuvent être déclinées au sein des cellules de retour d'expérience.

Dans le cadre de la démarche d'amélioration continue, il convient de représenter ces processus et leurs interactions sur une cartographie, ce qui permet d'avoir une vue synthétique sur le déroulement de l'activité et de son management.

Des revues de processus sont planifiées à périodicité définie avec les responsables de ces derniers. Elles permettent d'évaluer les processus en place en termes d'organisation, de fonctionnement et de résultats, et de fait de les améliorer par l'identification puis la définition de nouveaux axes de progrès.

Les résultats de ces revues alimentent la revue de direction. Elle est le point clé de la boucle de l'amélioration continue et fait partie intégrante du système de management par la qualité.

C'est lors de ce moment privilégié que la direction et le comité de pilotage analysent les données résultant des activités de surveillance et de mesure (résultats des audits, des enquêtes satisfaction, des indicateurs, l'état des plans d'actions, etc.) et démontrent la pertinence et l'efficacité du système de management par la qualité.

L'analyse conduit alors à la définition de décisions et d'actions centrées sur l'amélioration de l'efficacité du système de management de la qualité et de ses processus et à l'identification de nouveaux axes d'amélioration ou à la révision et l'adaptation du programme qualité précédent (politique, objectifs, etc.).

1.4. Gestion documentaire

1.4.1. Organisation

Toute démarche qualité génère un certain nombre de documents, et donc un besoin de gestion documentaire afin que les professionnels puissent accéder au bon document au bon endroit. Cette documentation permet d'harmoniser les pratiques et de

partager les informations nécessaires à la réalisation des tâches de chacun [7] :

- manuel qualité (cf. supra) : il décrit l'organisation mise en place pour développer la démarche qualité. Il contient a minima les éléments spécifiés dans l'article 5 de l'arrêté du 22 janvier 2009 [3], à savoir : la politique qualité-sécurité, les exigences spécifiées à satisfaire, les objectifs qualité (planification), la description des processus et de leurs interactions ;
- documents qualité propres à la structure : procédures, protocoles, support d'enregistrement, etc. ;
- ces documents obéissent à un cycle de vie dont les étapes doivent être maîtrisées : rédaction, vérification, approbation, diffusion, évaluation, mise à jour ou suppression ;
- documents participant à la dynamique qualité : comptes rendus de réunions, plans d'actions, tableaux de bord d'indicateurs, etc. Ces documents doivent également respecter un cycle de vie identifié. Ils participent au suivi des actions des projets qualité-sécurité des soins ;
- documents externes : réglementation, recommandations des sociétés savantes, publications, etc.

Leur diffusion et leur gestion doivent être maîtrisées en interne : mode d'identification, archivage, partage, mise à jour, etc.

La rédaction de ces documents doit impliquer tous les professionnels concernés. Le rôle des médecins oncologues radiothérapeutes est plus particulièrement de formuler un objectif clinique clair, et de définir une pratique partagée limitant les hétérogénéités, sources de risques et de confusions. Plusieurs variantes de protocole thérapeutique pour une même indication thérapeutique et dans une même situation clinique constituent un exemple de perte d'efficacité.

Parmi les pratiques d'un service de radiothérapie, un autre exemple de formalisation nécessaire peut être trouvé dans le partage des tâches autour de l'imagerie de contrôle avec les manipulateurs. Certains centres ont pu ainsi proposer la désignation d'un médecin référent par localisation ou d'un médecin référent sur l'imagerie de contrôle, chargés de l'encadrement et de la formation autour de cette thématique. Toutes les situations cliniques ne pouvant cependant pas être mises en procédures, et toutes les solutions n'étant pas transposables, il appartient à chaque structure de déterminer ses choix et ses priorités autour des situations les plus fréquentes ou les plus consensuelles. Un document comme Recorad peut être une aide ou une base de travail dans cette optique.

1.4.2. Formalisation

Les pratiques en santé sont quelquefois difficilement standardisables. Cependant, la formalisation de certaines d'entre elles sous forme de procédure ou protocole permet de répondre à un triple objectif :

- harmoniser les pratiques entre acteurs dans le but :
 - d'améliorer l'organisation autour de ces pratiques,
 - de les sécuriser,
 - d'ancrer la pratique dans la durée,
 - d'assurer au patient un niveau de qualité défini, quel que soit l'intervenant ;
- former les nouveaux arrivants, quel que soit leur métier ;
- déterminer une référence pour le déroulement d'une tâche, notamment pour les actions réalisées occasionnellement, et qui, faute d'une routine de mise en œuvre bien maîtrisée, peuvent être sujettes à des écarts.

L'implication de toutes les catégories de professionnels du département de radiothérapie dans la rédaction de ces documents est la clé du succès, la formalisation ayant pour objet de définir la

pratique commune, et non de la modifier si ce n'est pas nécessaire, ce, afin de l'ancrer dans une routine bien maîtrisée. La démarche permet aussi d'optimiser l'utilisation des ressources et de garder une part suffisante en ressources matérielles, humaines et en temps pour l'innovation thérapeutique (notion d'*empowerment* de l'équipe soignante).

1.5. Mesure de la qualité

L'objectif de la démarche qualité est l'amélioration de tous les niveaux de l'organisation de l'unité de radiothérapie afin d'y assurer la qualité et la sécurité des soins des patients [5].

Elle démarre par l'identification puis par la mise en place d'objectifs spécifiques à l'activité, mesurables, atteignables, réalistes et temporels (c'est-à-dire inscrits dans le temps) : objectifs SMART.

Le corolaire de la démarche est le suivi (ou l'évaluation) : mesure des objectifs qui permettra de constater une amélioration ou une dérive des pratiques et/ou des services.

La mise en évidence d'écarts débouche sur l'analyse des causes à l'origine de ces derniers et à l'identification des actions d'améliorations appropriées. Celles-ci sont planifiées, suivies dans le temps, discutées collégialement avec les pilotes notamment lors de réunions du comité de pilotage. Cette boucle analyse-actions-évaluation des résultats alimente le programme qualité et constitue des données d'entrée pour la revue de direction.

Plusieurs outils de mesure sont à la disposition des centres ou services de radiothérapie :

- les indicateurs, mesurant l'atteinte d'objectifs ;
- les enquêtes de satisfaction, permettant d'évaluer la qualité « perçue » par les patients ou les professionnels eux-mêmes ;
- les audits, évaluant une situation donnée par rapport à une situation attendue décrite dans un référentiel (protocole par exemple) ;
- les évaluations de pratiques professionnelles, plus adaptées aux activités de soins, et comparant la pratique en place en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de santé.

2. Outils de gestion des risques

La démarche de gestion des risques s'inscrit dans une culture de sécurité partagée par tous. Le rapport de l'Académie de médecine américaine « To err is human – Building a safer health system » stipule que la cause des événements indésirables associés aux soins est rarement liée au manque de connaissance des professionnels [9]. Le plus souvent, ils sont le fait de défauts d'organisation, de manque de vérification, de coordination, de communication, en résumé à un manque de culture commune de sécurité et de travail en équipe. La maîtrise du risque relève donc d'une vision globale, partagée, organisée et suivie. En plus des éléments présentés dans la partie précédente – c'est-à-dire modalités de pilotage, politique formalisée, planification rigoureuse, gestion documentaire organisée – qui constituent les outils de base nécessaires à l'implantation de la démarche, des outils spécifiques à la gestion des risques existent et permettent d'avancer vers cet objectif.

2.1. Démarche de retour d'expérience

Cette démarche est inscrite dans les obligations des centres de radiothérapie par l'article 11 de l'arrêté du 22 janvier 2009 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0103 de l'ASN du 1^{er} juillet 2008 [3] fixant les obligations d'assurance de la qualité en radiothérapie. Elle doit donc être développée de manière prioritaire.

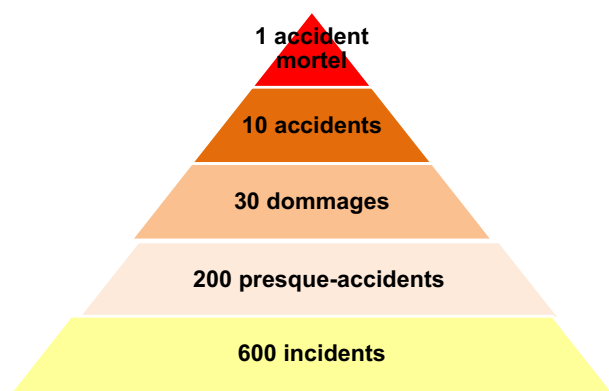


Fig. 2. Démarche de retour d'expérience : pyramide des accidents de Bird, qui faisait le constat que tout accident majeur est précédé d'incidents précurseurs. D'après Bird, 1969 [10].

La démarche de retour d'expérience consiste à apprendre de ce qui se passe ou de ce qui s'est passé pour mieux maîtriser l'avenir. Ce principe est particulièrement illustré par Bird (Fig. 2) [10]. Il part du constat que tout accident majeur est précédé d'incidents précurseurs. En travaillant sur le bas de la pyramide, c'est-à-dire les incidents, le nombre d'accident sera forcément réduit.

Mais pour atteindre cet objectif, il est nécessaire d'utiliser une méthode rigoureuse d'analyse des incidents, seule garante que les causes profondes des incidents analysés seront identifiées, et donc pourront être traitées. Pour ce faire, une méthode d'analyse dite systémique est mise en œuvre. Cette méthode est une approche qui vise à ne pas s'arrêter sur la cause immédiate d'un incident mais d'investiguer ses causes profondes, à l'aide de questionnements relatifs à différents domaines (organisation, technique, facteur humain, etc.). Elle a été introduite au cours des années 1990 dans les démarches de gestion des risques par les travaux de James Reason [11] (Fig. 3). Ce schéma montre que les incidents relevés dans des systèmes particulièrement complexes ne peuvent résulter que de seules erreurs humaines : ils surviennent suite à un enchaînement de différentes causes, qualifiées de systémiques, qui ne peuvent être identifiées que par une analyse approfondie.

En radiothérapie, la méthode la plus fréquemment rencontrée est issue du monde de l'aéronautique et baptisée Orion® [12,13]. Il en existe toutefois d'autres (Association of Litigation and Risk Management Protocol [ALARM], diagramme cause-effet, etc.).

Les prérequis à la mise en place d'une démarche de retour d'expérience sont les suivants :

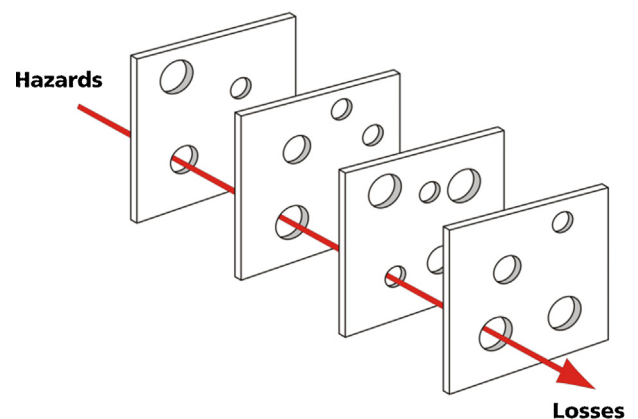


Fig. 3. Modèle de Reason sur la gestion des risques : les incidents relevés dans les systèmes complexes surviennent suite à un enchaînement de différentes causes. D'après [11].

- l'implication de l'institution dans ce type de démarche, favorisant une culture positive de l'erreur ;
- l'existence d'un système de signalement des incidents (encore appelés événements indésirables), accessible, bien compris et utilisé par les professionnels et géré de telle sorte que ces données soient exploitables ;
- l'absence de sanction pour la personne à l'origine de l'évènement : l'erreur est humaine, la faute étant de ne pas la déclarer. . . ;
- la formation des personnels à l'importance et aux modalités de déclaration (culture sécurité) ainsi que sur le contenu de cette dernière : le message étant que l'institution souhaite travailler sur ses incidents afin de prévenir les accidents. Sont attendues surtout des déclarations de situations qui n'ont pas eu, in fine, de conséquence pour le patient. Il ne faut pas attendre l'accident majeur pour déclarer. . .

L'analyse des incidents dans le cadre des démarches de retour d'expérience s'effectue par le biais d'un comité pluriprofessionnel, non hiérarchique, validé par la direction. Les participants sont formés à la méthode d'analyse retenue. Le comité dispose d'un règlement intérieur, précisant notamment sa fréquence de réunion.

Dans le cadre de la méthode Orion[®], les participants choisissent sur une période donnée un évènement qui sera ensuite analysé par un pilote. Il présentera au comité son analyse et des propositions d'actions d'amélioration. Ensemble, ils en retiendront certaines et définiront pour chacune un délai de mise en œuvre et un responsable.

Trois éléments clés sont à prendre en compte :

- la communication autour de l'activité du comité en charge de la démarche de retour d'expérience, afin d'informer les professionnels non membres des incidents signalés, et des propositions adoptées et de les inciter à déclarer, dans l'objectif de développer la culture sécurité de l'institution ;
- le suivi des actions : effectué de manière régulière, il permet de pérenniser la démarche et de s'assurer de son efficacité ;
- l'évaluation des actions, destinée à s'assurer de leur efficacité. C'est souvent l'étape la plus difficile. Un temps doit être pris collégialement par les personnes participant à la démarche de retour d'expérience, au minima avec le responsable de la démarche de retour d'expérience, le responsable du suivi des actions et les représentants des différentes catégories professionnelles, afin de vérifier si l'action mise en œuvre a obtenu l'effet escompté, et si ce n'est pas le cas, de décider de la suite à donner. Il pourra s'agir de la reformulation de l'action, si par exemple le contexte a changé, ou de la définition d'une autre action pour atteindre l'objectif premier. Le compte rendu de l'analyse systémique est alors un élément indispensable à prendre à compte dans ce cas de figure, afin de s'assurer que les causes de l'incident étudié pourront être éliminées (ou atténuées) par la définition de cette nouvelle action.

Cette démarche est certes consommatrice de temps, mais les bénéfices qu'elle apporte compensent cet investissement. Elle a l'avantage pragmatique de travailler à partir d'enseignements issus du terrain, et les retombées concrètes en termes d'amélioration pour les équipes et les patients, sont rapides et quantifiables (notamment grâce au suivi des actions d'amélioration qui est réalisé).

Le rôle des médecins oncologues radiothérapeutes dans la démarche de retour d'expérience est, d'une part, de se montrer exemplaire en rapportant leurs propres erreurs (« to err is human » et personne n'est infaillible) et de participer au débat au sein du Comité de retour d'expérience afin d'enrichir l'analyse des causes et des « causes de la cause » des événements significatifs, sélectionnés collégialement. Leur contribution dans le choix et l'achèvement des actions d'amélioration est également déterminant. Le

responsable du service ou du département joue un rôle particulier dans la mesure où il doit régulièrement encourager la déclaration des événements indésirables tout en garantissant une gestion non punitive de ce système, au besoin à l'aide d'une charte de non punition établie avec la direction de l'établissement.

L'articulation comité de retour d'expérience–revue de morbi-mortalité (RMM) est souvent considérée comme difficile ou redondante. La revue de morbi-mortalité est une instance qui elle aussi s'inscrit dans une démarche de retour d'expérience, mais elle se base sur des effets secondaires cliniques avérés [14,15]. Elle utilise également des outils d'analyse systémique. Les travaux des comités de retour d'expérience sont axés sur des événements dits précurseurs et donc générateurs d'incidents mais pas nécessairement d'accident. Les actions d'amélioration décidées permettent de renforcer la robustesse de l'organisation, en vue de prévenir la survenue d'accident.

Les revues de morbi-mortalité n'étant en place, en principe, que dans les établissements de santé (et non dans les cabinets libéraux), une structure ayant une activité de radiothérapie peut être amenée à analyser en comités de retour d'expérience des accidents avérés, si elle ne possède pas de revue de morbi-mortalité, la démarche étant voisine. Il appartient à chaque centre ou service de radiothérapie de bien définir les contours du champ d'exploration de chacune de ces instances, s'il décide de mettre en place ces deux types de structure.

2.2. Cartographie des risques a priori

La cartographie des risques a priori est utilisée dans le cadre d'une approche préventive [16,17]. Elle permet de visualiser les étapes critiques des processus étudiés, de hiérarchiser les risques associés à leur réalisation, sur la sécurité des patients, puis de mesurer l'impact des actions d'amélioration conduites (Fig. 4).

Plusieurs méthodes sont disponibles (analyse des modes de défaillance et de leur criticité [Amdec] [18], analyse préliminaire des risques [APR] [19], Radiation Risk Matrix [MARR] [20], etc.), mais toutes ont en commun le respect de grandes étapes :

- sélection de la thématique ou du processus à étudier ;
- description du processus (réalisé généralement en amont, dans la suite du travail sur la cartographie des processus) ;
- recensement des risques ;
- quantification des risques, en utilisant une échelle comportant a minima un niveau de gravité et un niveau de fréquence, et permettant de calculer un indice de criticité. Ce travail permet de hiérarchiser les risques et donc d'identifier les points à travailler en priorité ;
- traitement des risques, en identifiant des actions d'améliorations ;
- suivi des risques, pour pérenniser la démarche, en réévaluant leur impact sur le processus étudié : une nouvelle quantification est réalisée.

La réalisation de la cartographie des risques a priori nécessite une forte compétence méthodologique.

L'impact médical des risques suppose que des médecins oncologues radiothérapeutes participent à l'établissement de la cartographie des processus et à la réflexion sur les moyens nécessaires à sa sécurisation (double vérifications, *check-lists*, présence médicale obligatoire à une étape du processus). Ce type de démarche est particulièrement utile lors du déploiement d'une nouvelle technique en routine, d'autant plus que celle-ci est complexe et/ou précise et/ou à haut risque : l'archétype de technique nécessitant une revue de processus est la radiothérapie en condition stéréotaxique [21,22].



Tableau d'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.

RADIOTHERAPIE EXTERNE									
Circuit Patient	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes possibles	G	F	C	Mesure de prévention	Mesure de détection ou de surveillance	Mesure de limitation des conséquences
1 Accueil et première consultation	CP-1 Erreur d'identification du patient lors de la prise en charge administrative	Atteinte majeure à l'intégrité du patient (erreur de traitement)	Homonymie Difficultés de communication avec le patient (état de confusion, handicap sensoriel) Multiplication des enregistrements au niveau informatique	4	3	12			
	CP-2 Mauvais report d'information sur les données cliniques dans le dossier patient Mélange de compte rendu avec un autre patient	Atteinte majeure à l'intégrité du patient (erreur de localisation de traitement)	Erreur de secrétariat Données manquantes sur l'état du patient et les traitements en cours (chimiothérapie, chirurgie lourde, etc.) Non prise en compte des allergies éventuelles du patient à l'iode ou ayant un pace maker	2	3	6			

Fréquence : 1= très rare – quinquennale, 2= rare – annuelle, 3 = fréquent – mensuelle, 4 = très fréquent -- quotidienne
Gravité : 1 = peu critique, 2= critique, 3= très critique, 4= grave

Guide d'auto-évaluation des risques encourus par les patients en radiothérapie externe
Indice 0 • ASN/DIS/2008-186 • Version du 15/01/2009

Page 8 sur 92

Fig. 4. Exemple de tableau d'analyse de risque a priori selon la méthode de l'analyse des modes de défaillance et de leur criticité (Amdec) [16].

2.3. Outils de sécurisation des pratiques : *to-do-list*, *check-list*

Que leur mise en place soit issue d'analyses de risque a priori ou de démarches de retour d'expérience, les *to-do-list* et *check-list* sont des outils de sécurisation des pratiques qui se sont développés ces dernières années dans les structures de soins, notamment dans les secteurs à haut niveau de technologie comme la radiothérapie [21].

Ces documents regroupent sur un support donné (papier ou informatique) un ensemble de points critiques identifiés, permettant de vérifier que certaines tâches ou certaines vérifications ont bien été réalisées.

Ce contrôle peut prendre différentes formes :

- réalisé sous forme d'auto-évaluation par un professionnel, le document utilisé s'intitulera alors *To-do-list* ou liste d'actions à vérifier ;
- réalisé par deux professionnels :
- soit sur deux temps différents, l'un vérifiant ce qu'a fait l'autre,
- soit sur un temps partagé, l'un répondant à l'autre, on parlera alors de *check-list* ou de liste de double vérification.

Ces outils permettent ainsi de prévenir un risque, et de le récupérer le cas échéant, en mettant en œuvre des mesures correctives immédiates, avant que le risque ne se réalise lors de la prise en charge du patient. Utilisés à bon escient, ils sont la garantie de l'adéquation entre l'action prévue et l'action réalisée. Ils comportent, entre autre, une dimension pédagogique intéressante en rappelant les points clés d'une tâche donnée.

Ils sont à utiliser de manière réfléchie, c'est-à-dire sur les processus jugés à haut niveau de risque (dans la cartographie a priori

par exemple). S'ils sont trop nombreux, banalisés, ils sont vécus comme contraignants, renseignés de manière rapide et relégués au niveau de simples outils de traçabilité. Ils perdent alors tout leur intérêt de barrière de sécurité.

L'équipe médicale ainsi que le qualicien ne doivent pas perdre de vue que l'objectif de toute cette démarche est l'efficacité et l'esprit est la sécurisation des pratiques à toutes les étapes du processus de soins. Aucun soignant au sein du département, quel que soit son niveau professionnel, catégoriel ou hiérarchique ne doit se retrouver seul à porter un risque pouvant porter préjudice au patient. Un ensemble de mécanismes de défense en profondeur est mis en œuvre pour prévenir toute défaillance humaine sans alourdir inutilement le processus de soins, toute la difficulté de cette démarche étant de disposer d'une quantité nécessaire et suffisante de procédures opérationnelles, de points de contrôle et de double vérification.

Déclaration de liens d'intérêts

NC : essais cliniques : IFCT RTE07, IFCT LUNG-ART, EORTC LUNG-TECH, GFPC 94-01, Astra Zeneca Pacific, Astra Zeneca Artic, IFCT MAPS2, IFCT BR31 ; rapports d'expertise pour BIF ; interventions pour Lilly oncologie, Astra Zeneca, Kephren Publishing, Sanofi ; versements substantiels au budget d'une institution dont NP est responsable : Varian IGRT School.

CM et BP déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient le Pr. I. Barillot (oncologue radiothérapeute, Tours), A. Lalaoui (qualificienne, Béziers), le Dr. B. Chauvet

(oncologue radiothérapeute, Avignon), A. Lisbona (physicien médical, Nantes) pour leur relecture.

Références

- [1] Anon. Principes de mise en œuvre d'une démarche qualité en établissement de santé. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 2002. Consultable en ligne à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/demarche_qualite_2006_10_06_10_16_43_41.pdf.
- [2] Anon. La sécurité des patients : mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé, des concepts à la pratique. Saint-Denis-La-Plaine: Haute Autorité de santé; 2012. Consultable en ligne à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf.
- [3] Anon. Décision ASN 2008-DC0103 du 1er juillet 2008 fixant les obligations d'assurance de la qualité en radiothérapie. Paris: Autorité de sûreté nucléaire; 2008. Consultable en ligne à l'adresse : <http://www.asn.fr/Reglementer/Bulletin-officiel-de-l-ASN/Decisions-de-l-ASN/Decision-n-2008-DC-0103-du-1er-juillet-2008-de-l-ASN>.
- [4] Arrêté du 22 janvier 2009 portant homologation de la décision no 2008-DC-0103 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 1er juillet 2008 fixant les obligations d'assurance de la qualité en radiothérapie définies à l'article R. 1333-59 du Code de la santé publique. NOR : SASH0901920A.
- [5] Anon. Guide méthodologique à destination des établissements de Santé–Certification V2014. Saint-Denis-La-Plaine: Haute Autorité de santé; 2014. Consultable en ligne à l'adresse: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/guide_methodologique_v2014.pdf.
- [6] Shewart AW. Economic Control of Quality of Manufactured Product/50th Anniversary Commemorative Issue. American Society for Quality. Casablanca: Kaizen Soft Skills; 1980. Consultable en ligne à l'adresse : <http://www.kaizen-skills.ma/pdca-la-roue-de-deming/>.
- [7] Anon. Guide de l'ASN no 5 : Guide de management de la sécurité et de la qualité des soins de radiothérapie. Paris: Autorité de sûreté nucléaire; 2009. Consultable en ligne à l'adresse : <http://professionnels.asn.fr/Les-Guides-de-l-ASN/Guide-de-l-ASN-n-5-Management-de-la-securite-et-de-la-qualite-des-soins-de-radiotherapie>.
- [8] Anon. Iso 9001 : 2015 (Fr). Système de management de la qualité–Exigences. Genève: International Organisation for Standardization; 2015. Consultable en ligne à l'adresse : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>.
- [9] Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human. Building a safer health system. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000. Consultable en ligne à l'adresse : http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9728.
- [10] Bird FE. The safety triangle; 1969. Consultable en ligne à l'adresse : <http://www.medecine-des-arts.com/Beyonce-incident-avec-un.html?lang=en>.
- [11] Anon. Swiss cheese model. In : Wikipedia [information sur Internet]. San Francisco, CA : Wikipedia Foundation ; nd. Consultable sur : https://en.wikipedia.org/wiki/Swiss_cheese_model#/media/File:Swiss_cheese_model_of_accident_causation.png.
- [12] Thellier S. Les professionnels de la radiothérapie face à l'obligation d'améliorer la sécurité des traitements. Paris: Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire; 2011. Consultable en ligne à l'adresse : http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN_Rapport_2011-01_surete-radioprotection.pdf.
- [13] Debouck F, Rieger E, Petit H, Noël G, Ravinet L. Méthode Orion® : analyse systémique simple et efficace des événements cliniques et des précurseurs survenant en pratique médicale hospitalière. *Cancer Radiother* 2012;16:201–8.
- [14] Décret no 2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires). NOR : SANH0625159D.
- [15] Anon. Revue de mortalité et morbidité (RMM) : guide méthodologique. Saint-Denis-La-Plaine: Haute Autorité en santé; 2009. Consultable en ligne à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/guide_rmm_juin_09.pdf.
- [16] Anon. Guide de l'ASN no 4 : Guide d'autoévaluation des risques encourus par les patients en radiothérapie externe. Paris: Autorité de sûreté nucléaire; 2009. Consultable en ligne à l'adresse : <http://professionnels.asn.fr/Les-Guides-de-l-ASN/Guide-de-l-ASN-n-4-Auto-evaluation-des-risques-encourus-par-les-patients-en-radiotherapie-externe>.
- [17] Moulair M. La cartographie des risques, un outil de management des risques en établissement de santé. *Risques Qual* 2007;4:221–8.
- [18] Meyrieux C, Garcia R, Pourel N, Mège A, Bodez V. Analyse des risques a priori du processus de prise en charge des patients en radiothérapie : exemple d'utilisation de la méthode Amdec. *Cancer Radiother* 2012;16:613–8.
- [19] Desroches A, editor. Principes et pratiques de l'analyse préliminaire des risques. Paris: Hermès-Sciences Ed; 2009.
- [20] Villaragut JJ, Dumenigo C, Delgado JM, Morales J, McDonnell JD, Ferro R. Prevention of accidental exposure in radiotherapy: the risk matrix approach. *Health Phys* 2013;104:139–50.
- [21] Pourel N, Meyrieux-Croset C, Isambert A. Les Crex et après. *Cancer Radiother* 2015;19:624–8.
- [22] Lartigau É-F, Lisbona A, Isambert A, Cadot P, Derreumaux S, Dupuis O, et al. Conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Synthèse du rapport du groupe de travail issu du groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'Autorité de sûreté nucléaire. *Cancer Radiother* 2015;19:616–20.
- [23] Barillot I, Chauvet B, Hannoun Lévi JM, Lisbona A, Leroy T, Mahé MA. Processus du traitement par irradiation. *Cancer Radiother* 2016;20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.016> [ce numéro].

(*gating**) ou des systèmes de suivi de la position tumorale avec adéquation en temps réel du faisceau à la cible (*tracking**).

Les indications recommandées les plus fréquentes sont : les tumeurs pulmonaires primitives et secondaires de petit volume (inférieures à 5 cm de diamètre le plus souvent), les tumeurs du rachis et (para)médullaires, les petites tumeurs hépatiques (inférieures à 5 cm de diamètre le plus souvent) primitives et secondaires, les métastases vertébrales et ganglionnaires, les tumeurs intracrâniennes bénignes ou malignes et les réirradiations et compléments de dose focalisés.

Plusieurs équipements spécifiques sont disponibles. Actuellement, les équipements se sont diversifiés et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est désormais possible avec des accélérateurs plus polyvalents fournissant un haut degré de précision.

Une forme particulière de radiothérapie en conditions stéréotaxiques est la radiochirurgie endocrânienne utilisant les rayonnements γ du cobalt ou les photons X d'accélérateur linéaire. Le Gamma Knife® est un appareil qui a été spécifiquement conçu pour la radiochirurgie endocrânienne. Le Gamma Knife® Icon™, utilise 192 sources de cobalt pour une irradiation multi-isocentrique entièrement automatisée. Le patient est immobilisé par un cadre invasif (cadre de Leksell), le repérage est tridimensionnel par scanographie et IRM (et angiographie si nécessaire). Les indications typiques sont les métastases cérébrales en petit nombre, les schwannomes vestibulaires, les méningiomes inopérables, les malformations artérioveineuses inopérables, d'un diamètre n'excédant pas environ 3 cm. Il n'y a pas d'imagerie embarquée, mais une nouvelle version, le Gamma Knife® Icon™, vient d'être commercialisée et dispose d'un tomographe conique, afin de délivrer des traitements hypofractionnés sans cadre. Les modalités de prescription sont décrites à l'étape 8.

2.1.1.6.4. Radiothérapie de 50 kV. Cette technique originale de radiothérapie a été inventée en Allemagne par Chaoul dans les années 1930 pour traiter les cancers du col utérin en alternative à la curiethérapie au radium. Elle partage fondamentalement avec la curiethérapie au sens large les deux principes suivants : une courte distance focale (source-peau < 8 cm) bien décrite par le terme « brachythérapie » et des indications limitées à des lésions directement « accessibles » à la source de rayons X. Comme la curiethérapie (par iridium, iode, etc.), elle permet de traiter des volumes limités à très fortes doses volontiers inhomogènes dans le volume traité mais avec une remarquable protection des organes à risque voisins. Elle utilise des rayons de 50 kV, ce qui facilite la maîtrise des enjeux de radioprotection.

Cette technique a connu une large diffusion dans les années 1970–1990 avec l'appareil Philips RT 50™ pour traiter notamment les petits cancers cutanés et les cancers du rectum (Papillon™).

Depuis les années 2000, cette technique connaît une renaissance grâce à l'appareil Intrabeam™ qui est utilisé essentiellement pour la radiothérapie peropératoire des cancers du sein. L'irradiation peropératoire est réalisée dans le même temps que la chirurgie d'exérèse. La totalité de la dose est délivrée en une seule séance en utilisant en France des rayons de 50 kV. La dose totale est délivrée dans le lit opératoire par un applicateur sphérique adapté à la taille de l'exérèse. Cette technique est principalement utilisée pour une irradiation partielle du sein, soit de manière exclusive, soit en complément d'irradiation selon la Classification commune des actes médicaux (CCAM). Elle est en cours d'évaluation pour permettre un deuxième traitement conservateur [10,11].

Depuis 2010, l'appareil Papillon™ permet également, grâce à son débit de dose élevé, de traiter à nouveau cancers de la peau et du rectum. Pour ces deux indications, le service médical rendu de la radiothérapie de contact est reconnu par la Haute autorité de santé et l'acte existe [12].

L'évolution de la radiothérapie de contact (*contact X-ray brachytherapy*) se fait vers la miniaturisation des sources de rayons X (xsoff™, Papillon™), l'optimisation des applicateurs pour les tumeurs cutanées, gynécologiques, rectales et en situation peropératoire. L'obtention d'un débit de dose élevé (≥ 10 Gy/min) et d'un bon rendement en profondeur (proche de 50 % à 1 cm) représente des objectifs cliniques importants.

Le processus de radiothérapie de contact est identique à celui de toute radiothérapie et se rapproche beaucoup de celui de la curiethérapie. Le choix des volumes (volume tumoral macroscopique et/ou volume cible anatomoclinique) se fait guider par la vision directe (comme en chirurgie), ce qui garantit une parfaite précision balistique (sous réserve d'une bonne expertise clinique, notamment de la rectoscopie au tube rigide pour les cancers du rectum). Les mouvements du patient sont contrôlés en temps réel. L'irradiation est le plus souvent hypofractionnée avec volontiers des doses dites « ablatives » : 7 Gy par séance pour la peau, voire 20 Gy dans des zones cutanées peu sensibles, 30 Gy par séance dans une tumeur rectale, 20 Gy à la surface de l'applicateur en une séance peropératoire dans le cancer du sein. En fonction de la réponse tumorale, on adapte à chaque nouvelle séance le diamètre du colimateur et la dose d'irradiation.

Un aspect propre à la radiothérapie de contact : le traitement du début à la fin est réalisé par l'oncologue radiothérapeute présent auprès du malade avec l'aide du physicien médical, de manipulateurs et d'aides-soignants. Les séances se font en situation ambulatoire dans un local protégé au sens de la radioprotection.

2.1.1.6.5. Hadronthérapie : les protons. Les techniques d'irradiation précédemment décrites utilisent des photons (rayons X ou γ). Les hadrons sont des rayonnements de particules (protons, ions carbone, ions lourds) présentant un avantage balistique théorique pour la tumeur à irradier par rapport aux rayons X, spécialement lorsque la tumeur est au contact d'un organe sain qui ne doit pas recevoir de radiations.

L'utilisation des neutrons a été abandonnée en radiothérapie, celle des ions carbone reste du domaine de la recherche et de l'évaluation.

Les protons sont produits par des cyclotrons et se caractérisent par une balistique particulière : lors de la traversée des tissus par les protons, on observe une distribution de dose maximale à une profondeur dépendant de l'énergie des protons (pic de Bragg). La dose délivrée en avant de cette zone est généralement faible (20 à 30 %), celle délivrée en arrière est nulle. On peut obtenir une coïncidence précise entre la zone du pic de Bragg et le centre du volume tumoral à traiter. Les indications sont les tumeurs oculaires (principalement des mélanomes de la choroïde), les tumeurs de la base du crâne (chordomes, chondrosarcomes, etc.) et des tumeurs cérébrales de l'enfant. À côté de ces indications clairement établies, qui représentent environ 3 % des indications actuelles de radiothérapie, il serait possible à l'avenir d'élargir ces indications à toute tumeur pour laquelle on choisirait actuellement une technique de radiothérapie avancée (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques). Pour les tumeurs de l'enfant et du jeune adulte, la réduction des volumes anatomiques recevant de faibles doses en comparaison des photons permet d'espérer une diminution de l'incidence des tumeurs radio-induites.

2.1.1.7. Étape 7 : calculer la distribution de dose. La planimétrie (calcul des doses, tracés des isodoses et production des histogrammes dose-volume) est réalisée par les dosimétristes et par les physiciens médicaux. C'est lors de cette étape que la balistique du traitement est définie ou précisée et que la distribution de la dose est calculée et optimisée dans les volumes irradiés.

Elle nécessite un système informatique doté de logiciels spécifiques (systèmes de planification de traitement, ou TPS).

Lors d'une radiothérapie sans modulation, le calcul de la distribution de dose est la résultante du paramétrage manuel de tous les faisceaux d'irradiation (planification directe). Le processus de planification inverse est appelé ainsi car son point de départ est le résultat souhaité, à savoir la prescription de limites de dose délivrée à chaque volume (objectifs de dose pour les volumes cibles et contraintes de dose pour les tissus sains). Le logiciel de planification analyse alors un très grand nombre de solutions de calcul jusqu'à proposer, pour chaque faisceau, une fluence conforme aux objectifs de dose souhaités et définis dans la prescription médicale. Cette optimisation utilise plusieurs faisceaux différents d'orientation préalablement déterminée.

Une ou plusieurs propositions de distribution de dose sont réalisées en tenant compte des objectifs de dose au niveau des volumes cibles et des contraintes de doses au niveau des organes à risque. Les éléments suivants devront être disponibles :

- caractéristiques techniques de tous les faisceaux, y compris l'énergie ;
- points de référence pour le centrage ;
- images du champ d'irradiation vue de la source de rayonnement (*beam eye view* [BEV]) avec projection des volumes d'intérêt ;
- images en projection des faisceaux (*digitally reconstructed radiograph*) de tous les faisceaux avec mise en place des lames permettant la comparaison de l'imagerie réalisée avec celle correspondant au faisceau de traitement. En cas de traitement ne comportant que des faisceaux obliques, il est nécessaire de prévoir une image de face et de profil de façon à faciliter le contrôle du bon positionnement de l'isocentre ;
- courbes isodoses au moins tracées dans les trois plans de l'espace (axial transverse, sagittal, frontal) passant par l'isocentre du volume cible principal ;
- histogrammes dose-volume de toutes les structures délinées ;
- paramètres dose-volume stipulés par les rapports de l'ICRU et indices de conformité et d'homogénéité.

2.1.1.8. Étape 8 : valider et rapporter la distribution de dose. La planimétrie est validée par un oncologue radiothérapeute et un physicien médical (décret de mars 2007) à partir des données présentées ci-dessus et en fonction des recommandations professionnelles.

Comme mentionné à l'étape 1, chaque équipe prescrit en fonction de la technique utilisée et de sa pratique, il est par contre nécessaire de rapporter selon des grandeurs indépendantes des pratiques locales. Il apparaît, actuellement, que certains paramètres préconisés pour rapporter la dose sont également utilisés pour la prescription des objectifs et contraintes de dose.

2.1.1.8.1. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Il est d'usage de considérer que la dose absorbée au niveau du point de l'ICRU correspond à la dose prescrite. Le point de l'ICRU doit être localisé dans la partie centrale du volume cible prévisionnel (barycentre) et si possible au point d'intersection des faisceaux. En outre, les doses reçues en chaque point du volume cible prévisionnel doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite, ce sont les objectifs de dose utilisés lors de l'étape de la prescription. Les doses maximales et minimales au volume cible prévisionnel devront également être rapportées (*reporting*), ainsi que la dose maximale au niveau des organes à risque. L'acceptation de la planimétrie est également basée sur le respect ou non des contraintes de dose à ces organes à risque.

2.1.1.8.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. La prescription de la dose en un point n'est pas appropriée. Le mode de prescription tel que défini pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle n'est pas suffisant. C'est pourquoi il est recommandé de faire la prescription de dose par

rapport à un volume (rapport 8 de l'ICRU). L'ICRU recommande que la prescription soit faite en dose absorbée médiane (D50 %) pour un volume thérapeutique ou prophylactique donné.

Les objectifs de planification sont laissés à l'appréciation des équipes. Ainsi, les objectifs dosimétriques aux volumes de traitement tout comme les contraintes dosimétriques à appliquer aux organes à risque relèvent du choix de l'oncologue radiothérapeute et de sa responsabilité. Dans le cas général, il existe en la matière suffisamment de recommandations à base de consensus d'experts en fonction des zones anatomiques considérées sur lesquelles l'oncologue radiothérapeute peut s'appuyer en plus de la connaissance particulière qu'il a du patient pour pouvoir adapter ces recommandations.

L'ICRU recommande pour rapporter la dose dans le cas de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité d'utiliser les histogrammes dose-volume. Ainsi, il est recommandé pour les volumes thérapeutiques de rapporter la D98 % et la D90 % (qui sont représentatives de la dose absorbée minimum), ainsi que la D2 % (qui est représentative de la dose maximum). Tout autre niveau de dose qui semble pertinent peut être utilisé et c'est souvent le cas de la D95 %.

2.1.1.8.3. Irradiation en conditions stéréotaxiques. Le mode de prescription pour l'irradiation en conditions stéréotaxiques, généralement sur une isodose périphérique au volume cible comprise entre 50 et 80 % du maximum de dose, conduit à un spectre de dose très différent dans le volume cible et à des difficultés pour comparer les techniques et les expériences de centres différents. Historiquement la prescription des traitements de stéréotaxie vient du Gamma Knife® (Elekta Inc.), avec lequel l'usage est de prescrire à 50 % du maximum de dose. Sur les accélérateurs linéaires avec cônes additionnels ou avec collimateurs micromultilames, il est d'usage d'utiliser l'isodose 70 %, et au Cyberknife® (Accuray Inc.), c'est l'isodose 80 % qui est couramment utilisée et représentative de la couverture du volume cible. Le choix de ce pourcentage détermine en grande partie le gradient autour du volume cible et la robustesse du plan, c'est-à-dire la capacité du plan à représenter correctement les doses délivrées au volume cible et aux organes à risque en tenant compte des incertitudes. L'homogénéité dans la cible et dans une certaine limite n'est pas recherchée au profit de la conformité et du gradient de dose autour du volume cible. Pour avoir un gradient fort, il est nécessaire que l'isodose périphérique choisie soit située dans la pénombre des faisceaux [13].

Le rapport à venir de l'ICRU sur les irradiations en conditions stéréotaxiques vise à homogénéiser les pratiques. Il n'y a pas, en effet, de raison de ne pas rapporter les mêmes grandeurs en conditions stéréotaxiques qu'en modulation d'intensité. Mais en conditions stéréotaxiques, comme la dose est souvent très hétérogène au sein du volume cible prévisionnel (jusqu'à 30 %), il est souhaitable de rapporter non seulement les valeurs D50 %, D98 %, D95 % et D2 % pour le volume cible prévisionnel mais aussi pour le volume tumoral macroscopique. Dans le cas particulier des traitements des lésions pulmonaires il faut prendre en compte que la dose à la périphérie du volume cible prévisionnel, en zone de densité faible et de non-équilibre électronique, n'est pas prédictive de la dose au volume tumoral macroscopique.

Les traitements extracrâniens en conditions stéréotaxiques se situent entre les deux domaines que sont l'irradiation des très petits volumes en séance unique de la stéréotaxie intracrânienne, avec une grande hétérogénéité dans la cible, et celle des grands volumes avec un grand nombre de fractions et une dose homogène ; l'usage des mêmes grandeurs quelle que soit la technique permettra une meilleure compréhension.

Pour les traitements de très petits volumes (< 2 cm³), notamment en conditions stéréotaxiques intracrâniennes, la grandeur D2 % peut-être problématique suivant la résolution de la grille de calcul, la grandeur D_{35 mm³} est alors recommandée pour décrire

le maximum de dose [13] ; de façon analogue la $D_{(v-35\text{mm}^3)}$ se substitue à la D98 %.

Idéalement, dans le cadre d'essais cliniques et pour les publications, les incertitudes devraient être évaluées et rapportées. Cette estimation pourrait être énoncée comme suit : « Les doses sont jugées exactes à x % de la dose de prescription et à y mm de la position réelle (avec un niveau de confiance de z %) ».

2.1.1.9. Étape 9 : réaliser le double calcul et transférer les données au système d'enregistrement et de vérification des paramètres. La fiche de traitement est enrichie par tous les éléments décrivant les divers paramètres de l'irradiation. Les données du plan de traitement sont transférées depuis la station de planification de dose dans le système d'information de la radiothérapie.

Cette étape aboutit au plan de traitement et au calcul du nombre d'unités moniteurs pour chaque séance d'irradiation. Il est obligatoire que ce calcul soit confirmé par un second système indépendant du premier, permettant une confirmation de la cohérence des résultats obtenus avec les logiciels de planification (critères d'agrément de l'INCa).

Les données de la planimétrie (caractéristiques géométriques et physiques des faisceaux, positionnement et mouvement des lames, etc.) sont transférées par une application de vérification et d'enregistrement des paramètres (logiciel Record and Verify) faisant partie du système d'information de la radiothérapie. Cette application permet de valider la conformité des paramètres planifiés, l'enchaînement automatique des faisceaux par l'accélérateur lors de la réalisation du traitement. La concordance des données transférées du système de planification de traitement aux accélérateurs par le logiciel Record and Verify est systématiquement vérifiée et validée par le physicien médical.

2.1.1.10. Étape 10 : valider le positionnement du patient et de la cible avant la première séance de traitement. La mise en place du patient et le marquage sur la peau du patient et/ou sur le système de contention des points de référence permettant la reproductibilité de la mise en place de l'isocentre et des faisceaux (laser, centre, bords de faisceaux, etc.) pourront se faire soit au scanographe par transfert direct des coordonnées des faisceaux aux lasers mobiles, soit directement sous la machine de traitement. On parle alors de la séance d'installation (parfois appelée « séance à blanc » si aucune dose thérapeutique n'est délivrée). L'installation finale peut être documentée par une photo (recommandation) pour faciliter la mise en place lors d'un changement de machine ou de manipulateur.

Cette séance permet à l'oncologue radiothérapeute de valider le positionnement du patient et des faisceaux en comparant les images acquises à l'aide des systèmes d'imagerie embarqués sur l'accélérateur aux images de référence. Jusque récemment, en routine, ce sont les images de haute énergie (MV) de tous les faisceaux, grâce à l'imageur portal, qui équipent tous les accélérateurs de particules. Ces images étaient comparées aux radiographies numériques reconstruites à partir de la scanographie de planification (*digitally reconstructed radiographs*). Les évolutions technologiques (accélérateurs disposant également d'une imagerie embarquée de basse énergie permettant d'acquérir des images bi- ou tridimensionnelles) offrent la possibilité d'images de meilleure qualité obtenues avec une dose moindre, et se substituent peu à peu aux images portales au fur et à mesure du renouvellement des équipements. Le gain de précision apporté par les techniques comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou les irradiations en conditions stéréotaxiques, avec des gradients de dose très étroits, rend indispensable l'utilisation de ces contrôles à un rythme plus fréquent, voire avant chaque séance (cf. chapitre Irradiation guidée par l'image).

2.1.2. Délivrance du traitement

En radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité non volumétrique, tous les faisceaux doivent être délivrés à chaque séance. Au cours de la radiothérapie, les séances sont enregistrées régulièrement sur la fiche de traitement avec totalisation des doses hebdomadaires. Le logiciel d'enregistrement des paramètres assure une bonne reproductibilité des paramètres d'irradiation au cours des différentes séances. La dose réellement délivrée, de même que le positionnement du patient doivent être vérifiés régulièrement. La périodicité et les modalités de ces contrôles sont précisées dans chacun des chapitres suivants.

2.1.2.1. Dosimétrie in vivo. Un contrôle de la dose d'entrée de chaque faisceau techniquement mesurable est réalisé par dosimétrie in vivo et pour chaque modification des faisceaux. Les valeurs relevées sont enregistrées et comparées à celles attendues. Chaque mesure présentant un écart supérieur au seuil de tolérance défini (en général 5 %) doit être analysée avant réalisation de la séance suivante. Le contrôle in vivo de la dose évoluera grâce aux techniques nouvelles à partir de l'imageur portal (dosimétrie de transit) [14,15].

2.1.2.2. Contrôles du positionnement. Ils sont décrits dans le chapitre : Irradiation guidée par l'image.

2.2. Processus de curiethérapie

La curiethérapie consiste à implanter dans la tumeur, ou à son contact, du matériel radioactif. Son utilisation a bénéficié d'améliorations techniques importantes liées à la dosimétrie prévisionnelle et à l'imagerie, à l'apparition de nouveaux projecteurs de source radioactive, à la commercialisation de nouveaux applicateurs et à l'utilisation de nouveaux radionucléides.

Les indications principales sont les tumeurs utérines, prostatiques, mammaires, des voies aérodigestives supérieures, du canal anal, de la peau.

L'implantation, soit directement du matériel radioactif (grains d'iode pour la curiethérapie prostatique), soit d'un dispositif vecteur chargé secondairement par un projecteur de source (curiethérapie gynécologique), se fait, selon les indications et les techniques, avec ou sous anesthésie générale ou locale. La planimétrie est fondée sur une imagerie tridimensionnelle et demande un logiciel propre à la curiethérapie. La curiethérapie de débit pulsé demande une hospitalisation de quelques jours dans des chambres aménagées pour ce type d'irradiation ; la curiethérapie de haut débit de dose est délivrée, avec ou sans hospitalisation, dans des locaux appropriés, en quelques séances.

2.2.1. Étapes de la préparation du traitement

Le processus de préparation de la curiethérapie décrit ci-dessous répond aux mêmes obligations de justification et d'optimisation que l'irradiation externe. L'oncologue radiothérapeute doit successivement :

- prévoir et réaliser la prescription technique de la curiethérapie :
 - choix de la technique et du débit,
 - choix des applicateurs,
 - description des volumes d'intérêt,
 - détermination du niveau de dose pour chacun des volumes cibles et des organes à risque ;
- réaliser la mise en place des applicateurs ;
- définir le mode d'acquisition des données de l'imagerie de planification (injection éventuelle de produits de contraste, épaisseur de coupes, etc.) ;

- utiliser toutes les informations dont il dispose, notamment cliniques et d'imagerie pour délimiter les volumes anatomiques d'intérêt (tumeur à traiter et organes à protéger du rayonnement) ;
- valider la distribution de dose, calculée lors de l'étape de planimétrie.

2.2.1.1. *Étape 1 : Prescription technique de la curiethérapie.* La prescription technique, en curiethérapie comme en radiothérapie externe, est rédigée par l'oncologue radiothérapeute en précisant les éléments ci-dessous soit explicitement, soit par référence à un protocole standardisé du service.

2.2.1.1.1. *Technique et débit.* La technique de type endocavitaire, interstitielle ou de plésiothérapie (au contact), est définie en fonction de l'anatomie de l'organe atteint mais également en fonction de l'extension potentielle de la tumeur en dehors de l'organe. À titre d'exemple, la technique de curiethérapie utéro-vaginale est typiquement endocavitaire, mais elle peut être couplée à une curiethérapie interstitielle (implantation d'aiguilles dans le paracervix et le paravagin) pour améliorer la couverture du volume cible.

Selon le débit de dose de la source radioactive, on distingue la curiethérapie de bas débit de dose, de haut débit de dose, ou de débit pulsé. La curiethérapie de bas débit de dose est maintenant exclusivement pratiquée dans le cadre d'implantation de grains d'iode de manière permanente dans la prostate, alors que la curiethérapie de haut débit de dose ou de débit pulsé peut être utilisée indifféremment dans les autres indications, si ce n'est pour les curiethérapies endocavitaires de bronche, d'œsophage ou de cavum qui relèvent du haut débit de dose.

Le choix du débit dépend des habitudes de chaque centre et du type d'équipement dont il dispose.

2.2.1.1.2. *Choix des applicateurs.* Pour chaque situation, il existe différents types d'applicateurs standard commercialisés ou pouvant être réalisés de manière individualisée en fonction de l'anatomie du patient (par exemple : moule vaginal). Le choix de l'applicateur dépend de chaque équipe et de son expertise pour réaliser une application géométriquement satisfaisante.

2.2.1.1.3. *Description des volumes d'intérêt.* Les concepts de volume tumoral macroscopique et de volume cible anatomoclinique s'appliquent à la définition des volumes cibles en curiethérapie, puisqu'il s'agit de concepts anatomocliniques indépendants de la technique utilisée :

- le volume tumoral macroscopique correspond, comme en radiothérapie externe, à toute lésion maligne visible ou palpable. Il est déterminé par l'examen clinique et par toutes les techniques d'imagerie ou d'endoscopie (voire d'exploration chirurgicale) appropriée pour définir l'extension macroscopique de la localisation tumorale considérée ;
- le volume cible anatomoclinique est un volume tissulaire qui contient le volume tumoral macroscopique et toutes les extensions infracliniques microscopiques de la lésion tumorale. Cependant, en curiethérapie, sa définition prend souvent en compte d'autres paramètres comme la dose que l'on souhaite délivrer aux différentes parties de ce volume cible anatomoclinique. Les groupes de travail du Groupe européen de curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Gec-ESTRO) ont publié des recommandations pour la définition des volumes et pour les niveaux de dose à considérer en fonction de la localisation tumorale traitée [16–21] ;
- les organes à risques sont les tissus sains dont la radiosensibilité peut influencer le niveau de la dose prescrite ou la planification de la dose ;
- le concept de volume cible prévisionnel n'est pas usité en curiethérapie.

2.2.1.1.4. *Prescription des doses d'irradiation pour chaque volume.* Les niveaux de dose à considérer, en tenant compte d'une éventuelle irradiation externe préalable, sont décrits dans les recommandations publiées et seront précisés dans les différents chapitres de cet ouvrage.

Le modèle linéaire-quadratique, qui est communément utilisé pour comparer les différents débits de dose et les différentes doses par fraction en irradiation externe, peut s'appliquer également à la curiethérapie, bien que ce modèle ne prenne pas en compte l'hétérogénéité de la distribution de dose en curiethérapie (doses et débits de dose très élevés dans le volume au contact des sources, et beaucoup plus faibles dans les tissus à quelques centimètres de distance). Les paramètres suivants sont utilisés : $\alpha/\beta = 10$ Gy pour le volume tumoral macroscopique et le volume cible anatomoclinique, $\alpha/\beta = 3$ Gy pour les organes à risque et temps de réparation de 50 % du dommage sublétal de 1,5 heure. Le concept de dose biologique équivalente pondérée à 2 Gy par fraction peut donc également être utilisé en curiethérapie. Ceci permet d'additionner les doses délivrées par l'irradiation externe et par les différentes fractions de curiethérapie en assumant que, dans le pire des cas, c'est le même subvolume des différents organes à risque qui est exposé à la dose la plus forte. On considère qu'une dose délivrée à raison de 0,5 Gy/h à bas débit de dose est équivalente à la même dose délivrée en irradiation externe à raison de 2 Gy par fraction, ce qui permet d'additionner les doses sans avoir recours au calcul de conversion radiobiologique. En l'absence de données clairement établies sur la cinétique de réparation en débit pulsé, on considère également qu'une dose délivrée à raison de 0,5 à 1,5 Gy/pulse, répétée toutes les 1 à 3 heures, produit le même effet biologique qu'une dose délivrée en bas débit de dose. En revanche, une conversion radiobiologique sera nécessaire lorsque l'on considère la dose délivrée en haut débit.

2.2.1.2. *Étape 2 : réaliser la mise en place des applicateurs/matériels vecteurs.* Dans la majorité des cas (sauf pour la curiethérapie de la voûte vaginale), la mise en place des applicateurs ou des matériels vecteurs se fait sous anesthésie locale, locorégionale ou générale dans les conditions d'asepsie appropriées (salle d'application ou bloc opératoire). L'implantation peut être guidée par échographie ou scopie. Bien que les logiciels de calcul de la distribution de dose permettent d'optimiser cette distribution, il convient de continuer à respecter les règles de bonne pratique pour obtenir une application géométriquement satisfaisante (écartement, parallélisme des différents applicateurs ou des sources implantées).

2.2.1.3. *Étape 3 : mode d'acquisition des images de planification de la distribution de dose.* L'acquisition des données anatomiques est réalisée par le manipulateur sous la responsabilité de l'oncologue radiothérapeute. Dans la majorité des situations, la scanographie a remplacé les clichés orthogonaux puisque l'utilisation d'applicateurs scanographie/IRM compatibles est la règle et que la connaissance des rapports anatomiques des applicateurs avec les organes à risque permet d'optimiser la distribution de dose, bien que la densité électronique et les hétérogénéités des différents tissus ne soient pas prises en compte par les logiciels de calcul. Cette absence de prise en compte de la densité des tissus permet ainsi d'utiliser directement l'IRM pour la planification dans les cas où cela se justifie.

Pour chaque localisation tumorale, la zone d'intérêt à couvrir par les examens de planification ainsi que la nécessité de mettre en place des sources fictives dans les applicateurs doivent être précisées dans la documentation qualité destinée aux manipulateurs, pour choisir de manière appropriée la position des sources et de s'assurer que la totalité du volume cible et des organes à risques

concernés par l'irradiation sont pris en considération lors du calcul des histogrammes doses–volumes.

L'injection de produit de contraste est rarement nécessaire.

2.2.1.4. Étape 4 : utiliser toutes les informations pour délimiter les volumes anatomiques d'intérêt. La scanographie est tout à fait appropriée à la délimitation des volumes d'intérêt en curiethérapie, sauf dans le cadre des curiethérapies pelviennes pour lesquelles l'utilisation de l'IRM est recommandée.

L'utilisation de l'imagerie la plus performante ne garantit pas à elle seule la fiabilité et la reproductibilité de la délimitation qui, en fonction des recommandations publiées, doit être la règle.

2.2.1.5. Étape 5 : valider la distribution de dose, calculée lors de l'étape de planimétrie. La planimétrie (calcul des doses et tracés des isodoses) est réalisée par les médecins médicaux. Les recommandations du rapport 58 de l'ICRU pour les curiethérapies interstitielles et les recommandations du Gec-ESTRO publiées doivent être utilisées pour rapporter la dose [22].

Le calcul de la distribution de dose en curiethérapie nécessite un système informatique doté de logiciels spécifiques.

Une ou plusieurs propositions de distribution de doses sont calculées en tenant compte des prescriptions de doses au niveau des volumes cibles et des organes à risque.

La planimétrie est validée par un oncologue radiothérapeute et par un médecin médical (décret, mars 2007).

2.2.2. Délivrance du traitement

La connexion des applicateurs au projecteur de source est assurée dans la majorité des cas par les manipulateurs. Au cours du traitement (sauf pour les implants permanents d'iode), les pulses ou les différentes fractions sont enregistrés par le logiciel de pilotage du projecteur et les rapports de délivrance du traitement sont imprimés. En cas de curiethérapie nécessitant une hospitalisation de plusieurs jours, l'oncologue radiothérapeute assurera une surveillance clinique au minimum une fois par jour. Il doit pouvoir intervenir sans délai lors de chaque application de curiethérapie de haut débit de dose.

Le contrôle du positionnement des applicateurs en cours d'irradiation, n'est pas réalisé de manière systématique. Pour les curiethérapies fractionnées, un contrôle par imagerie de la position de l'applicateur peut être justifié lors du traitement.

3. Recommandations générales de suivi

3.1. Cadre réglementaire

La surveillance après irradiation est une étape fondamentale de la prise en charge des patients. Elle fait donc logiquement partie des critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie externe [1] :

« Le suivi de chaque patient traité par irradiation et la traçabilité de ce suivi sont organisés, en accord avec le patient. Une consultation annuelle en radiothérapie sera prévue pendant une durée minimum de 5 ans ; cette fréquence peut être modifiée en vertu des données de l'état clinique et/ou du bilan de surveillance du patient, ou dans le cadre d'un programme de recherche clinique. La toxicité tardive est évaluée selon la classification actuellement utilisée au National Cancer Institute des États-Unis et intitulée Common Toxicity Criteria. »

3.2. Objectifs de la surveillance

La surveillance post-thérapeutique des malades ne se limite pas à rechercher une récurrence. Elle permet de s'assurer du contrôle local

et, à distance de la maladie, des séquelles post-thérapeutiques, ainsi que de leur impact sur la qualité de vie du malade et de son entourage, tant sur le plan physique que psychologique. Les consultations de suivi doivent également s'assurer de la bonne tolérance des traitements associés tels que l'hormonothérapie. En raison de la latence d'apparition de la toxicité tardive de la radiothérapie, le suivi des malades traités à visée curative devra être de longue durée, notamment si l'irradiation est survenue dans l'enfance. Les cancers associés doivent également être recherchés.

3.3. Rythme de la surveillance

Très peu d'essais randomisés ont étudié l'impact sur la survie des modalités de la surveillance ou du rythme des contrôles. Le rythme de surveillance doit cependant être adapté en fonction du contexte clinique, notamment à l'état général du patient, et de l'agressivité initiale de la maladie. La surveillance est la plupart du temps alternée entre les praticiens impliqués dans la prise en charge initiale.

Par ailleurs, en radiothérapie en conditions stéréotaxiques, les hautes doses d'irradiations utilisées et l'objectif curatif de ce type de radiothérapie justifient un suivi prolongé afin de dépister des complications tardives encore peu documentées.

3.4. Modalités de la surveillance

L'examen clinique est l'élément essentiel de la surveillance. Il est particulièrement important pour la surveillance des patients traités dans la sphère otorhinolaryngologique (ORL) ou gynécologique. Il guidera la réalisation d'examen complémentaires.

Les examens complémentaires seront adaptés à la localisation et leur rythme sera guidé par l'examen clinique et l'agressivité initiale de la tumeur. Une imagerie de référence réalisée à distance du traitement pourra être utile pour comparaison en cas de doute sur une progression tumorale. Cela est d'autant plus utile après radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, l'inhomogénéité de la distribution de dose pouvant entraîner des aspects séquellaires asymétriques. Les examens d'imagerie métabolique ne peuvent être recommandés de manière systématique au cours du suivi. Ils seront pratiqués selon les situations en cas de suspicion de récurrence ou dans le cadre d'un bilan d'extension suite à la découverte d'une récurrence. L'intérêt du dosage des marqueurs tumoraux varie en fonction de l'histologie tumorale initiale.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Institut national du cancer (INCa). Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe. Boulogne-Billancourt: INCa; 2008. p. 1–2.
- [2] ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1993.
- [3] ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1999.
- [4] ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. J ICRU 2010;10:1–106.
- [5] Gérard JP, Ortholan C, Pointreau Y. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains. Cancer Radiother 2010;14:227–410.
- [6] Giraud P, Yorke E, Jiang SB, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. Cancer Radiother 2006;10:269–82.
- [7] Giraud P, Morvan E, Claude L, Mornex F, Le Péchoux C, Bachaud JM, et al. Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. J Thorac Oncol 2011;12:2058–68.

- [8] Stroom JC, Heijmen BJM. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiother Oncol* 2002;64:75–83.
- [9] Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:52–64.
- [10] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383:603–13.
- [11] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269–77.
- [12] Gérard JP, Myint AS, Croce O, Lindegaard J, Jensen A, Myerson R, et al. Renaissance of contact X-Ray Therapy for treating rectal cancer. *Exp Rev Med Dev* 2011;8:483–92.
- [13] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37:4078.
- [14] Goyet D, Dusserre A, Marcie S, Telenczak P, Waultier S. Guide pour la mise en œuvre en radiothérapie externe de l'assurance de qualité par mesures in vivo par dosimètres thermoluminescents et semi-conducteurs. Rapport SFPM 18-2000. Paris: Société française de physique médicale; 2000 [Disponible en ligne à l'adresse : http://www.sfpmp.fr/download/fichiers/docs_sfpmp/sfpmp_rapport_18-2000_miv.pdf; document sur le site Internet de la SFPM].
- [15] Berger L, Dupuis P, Marchesi V. Avis de la SFPM portant sur la dosimétrie in vivo dite « de transit » en radiothérapie externe. Paris: Société française de physique médicale (SFPM); 2014 [Disponible en ligne à l'adresse : http://www.sfpmp.fr/download/fichiers/docs_sfpmp/sfpmp_avis_sur_dosi.in.vivo.transit.pdf; document sur le site Internet de la SFPM].
- [16] Haie-Méder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235–45.
- [17] Pötter R, Haie-Méder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67–77.
- [18] Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3–10.
- [19] Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91:150–6.
- [20] Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94:264–73.
- [21] Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107:325–32.
- [22] ICRU Report 58: dose and volume specification for reporting interstitial therapy. *J ICRU* 1997;os30:1–35.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 4

Radiothérapie guidée par l'image

Image-guided radiotherapy



R. de Crevoisier^{a,*}, B. Chauvet^b, I. Barillot^c, C. Lafond^a, M. Mahé^d, G. Delpon^d

^a Département de radiothérapie, centre régional de lutte contre le cancer Eugène-Marquis, 35042 Rennes, France

^b Département de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 84918 Avignon cedex 9, France

^c Centre universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France

^d Départements de radiothérapie et de physique médicale, institut de cancérologie de l'Ouest-René-Gauducheau, 44805 Saint-Herblain, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie guidée par l'image
IGRT
Recommandations

Keywords:

Image guided radiotherapy
IGRT
Recommendations

RÉSUMÉ

La radiothérapie guidée par l'image est décrite dans ses différents équipements et leurs mises en œuvre. Elle peut être basée soit sur des rayonnements ionisants générant une imagerie bidimensionnelle de haute (MV) ou basse (kV) énergie ou une imagerie tridimensionnelle (tomographie conique [CBCT] ou scanographie de haute énergie [MV-CT]), soit sur des rayonnements non ionisants (échographie, imagerie optique, radiofréquence ou IRM). La radiothérapie adaptative est ensuite présentée dans ses principes de réalisation. L'utilisation par les manipulateurs en électroradiologie médicale (MERM) des images de contrôle au poste de traitement est ensuite précisée, ainsi que la dose éventuellement délivrée par l'imagerie embarquée et enfin le contrôle qualité des dispositifs de guidage par l'image.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

The IGRT is described in its various equipment and implementation. IGRT can be based either on ionizing radiation generating 2D imaging (MV or kV) or 3D imaging (CBCT or MV-CT) or on non-ionizing radiation (ultrasound, optical imaging, MRI or radiofrequency). Adaptive radiation therapy is then presented in its principles of implementation. The function of the technicians for IGRT is then presented and the possible dose delivered by the on-board imaging is discussed. The quality control of IGRT devices is finally described.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Stratégies du guidage par l'image et mise en œuvre pratique

1.1. Objectifs et stratégies du guidage par l'image

Les variations anatomiques survenant entre les séances d'irradiation (interfractions) ou pendant les séances d'irradiation (intrafractions), à type de déplacement et/ou de déformations, ont pour conséquence un écart entre la distribution de la dose délivrée et celle planifiée, induisant un risque de surdosage des

tissus sains et donc une augmentation du risque de toxicité, et un risque de « sous-dosage » de la tumeur et donc une augmentation du risque de récurrence locale. Ce risque est d'autant plus élevé que la technique d'irradiation est plus conformationnelle (gradient de dose étroit), que les marges entre le volume cible anatomo-clinique (CTV) et le volume cible prévisionnel (PTV) sont plus étroites et que le traitement est hypofractionné. Afin de limiter ces risques, diverses modalités d'imagerie peuvent être utilisées lors des séances d'irradiation pour prendre en compte ces variations anatomiques. Le guidage par l'image se définit donc par un ajustement tridimensionnel de la position de la cible (volume cible prévisionnel ou repère de position du volume cible prévisionnel). Il permet de répondre à plusieurs objectifs :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : r.de-crevoisier@rennes.unicancer.fr (R. de Crevoisier).

- vérifier la position du patient et de l'isocentre avec une précision plus grande que celle permise par les images portales, de moindre qualité et délivrant par ailleurs une dose par image plus élevée ;
- vérifier la position du (ou des) volume(s) cible(s) traité(s) ;
- vérifier la position du (ou des) organe(s) critique(s) voisin(s) ;
- analyser les déformations possibles du (ou des) volume(s) cible(s) au cours du traitement.

Les stratégies correctives sont de complexité variable selon les équipements disponibles, la taille du faisceau de vue exploré par ces équipements (*field of view* [FOV]) et les objectifs poursuivis. Certaines stratégies sont récentes et encore en évaluation.

Les différentes modalités d'imagerie permettent soit une visualisation directe de la tumeur par une imagerie tridimensionnelle, soit une visualisation indirecte de la tumeur à partir de marqueurs radio-opaques ou de structures osseuses étroitement liées à la tumeur. Les données anatomiques acquises grâce aux modalités de guidage par l'image peuvent conduire à deux types de mesures correctives :

- après recalage rigide¹ entre les images de planification et celles acquises sous l'appareil de traitement, un déplacement de la cible tumorale peut être corrigé par décalage longitudinal, transversal ou en hauteur de la table de traitement. Les déplacements en rotation ne sont possibles qu'avec certaines tables de dernière génération ;
- pour prendre en compte une déformation de la cible ou des délinéations du patient, des modifications de la planification du traitement sont nécessaires, qu'elles aient été anticipées lors de la préparation (choix d'un plan en fonction de l'imagerie de contrôle parmi plusieurs plans différents calculés au préalable) ou bien qu'elles soient faites par un nouveau calcul consécutif à l'image de contrôle. C'est le principe de la radiothérapie adaptative.

1.2. Mise en œuvre pratique du guidage par l'image

Le guidage par l'image implique une collaboration étroite entre oncologues radiothérapeutes, physiciens médicaux, manipulateurs d'électroradiologie médicale (cf. paragraphe 4) et ingénieurs biomédicaux. Une formation initiale spécifique suivie d'évaluations régulières est indispensable. Une formalisation dans chaque centre des procédures de guidage par l'image (modalités, fréquence, partage des tâches) selon les équipements accessibles, les maladies traitées et les objectifs poursuivis est fortement recommandée.

Le recul concernant le guidage par l'image est encore relativement faible et le niveau de preuve concernant son bénéfice clinique, en termes de diminution de toxicité et/ou d'amélioration du taux de contrôle local, est de ce fait limité, sans étude contrôlée comparant une radiothérapie avec ou sans guidage par l'image [1–4]. Une meilleure maîtrise des décalages, détaillés précédemment, apporte cependant un gain de précision qui va dans le sens du principe d'optimisation réglementairement attaché à l'utilisation médicale des radiations ionisantes.

Les recommandations de guidage par l'image (type d'imagerie et fréquence des contrôles) dépendent des localisations tumorales

¹ En traitement d'image numérique, le recalage est une technique qui consiste en la « mise en correspondance d'images », ceci afin de pouvoir comparer ou réunir leurs informations respectives. Cette mise en correspondance des points d'une image sur une autre se fait par la recherche d'une transformation géométrique. Selon le modèle mathématique de transformation, on distingue les transformations rigides (rotation, translation sans déformation) des transformations non rigides ou élastiques (faisant appel à des déformations paramétrées de l'image).

(non détaillées dans ce chapitre). À chaque localisation anatomique peuvent correspondre une ou plusieurs modalités d'imagerie appropriée de contrôle. La fréquence des contrôles dépend des objectifs fixés : un contrôle initial lors des trois à cinq premières séances permet d'identifier les erreurs systématiques. Un contrôle quotidien permet la correction des erreurs systématiques et aléatoires. À titre d'exemple, citons trois stratégies de guidage par l'image de complexité variable.

1.2.1. Guidage par l'image et radiothérapie prostatique

Un guidage par l'image prostatique journalier est recommandé en cas d'irradiation prostatique avec modulation d'intensité. Dans ce cas, le recalage doit être quotidien et effectué sur le volume cible (un contrôle par des clichés orthogonaux de basse énergie [kV] de la position de l'isocentre sans repère fiduciel, même quotidien, ne répond pas aux objectifs du guidage par l'image prostatique). Le guidage par l'image est également recommandé en cas d'irradiation hypofractionnée à visée curative [5]. Si la technique de guidage par l'image conduit à diminuer les marges du volume cible prévisionnel, l'oncologue radiothérapeute doit prendre en compte dans la détermination du volume cible prévisionnel :

- les incertitudes tenant aux modalités de recalage, souvent mal évaluées ;
- le mouvement pendant les séances, non pris en compte par la majorité des modalités d'imagerie ;
- les incertitudes de délinéation.

Une réduction trop importante du volume cible prévisionnel (pour diminuer le risque de toxicité) en cas de guidage par l'image expose ainsi à une augmentation du risque de récurrence [6].

1.2.2. Radiothérapie adaptative pour les cancers des voies aérodigestives supérieures (cf. paragraphe 3)

La radiothérapie adaptative avec nouvelle(s) planification(s) en cours d'irradiation paraît particulièrement justifiée en cas de radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) de tumeurs localement évoluées des voies aérodigestives supérieures (oropharynx notamment) et en cas d'amaigrissement, pour s'adapter aux variations du volume cible anatomoclinique tout en maintenant la protection des organes à risque.

1.2.3. Radiothérapie adaptative pour le traitement des cancers pelviens

L'utilisation d'une bibliothèque de planifications avec différents volumes de réplétion vésicale pourrait également permettre d'optimiser l'irradiation des cancers du col de l'utérus ou des cancers de vessie. Le guidage par l'image, en particulier par tomographie conique, permet dans cet exemple de choisir le plan de traitement le plus adapté à l'anatomie du jour.

Le bénéfice de ces approches adaptatives est en cours d'évaluation et ces stratégies ne peuvent donc être considérées comme des standards.

2. Description des moyens techniques du guidage par l'image

Le guidage par l'image est basé sur l'intégration d'une technologie, encore évolutive, conjuguant les avancées de l'informatique, de l'imagerie et de la technologie des accélérateurs. Une classification des modalités de guidage par l'image en fonction de l'utilisation d'une imagerie basée sur l'utilisation ou non de rayonnements ionisants et d'une visualisation bi- ou tridimensionnelle est proposée [7]. Le dispositif d'imagerie peut être intégré physiquement

à l'accélérateur (imagerie « embarquée ») ou externe par rapport à l'accélérateur (échographie, imagerie optique, radiofréquence).

2.1. Guidage par l'image utilisant des rayonnements ionisants

2.1.1. Imagerie bidimensionnelle

L'imagerie bidimensionnelle acquise par l'appareil de traitement est comparée à l'image de référence reconstruite à partir des images tomodensitométriques du scanographe de simulation (*digitally reconstructed radiograph* [DRR]). Cette comparaison se fait principalement selon des repères osseux ou des marqueurs radio-opaques. Les techniques de guidage par l'image bidimensionnelle ont pour avantage d'être rapides. Le contrôle du recalage est aisément maîtrisable par les manipulateurs d'électroradiologie médicale. Le principal inconvénient est l'absence de visualisation des tissus mous (cibles et organes critiques). La localisation tumorale implique donc l'implantation de marqueurs avec le risque de complications et le coût inhérent à ce geste invasif.

2.1.1.1. Imagerie bidimensionnelle de haute énergie. Les dispositifs d'imagerie portale permettent d'acquérir des images en utilisant le faisceau de traitement généré par l'accélérateur linéaire d'électrons. Cette technique permet principalement de vérifier l'adéquation entre le faisceau d'irradiation planifié et celui réalisé par l'accélérateur au regard de l'anatomie du patient en cas de technique conformationnelle sans modulation d'intensité. Ce type de contrôle est réalisé à chaque première utilisation d'un faisceau de traitement, puis au minimum une fois par semaine pour s'assurer du bon positionnement du patient. Cette modalité d'imagerie est la référence historique avant l'ère de la radiothérapie guidée par l'image. Elle est cependant de moins en moins utilisée en raison d'une qualité d'image moins bonne que l'imagerie de basse énergie et d'une dose par image plus élevée (Tableau 1).

2.1.1.2. Imagerie de basse énergie bidimensionnelle avec plusieurs projections.

2.1.1.2.1. Accélérateur linéaire d'électrons standard (Varian®, Elekta®). Les dispositifs d'imagerie à rayons X de basse énergie permettent d'acquérir des images de positionnement de bonne qualité, avec une faible dose par image. Ils remplacent l'imagerie portale pour le positionnement du patient. L'imagerie bidimensionnelle de basse énergie est particulièrement indiquée pour toute indication de recalage osseux ou avec l'utilisation de fiduciels (prostatiques par exemple) (Tableau 2).

2.1.1.2.2. CyberKnife® (Accuray). Le dispositif d'imagerie du CyberKnife® comporte deux couples : tube à rayons X-détecteur plan, installés au sol et au plafond, respectivement. Ces systèmes permettent l'acquisition de paires d'images planaires avant la séance pour vérifier le positionnement du patient, et également

Tableau 1

Usage, avantages et inconvénients de l'imagerie bidimensionnelle de haute énergie (MV).

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur des repères osseux ou des marqueurs implantés	Utilisation du faisceau de traitement	Qualité de l'image
Vérification de l'adéquation entre le faisceau d'irradiation planifié et celui réalisé par l'accélérateur au regard de l'anatomie du patient	Visualisation du faisceau de traitement	Pas de visualisation des tissus mous
	Possibilité de réaliser l'image pendant le traitement si image réalisée avec les faisceaux de traitement	Dose relativement élevée mais intégrable dans la planification

Tableau 2

Usage, avantages et inconvénients de l'imagerie bidimensionnelle de basse énergie par accélérateur linéaire d'électrons standard.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur des repères osseux ou des marqueurs implantés	Imagerie de basse énergie	Pas de visualisation des tissus mous
	Validation facile du recalage par des manipulateurs d'électroradiologie médicale	Artéfacts liés aux matériaux à densité électronique élevée (prothèses, etc.)
	Rapidité	

Tableau 3

Usage, avantages et inconvénients de l'imagerie bidimensionnelle de basse énergie du CyberKnife®.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur la tumeur, des repères osseux ou des marqueurs implantés	Imagerie de basse énergie	Pas d'acquisition volumique
	Correction du positionnement en six dimensions (translations et rotations)	Généralement besoin de repères fiduciels pour l'asservissement respiratoire
	Acquisition pendant la séance (mouvements per fractions)	

pendant la séance, pour asservir le traitement au positionnement de la lésion². Quatre algorithmes de recalages sont utilisés :

- XSightSpine et 6DSkull, qui réalisent un recalage osseux en cas de traitement respectivement du rachis et du crâne ;
- XSightLung, qui permet un recalage sur une lésion pulmonaire sans repère fiduciel implanté (Fig. 1) ;
- fiducial, qui permet un recalage sur des repères fiduciels (foie, poumons).

Certains de ces algorithmes peuvent être couplés à une méthode de synchronisation respiratoire en temps réel appelée « Synchrony ». Cette méthode utilise un système optique constitué d'une caméra et de marqueurs externes, de type *light-emitting diode* (LED), posés sur l'abdomen du patient. Un modèle de corrélation entre la position des marqueurs internes (anatomiques ou fiduciels) obtenus avec les images par rayons X et la position des marqueurs externes détectés par le système optique est réalisé et vérifié régulièrement pendant la séance (Tableau 3) (Fig. 1).

2.1.1.2.3. ExacTrac® (Brainlab). Le dispositif d'imagerie ExacTrac® comporte deux couples tube à rayons X-détecteur plan installés respectivement au sol et au plafond. Ces systèmes permettent l'acquisition de paires d'images planaires avant la séance pour vérifier le positionnement du patient ou du repère fiduciel (Fig. 2), et également pendant la séance pour suivre ce positionnement au cours de l'irradiation. Associé à un équipement infrarouge, ce dispositif peut gérer un système d'asservissement respiratoire qui nécessite toujours un marqueur implanté. Bien qu'initialement installé comme système d'imagerie de l'accélérateur Novalis®, ExacTrac® est un système d'imagerie qui s'intègre à d'autres accélérateurs (Tableau 4).

2.1.1.2.4. Vero® (Brainlab). L'appareil de traitement Vero® inclut un dispositif d'imagerie semblable à ExacTrac®. Les couples tube à rayons X-détecteur plan sont cependant montés sur un

² On distingue le recalage pendant les séances (vérification pendant la séance simultanément au tir d'irradiation) du recalage au cours des fractions : vérification pendant la séance en dehors du tir d'irradiation.

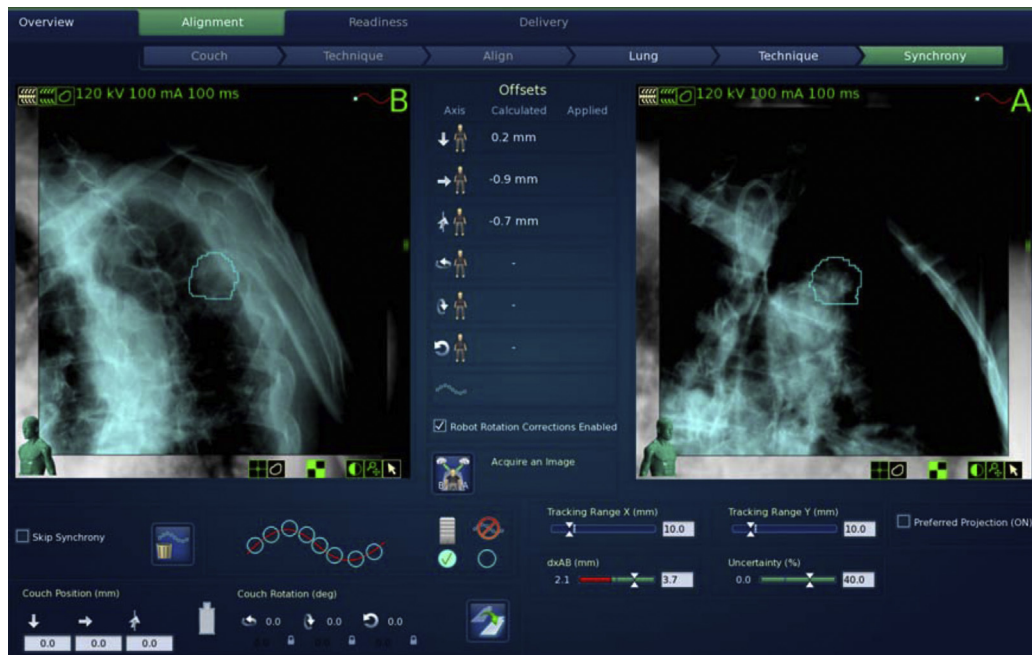


Fig. 1. Méthode XSightLung réalisant un recalage sur la lésion pulmonaire.

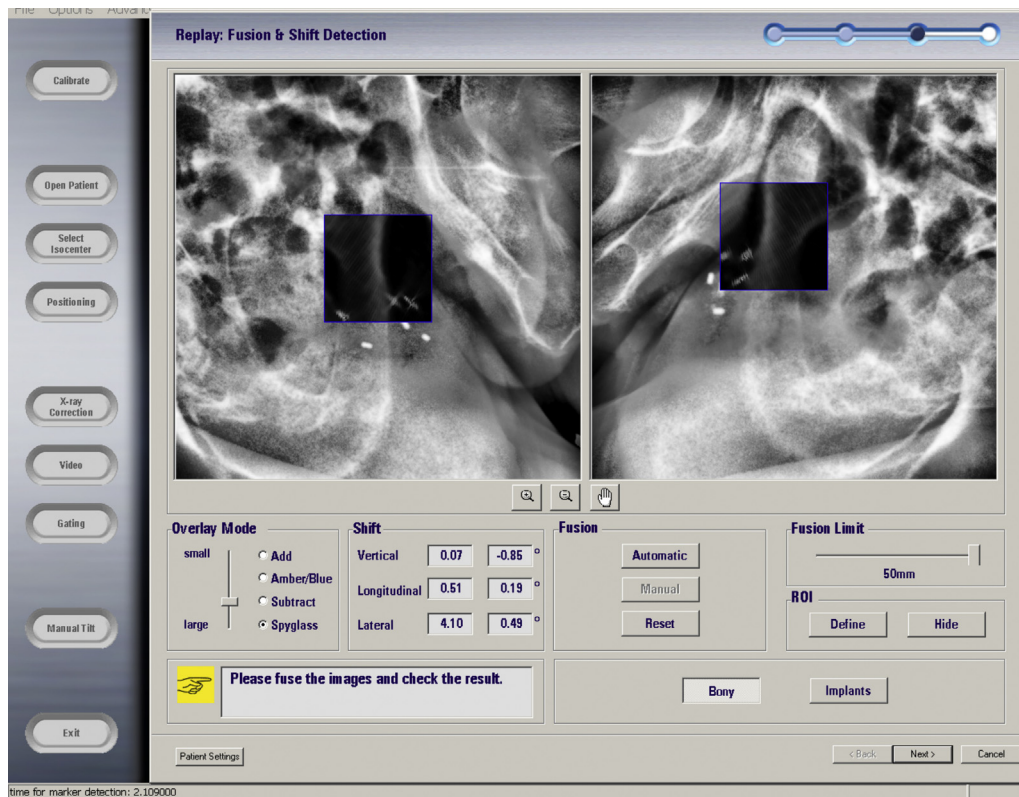


Fig. 2. Exemple de recalage sur repères osseux alors que des repères fiduciels sont implantés dans la prostate.

anneau rigide qui peut présenter une rotation permettant des traitements non coplanaires. Ce système permet simultanément de localiser et d'irradier la cible tumorale. Il est donc particulièrement indiqué pour l'irradiation des tumeurs bronchiques ou hépatiques (Tableau 5).

2.1.1.2.5. *Gamma Knife®*. Le *Gamma Knife®* utilise des sources de cobalt et est utilisé pour le traitement des lésions

intracrâniennes. Il ne comporte pas d'imagerie embarquée, sauf pour le tout nouveau *Gamma Knife® Icon™*, qui dispose d'une tomographie conique, mais la table ne peut faire aucune rotation et les sources ne peuvent se déplacer, l'ajustement se fait par le déplacement de la table de façon à replacer les isocentres sur les positions prévues par la dosimétrie. Un système optique contrôle l'immobilité de la tête du patient.

Tableau 4

Usage, avantages et inconvénients de l'imagerie bidimensionnelle de basse énergie de l'ExacTrac®.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur des repères osseux ou des marqueurs implantés	Imagerie de basse énergie Acquisition possible pendant la séance (mouvements pendant les fractions)	Pas de visualisation des tissus mous, pas de repère anatomique normé Besoin d'un repère fiduciel pour l'asservissement respiratoire

Tableau 5

Usage, avantages et inconvénients de l'imagerie bidimensionnelle de basse énergie du Vero®.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur des repères osseux ou des marqueurs implantés	Imagerie de basse énergie Acquisition possible pendant la séance (mouvements pendant les fractions)	Taille du faisceau de vue Besoin d'un repère fiduciel pour l'asservissement respiratoire

2.1.2. Imagerie tridimensionnelle

2.1.2.1. Tomographie conique de basse énergie. Les systèmes On Board Imaging (Varian®) et X-Ray Volume Imaging (Elekta®) comportent deux bras rétractables en opposition : un tube à rayons X de basse énergie et un détecteur plan associé. (La conception du système de tomographie conique de basse énergie de Vero® [BrainLAB/MHI] est différente car le dispositif est embarqué sur l'anneau.) Une rotation autour du patient permet de reconstruire un volume à partir de centaines de projections bidimensionnelles, puis de réaliser un recalage tridimensionnel (scanographie/tomographie conique) basé sur des repères anatomiques internes (tissus mous) et en particulier la tumeur, en excluant si possible les structures osseuses du volume de recalage. Cette modalité de guidage par l'image de plus en plus utilisée présente de nombreux avantages (visualisation du volume cible et des organes critiques voisins, qualité d'image, recalage sur l'ensemble des voxels) et peut être considérée comme une référence dans certaines localisations.

Les images volumiques du patient ainsi acquises offrent également la possibilité de recalculer la distribution de doses. Cependant cette fonction nécessite une calibration de la densité électronique de la tomographie conique (qui doit être stable dans le temps et indépendante du patient). Elle peut amener à une modification du plan de traitement mais ne peut se substituer à un nouveau calcul sur le scanographe dosimétrique.

Il est possible d'acquérir des tomographies coniques avec un asservissement à la respiration du patient pour obtenir une tomographie conique dite « quadridimensionnelle ». Il est maintenant possible d'acquérir des projections sur l'imageur embarqué pendant la délivrance d'une arthrothérapie volumétrique modulée (VMAT). Ces images sont reconstruites à la fin de la séance afin de créer une tomographie conique dite « intrafraction ». Ces images permettent en particulier de vérifier a posteriori le positionnement de la lésion pendant la délivrance effective de la dose (Tableau 6) (Fig. 3).

2.1.2.2. Tomographie conique de haute énergie. Le système d'imagerie optique (Siemens) associé à l'accélérateur Artiste permet l'acquisition de données volumiques avec une source de haute énergie à débit de dose faible. Le contraste est moins bon qu'à basse énergie, et la dose est plus élevée. Il est cependant facile d'intégrer la dose liée à cette modalité d'imagerie dans le plan

Tableau 6

Usage, avantages et inconvénients de la tomographie conique de basse énergie.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur des repères anatomiques « tissus mous » (tumeur)	Qualité de l'image de basse énergie Acquisition lente en respiration libre, éventuellement en quatre dimensions Données tridimensionnelles offrant la possibilité d'un recalage sur tissus mous	Procédure de recalage plus complexe Artéfacts liés aux matériaux à densité électronique élevée Dose par image relativement élevée par rapport aux images planaires

Tableau 7

Usage, avantages et inconvénients de la tomographie conique de haute énergie.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur des repères anatomiques	Acquisition lente en respiration libre Données tridimensionnelles offrant la possibilité d'un recalage sur tissus Dose facilement intégrable dans le plan du patient	Qualité de l'image Dose Procédure de recalage plus complexe

Tableau 8

Usage, avantages et inconvénients de la scanographie de haute énergie (Tomotherapy®).

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur des repères anatomiques Possibilité d'utiliser ces images pour calculer ou adapter le plan de traitement	Acquisition lente en respiration libre Données tridimensionnelles offrant la possibilité d'un recalage sur tissus	Procédure de recalage plus complexe

de traitement du patient. En France, ce dispositif est peu déployé (Tableau 7).

2.1.2.3. Scanographie de haute énergie (Tomotherapy®). Le système de scanographie de haute énergie équipe les appareils de tomothérapie (Accuray). Ce dispositif utilise la même géométrie que le faisceau de traitement, avec une énergie réduite. La haute énergie réduit le contraste mais limite les artéfacts liés aux matériaux à densité électronique élevée. La qualité d'image reste satisfaisante (Tableau 8).

2.2. Guidage par l'image n'utilisant pas de rayonnement ionisant

2.2.1. Échographie

Le système d'imagerie échographique en salle de traitement a été essentiellement utilisé pour le positionnement de la prostate, principalement aux États-Unis et moins fréquemment en France. Cette technique permet un suivi du positionnement de la prostate pendant les séances à l'aide d'une sonde échographique transabdominale. Elle implique une calibration spatiale très précise entre le référentiel de l'accélérateur et celui de l'échographie (risque d'erreur systématique) (Tableau 9).

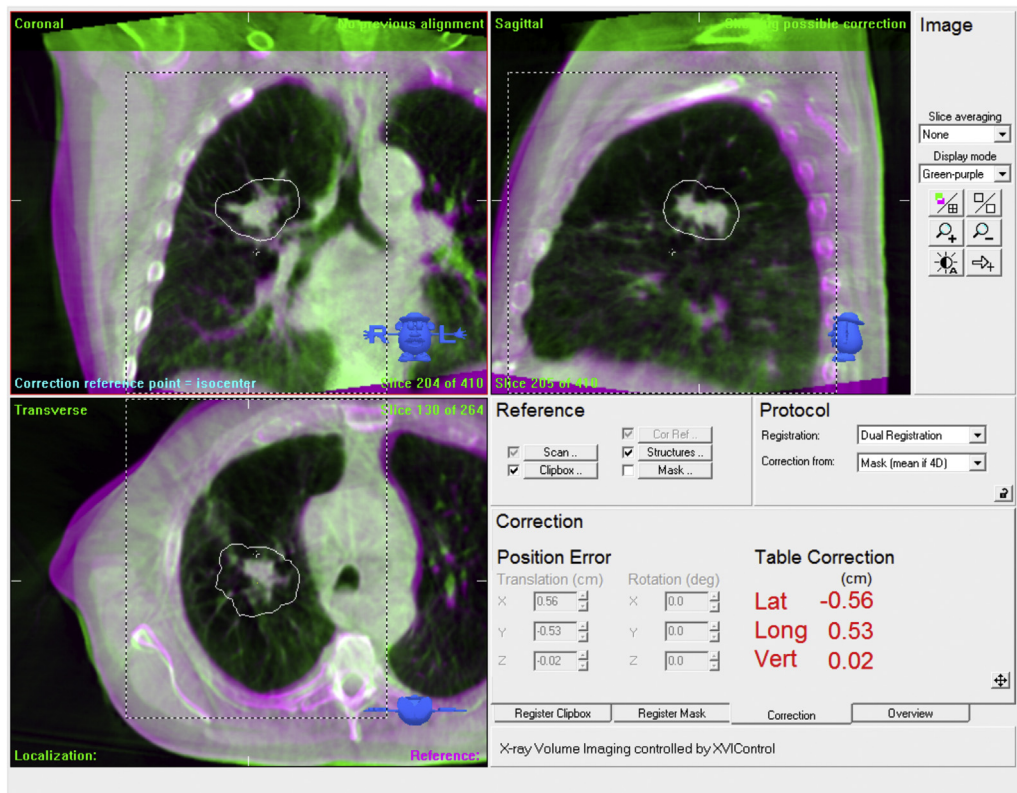


Fig. 3. Capture d'écran d'une fusion de tomographie conique de basse énergie et de scanographie de planification pour une tumeur pulmonaire. Le recalage permet de calculer les translations que la table de traitement doit effectuer pour assurer le bon positionnement de la tumeur.

Tableau 9

Usage, avantages et inconvénients de l'imagerie échographique.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur un volume cible	Non irradiant	Procédure opérateur-dépendante Recalage multimodal complexe (ultrasound computed tomography)

2.2.2. Imagerie optique

Des dispositifs optiques permettent de suivre le mouvement de la surface en temps réel. Ces systèmes peuvent assurer un contrôle du positionnement de la surface externe du patient, et présentent un intérêt lorsque cette surface est représentative de la position de la cible. Ces dispositifs peuvent également être utilisés pour l'asservissement respiratoire et pour vérifier l'immobilité du patient durant la séance d'irradiation elle-même (Tableau 10).

2.2.3. Radiofréquence

Des dispositifs électromagnétiques permettent de suivre en temps réel la position d'un transpondeur implanté dans le volume cible, essentiellement la prostate (Tableau 11). Ces systèmes

Tableau 10

Usage, avantages et inconvénients de l'imagerie optique.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur la surface externe du patient	Non irradiant Mouvements pendant les fractions Asservissement respiratoire	Surface externe approximative de la position de la cible

Tableau 11

Usage, avantages et inconvénients de la localisation par radiofréquence.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur la position d'un transpondeur implanté dans le volume cible	Non irradiant Mouvements pendant les fractions	Implantation du transpondeur invasive

invasifs assurent un contrôle du positionnement inter- et intrafraction. Ils sont encore très peu diffusés en France.

2.2.4. IRM

Les appareils d'IRM en salle de traitement seront prochainement disponibles sur le marché français. Certains constructeurs développent des appareils de traitement (appareil de cobalthérapie ou accélérateur) couplés à un système d'IRM. Cette approche non irradiante sera associée à une boucle de radiothérapie adaptative (Tableau 12).

Tableau 12

Usage, avantages et inconvénients de la localisation par résonance magnétique.

Usage	Avantages	Inconvénients
Vérification du positionnement basé sur la position du volume cible Possibilité d'utiliser ces images pour calculer ou adapter le plan de traitement	Non irradiant Mouvements pendant les séances Qualité de l'image remographique	Distorsions des images Calcul de la distribution de dose

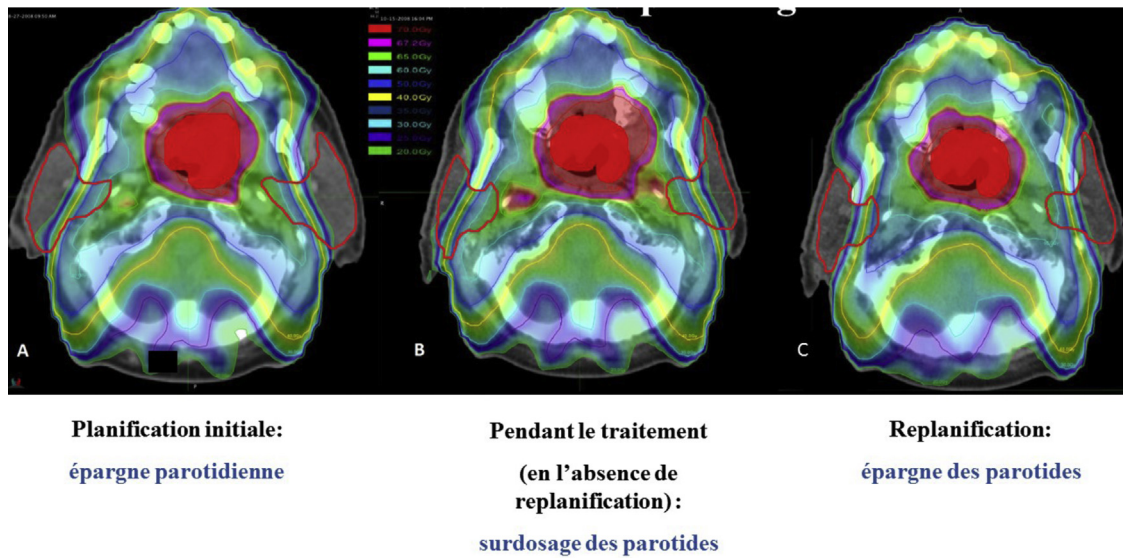


Fig. 4. Bénéfice dosimétrique de la radiothérapie adaptative. À la planification, les parotides sont relativement bien épargnées par la technique de radiothérapie avec modulation d'intensité (A). Pendant le traitement, la fonte tumorale et la diminution des parotides conduisent à un surdosage de celles-ci (B). La nouvelle planification permet de les épargner comme elles l'étaient à la planification (C).

3. Cas particuliers de la radiothérapie adaptative

En cas de déformations majeures de la cible ou des organes à risque :

- par fonte tumorale (cancers des voies aérodigestives supérieures, du poumon, du col utérin) ;
- par modifications de la vessie ou du rectum, dues à des différences de réplétion, pouvant déformer les volumes cibles pelviens voisins (utérus) ;
- par amaigrissement du patient ;
- par modifications des organes à risque (diminution de volume des glandes salivaires saines) ;
- le recalage rigide « simple » ne suffit pas.

Afin de prendre en compte ces déformations, il est nécessaire d'envisager une ou plusieurs planifications successives, ouvrant ainsi le faisceau de la radiothérapie adaptative.

Ses modalités varient selon les localisations tumorales.

L'imagerie embarquée permet d'identifier ces déformations, l'examen clinique ou une contention mal ajustée pouvant être des signaux d'alerte. Les délinéations de référence issues de la planification initiale superposées sur l'imagerie du jour, préférentiellement en utilisant un recalage élastique, permettent au prescripteur de vérifier et d'analyser ces écarts et de décider d'adapter la planification en cas de déformation significative.

On peut distinguer deux cas de figure, selon que les variations anatomiques sont progressives ou aléatoires. Lorsque les variations sont progressives, l'adaptation du traitement ne nécessite pas d'être réalisée au moment de la séance de traitement mais elle peut être planifiée. Au contraire, lorsque les variations sont aléatoires, l'adaptation du traitement doit pouvoir être faite à chaque séance. Deux exemples illustrent ces situations :

- en cas de radiothérapie avec modulation d'intensité de tumeurs localement évoluées de l'oropharynx, pour lesquelles une fonte tumorale rapide est possible (surtout en chimioradiothérapie concomitante), une nouvelle scanographie de dosimétrie est programmée à l'issue des premières semaines de traitement, confirmée si l'imagerie embarquée objective une fonte importante, et donne lieu à une nouvelle planification afin de conserver

l'épargne parotide ou cutanée telle qu'elle était planifiée (Fig. 4) [8] ;

- en cas de radiothérapie d'un cancer de la vessie [9] ou du col utérin [10–12], pour laquelle la position et la forme du volume cible centropelvien varient selon la réplétion vésicale (et rectale), l'utilisation d'une bibliothèque de planifications correspondant à différents volumes de réplétion vésicale pourrait également permettre d'optimiser la couverture du volume cible et la protection des organes à risque voisins. En cas de cancer du col utérin évolué, une fonte tumorale rapide est également possible et ramène à la situation précédente.

Ce principe de nouvelle planification pose le problème, d'une part, de la programmation et de la validation des différentes étapes et, d'autre part, du cumul des doses des différents plans pour les organes à risque et surtout pour les volumes cibles dont la fonte correspond à une perte de substance. Cette approche n'est pas encore validée et les incertitudes tenant, entre autres, à la précision des algorithmes de recalage (correspondance anatomique point à point d'une scanographie à l'autre) justifient des études complémentaires.

La faisabilité et le bénéfice clinique de ces nouvelles approches adaptatives sont en cours d'évaluation. Ces traitements ne peuvent donc être considérés comme des standards thérapeutiques et leur implémentation doit se faire à l'heure actuelle dans le cadre d'essais prospectifs.

4. Utilisation par les manipulateurs d'électroradiologie médicale des images de contrôle au poste de traitement (recommandations de l'Association française du personnel paramédical d'électroradiologie [AFPPE] et de la Société française de radiothérapie oncologique [SFRO])

L'apparition de nouveaux outils d'imagerie en salle pour améliorer la précision des traitements à chaque séance implique une évolution des recommandations des bonnes pratiques concernant ces contrôles et une évolution dans la répartition des tâches entre les professionnels qui les utilisent. En l'absence d'obligation réglementaire spécifique à ces outils précisant la répartition des tâches entre manipulateur d'électroradiologie médicale et oncologue radiothérapeute, et en dehors des situations d'essai thérapeutique

Tableau 13

Exemple de schéma décisionnel face à des décalages de la cible quantifiés par imagerie embarquée (donnés à titre indicatif, les seuils de décision pouvant varier en fonction de l'expertise des centres et de la localisation traitée).

Interprétation	Attitude recommandée	Décision
Décalage estimé < 2 mm	Pas de recalage	Manipulateur d'électroradiologie médicale
Décalage entre 2 et 5 mm	Recalage	Manipulateur d'électroradiologie médicale
Décalage > 5 mm (ou doute sur le décalage)	Recalage	Oncologue radiothérapeute

imposant des modalités propres, les recommandations suivantes sont établies pour une bonne mise en œuvre du guidage par l'image :

- l'ensemble des utilisateurs des dispositifs de guidage par l'image doit avoir suivi une formation à l'utilisation de ces dispositifs, dans la configuration matérielle offerte dans le centre où ils exercent. Cette formation doit être tracée ;
- la procédure de mise en œuvre doit être formalisée et préciser :
 - le type et la fréquence des contrôles prescrits (prescription médicale pouvant faire l'objet d'une adaptation dans l'ajustement individuel du traitement), dans chaque indication et/ou technique concernée,
 - le partage des tâches entre les professionnels,
 - les règles de recalage en fonction du résultat de ces images de contrôle et le degré d'autonomie accordé aux manipulateurs d'électroradiologie médicale (Tableau 13),
 - un oncologue radiothérapeute doit être présent dans le centre pendant toute la durée des traitements (critère d'agrément de l'Institut national du cancer [INCa]). Il doit pouvoir intervenir rapidement en cas de nécessité (interprétation incertaine, décalage supérieur à un seuil prédéfini) ;
- l'oncologue radiothérapeute doit pouvoir vérifier a posteriori toutes les images de contrôle et les décalages effectués qui doivent donc être tracés et enregistrés ;
- pour les irradiations en conditions stéréotaxiques, une vérification par l'oncologue radiothérapeute avant le début de l'irradiation est recommandée.

5. Dose délivrée par l'imagerie embarquée

La dose délivrée par l'imagerie de contrôle en salle de traitement peut être élevée et doit être prise en compte [12,13]. Suivant les situations, elle peut être mesurée, calculée et intégrée ou non au calcul prévisionnel de la distribution de doses, ou simplement estimée (Tableau 14). L'intégration au calcul final de la distribution

Tableau 14

Exemples d'ordre de grandeur des doses délivrées selon les modalités d'imagerie.

Modalité	Dose à l'isocentre par contrôle (Gy)	Dose cumulée sur 40 séances	Remarques
Haute énergie	0,03–0,06	1,2–2,4	Distribution facilement modélisable et intégrable à la planification
Basse énergie planaire	< 0,001	0,04	Dose entrée plus importante
Tomographie conique	0,01–0,03	0,4–1,2	Distribution hétérogène (basse énergie, géométrie d'acquisition)

de dose se fait par addition de la dose liée à l'imagerie et de celle délivrée à titre thérapeutique [14].

En pratique, si cette opération est simple en cas d'imagerie de haute énergie, elle est impossible en routine en cas d'imagerie de basse énergie et nécessite des développements d'algorithmes de calcul de dose spécifiques [15,16]. En outre, à dose physique égale, l'effet biologique d'un rayonnement dont l'énergie est de l'ordre de la centaine d'imageries de basse énergie est potentiellement supérieur à celui d'un rayonnement dont l'énergie est de l'ordre d'imageries de haute énergie.

Cette dose par image est beaucoup plus faible en cas d'imagerie de basse énergie par rapport à une imagerie de haute énergie, ce qui permet de se limiter à une estimation. Elle peut être plus significative (quelques centigrays), en cas de tomographie conique [17]. Il faut également tenir compte du nombre d'images réalisées par contrôle et du nombre final des contrôles.

La dose délivrée par l'imagerie conique peut atteindre des valeurs autour de 30 mGy par examen [18,19]. Dans un schéma de recalage quotidien, pour lequel le nombre de tomographies coniques réalisées pour un patient peut atteindre 40, les doses moyennes supplémentaires délivrées au volume cible prévisionnel peuvent varier entre 0,4 et 1,9 Gy en fonction de la localisation clinique et du paramétrage du tomographe conique [20].

L'oncologue radiothérapeute décidera ou non de diminuer les doses thérapeutiques en fonction du contexte clinique, de la distribution de dose et de la dose totale (contexte d'escalade de dose).

6. Contrôle qualité des dispositifs de guidage par l'image

Les bonnes pratiques consistent à mettre en œuvre des programmes d'assurance de qualité se rapprochant des équipements d'imagerie semblables. Par exemple, les contrôles des systèmes de tomographie conique sont adaptés des contrôles des scanographe classiques. De nombreux documents ont déjà été publiés par les sociétés savantes de physique médicale sur le contrôle de qualité des dispositifs de guidage par l'image. Une liste de références est fournie aux lecteurs en fonction des modalités d'imagerie. Les deux points cruciaux sont la concordance des isocentres (de l'accélérateur et du dispositif d'imagerie), une discordance exposant à un risque d'erreur systématique, et la qualité de l'image. D'autres points participent aussi à la qualité du guidage par l'image : la qualité du recalage réalisé et la bonne réalisation des décalages demandés en utilisant, par exemple, un déplacement automatique de table.

Ainsi, le contrôle qualité doit permettre de vérifier régulièrement l'ensemble du processus de guidage par l'image et cela pour chaque technique utilisée : isocentres, qualité image, recalage et déplacement.

6.1. Imagerie par rayonnements ionisants

6.1.1. Rapport de la Société française de physique médicale (SFPM)

Ce rapport présente l'ensemble des contrôles de qualité à mettre en œuvre à l'installation et périodiquement pour les dispositifs d'imagerie à rayons X, qu'ils soient bi- ou tridimensionnels, embarqués ou non, de basse ou haute énergie, en excluant l'imageur portal [21].

6.1.2. Rapports de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM)

Le rapport TG 179 présente l'implémentation clinique et les aspects de contrôle qualité des dispositifs d'imagerie tomographique, qu'ils soient de basse ou haute énergie, de géométrie parallèle ou conique. Le rapport propose également un programme d'assurance qualité indépendant des constructeurs [22].

Le rapport TG 148 présente l'ensemble des contrôles qualité à mettre en œuvre dans le cadre de l'utilisation d'un appareil de radiothérapie hélicoïdale. Un paragraphe est dédié au système d'imagerie [23].

Le rapport TG 135 présente l'ensemble des contrôles qualité à mettre en œuvre dans le cadre de l'utilisation d'un appareil de radiothérapie robotisée. Un paragraphe est dédié au système d'imagerie [24].

Le rapport TG 104 présente les différents dispositifs d'imagerie en salle, ainsi que les impacts techniques et organisationnels liés à leurs implémentations et utilisations cliniques. Il est notamment question des stratégies de positionnement et de fréquence d'acquisition [25].

Le rapport TG 75 présente les aspects d'évaluation et d'optimisation des doses délivrées par les dispositifs d'imagerie à rayons X, qu'ils soient bi- ou tridimensionnels, de basse ou haute énergie, de géométrie parallèle ou conique. Le rapport propose également un programme d'assurance qualité indépendamment des constructeurs [26].

Le rapport TG 58 présente l'ensemble des contrôles qualité à mettre en œuvre dans le cadre de l'utilisation d'un système d'imagerie portale [27].

6.2. Imagerie par rayonnements non ionisants. Rapports de l'AAPM

Le rapport TG 154 présente les aspects de contrôle qualité d'un dispositif d'imagerie échographique pour la prise en charge des cancers de la prostate [28].

Le rapport TG 147 présente un programme d'assurance qualité des dispositifs d'imagerie non ionisants utilisés pour le positionnement en radiothérapie [29].

Le rapport TG 100 présente un programme d'assurance qualité des dispositifs d'imagerie par résonance magnétique [30].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient A. Lisbona pour sa relecture.

Références

- [1] Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:125–9.
- [2] Kok D, Gill S, Bressel M, Byrne K, Kron T, Fox C, et al. Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013;107:140–6.
- [3] Sveistrup J, af Rosenschold PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 2014;9:44.
- [4] Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:737–44.
- [5] de Crevoisier R, Castellij J, Guerif S, Pommier P, Créhange G, Chauvet B, et al. Cancers de prostate : quelles techniques de radiothérapie pour quelles tumeurs ? Enjeux éthiques et méthodologiques. *Cancer Radiother* 2014;18:369–78.
- [6] Engels B, Soete G, Verellen D, Storme G. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:388–91.
- [7] De Los Santos J, Popple R, Agazaryan N, Bayouth JE, Bissonnette JP, Bucci MK, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) technologies for radiation therapy localization and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:33–45.
- [8] Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ, Chronowski G, Sejpal S, Rosenthal DI, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer—dosimetric results from a prospective clinical trial. *Radiother Oncol* 2013;106:80–4.
- [9] Vestergaard A, Kallehauge JF, Petersen JB, Hoyer M, Sondergaard J, Muren LP. An adaptive radiotherapy planning strategy for bladder cancer using deformation vector fields. *Radiother Oncol* 2014;112:371–5.
- [10] Ahmad R, Hoogeman MS, Bondar M, Dhawtal V, Quint S, De Pree I, et al. Increasing treatment accuracy for cervical cancer patients using correlations between bladder-filling change and cervix-uterus displacements: proof of principle. *Radiother Oncol* 2011;98:340–6.
- [11] Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawtal G, et al. Individualized nonadaptive and online adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1617–23.
- [12] Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:673–9.
- [13] Murphy MJ, Balter J, Balter S, Balter Jr JA, Das JJ, Jiang SB, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys* 2007;34:4041–63.
- [14] Delpon G, Chiavassa S, Supiot S, Lisbona A. Doses délivrées par l'imagerie de contrôle en radiothérapie externe guidée par l'image. *Cancer Radiother* 2012;16:452–5.
- [15] Alaei P, Ding G, Guan H. Inclusion of the dose from kilovoltage cone beam CT in the radiation therapy treatment plans. *Med Phys* 2010;37:244–8.
- [16] Ding GX, Pawlowski JM, Coffey CW. A correction-based dose calculation algorithm for kilovoltage x rays. *Med Phys* 2008;35:5312–6.
- [17] Stock M, Palm A, Altendorfer A, Steiner E, Georg D. IGRT induced dose burden for a variety of imaging protocols at two different anatomical sites. *Radiother Oncol* 2012;102:355–63.
- [18] Amer A, Marchant T, Sykes J, Czajka J, Moore C. Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system. *Br J Radiol* 2007;80:476–82.
- [19] Giaddui T, Cui Y, Galvin J, Yu Y, Xiao Y. Comparative dose evaluations between XVI and OBI cone beam CT systems using Gafchromic XRQA2 film and nanoDot optical stimulated luminescence dosimeters. *Med Phys* 2013;40:062102.
- [20] Spezi E, Downes P, Jarvis R, Radu E, Staffurth J. Patient-specific three-dimensional concomitant dose from cone beam computed tomography exposure in image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:419–26.
- [21] « Radiothérapie guidée par l'image. Contrôle qualité des équipes à rayons X », rapport SFPM 29. www.sfpm.fr/download/fichiers/docs_sfpm/sfpm.2014-29.cq_igrt.pdf.
- [22] « Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies », report of the AAPM Task Group 179. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.179.pdf.
- [23] « QA for helical tomotherapy », report of the AAPM Task Group 148. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.148.pdf.
- [24] « Quality assurance for robotic radiosurgery », report of AAPM Task Group 135. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.135.pdf.
- [25] « The role of in-room kV X-Ray imaging for patient setup and target localization », report of the AAPM Task Group 104. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.104.pdf.
- [26] « The management of imaging dose during image-guided radiotherapy », report of the AAPM Task Group 75. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.95.pdf.
- [27] « Clinical use of electronic portal imaging », report of the AAPM Task Group 58. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.75.pdf.
- [28] « Quality assurance of U.S.-guided external beam radiotherapy for prostate cancer », report of the AAPM Task Group 154. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.154.pdf.
- [29] « Quality assurance for non radiographic radiotherapy localization and positioning systems », report of the AAPM Task Group 147. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.147.pdf.
- [30] « Acceptance testing and quality assurance procedures for magnetic resonance imaging facilities », report of the MR Subcommittee Task Group I. www.aapm.org/pubs/reports/RPT.100.pdf.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 5

Nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie

Implementing new technology in radiation oncology

Ce chapitre a été publié dans le numéro spécial du congrès de la SFRO 2015 : Lartigau ÉF, Lisbona A, Isambert A, Cadot P, Derreumaux S, Dupuis O, et al. Conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Synthèse du rapport du groupe de travail issu du groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'Autorité de sûreté nucléaire. Cancer Radiother 2015;19(6-7):616-20.

De ce fait, il ne peut être publié à nouveau dans le guide Recordad. Cependant, les recommandations qui y sont faites par le groupe de travail restent tout à fait d'actualité et sont d'une importance majeure pour l'encadrement du développement des techniques et pratiques nouvelles en radiothérapie externe et la sécurité de leur mise en œuvre. Elles sont accessibles avec le lien suivant : <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.04.005>.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.04.005>.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.042>
1278-3218/



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Synthèse du rapport du groupe de travail issu du groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'Autorité de sûreté nucléaire



*Implementing new technology in radiation oncology:
The French agency for nuclear safety (ASN) report*

É.-F. Lartigau^a, A. Lisbona^b, A. Isambert^{c,*}, P. Cadot^b, S. Derreumaux^d, O. Dupuis^e,
J.-P. Gérard^f, D. Ledu^g, M.-A. Mahé^b, V. Marchesi^h, J. mazurierⁱ, A. De Oliveira^j,
O. Phare^k, B. Aubert^c

^a Centre Oscar-Lambret, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France

^b Institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain cedex, France

^c Autorité de sûreté nucléaire, 15, rue Louis-Lejeune, CS 70013, 92541 Montrouge cedex, France

^d PRP-HOM/SER/UEM, institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), 31, avenue de la Division-Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses, France

^e Centre Jean-Bernard, 9, rue Beauverger, 72000 Le Mans, France

^f Centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France

^g Hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris, France

^h Institut de cancérologie de Lorraine, avenue de Bourgogne, CS 30519, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

ⁱ Clinique Pasteur, 45, avenue du Lombez, BP 27617, 31076 Toulouse cedex, France

^j Institut Curie, centre de protonthérapie d'Orsay, bâtiment 101, campus universitaire, 91898 Orsay cedex, France

^k Cliniques Tivoli et Bordeaux Nord, 220, rue Mandron, 33081 Bordeaux, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie
Nouvelles techniques
Nouvelles pratiques
Recommandations
Audits cliniques

RÉSUMÉ

En août 2013, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a saisi le groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants (GPmed) afin que ce groupe émette des recommandations sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie et des pratiques associées. Ces recommandations ont fait l'objet d'un avis émis par le GPmed et adopté en février 2015. Dès avril 2015, l'ASN a adressé un courrier au ministère de la Santé (Direction générale de la santé [DGS]/Direction générale de l'offre de soins [DGOS]), l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), l'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de santé (HAS). Dans ces courriers, l'ASN propose qu'à partir des 12 recommandations émises par le GPmed, un plan d'actions soit établi, dont le pilotage pourrait être confié à l'Institut national du cancer, en tant que pilote du comité national de la radiothérapie et que cette proposition soit examinée lors de la prochaine réunion du comité national de la radiothérapie.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

In August 2013, the French nuclear safety agency (ASN) requested the permanent group of experts in radiation protection in medicine (GP MED) to propose recommendations on the implementation of new technology and techniques in radiation oncology. These recommendations were finalized in February 2015 by the GP MED. In April 2015, the ASN sent a letter to the French ministry of health (DGS/DGOS), and its national health agencies (ANSM, INCa, HAS). In these letters, ASN proposed that,

Keywords:

Radiotherapy
New technology
New practice
Recommendations
Clinical audit

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aurelie.isambert@asn.fr (A. Isambert).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.04.005>

1278-3218/© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

from the 12 recommendations made by the GPMED, an action plan should be established, whose control could be assigned to the French national cancer institute (INCa), as a pilot of the national committee for radiotherapy and that this proposal has to be considered at the next meeting of the national committee of radiotherapy.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

En décembre 2009, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), en collaboration avec l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Union européenne, la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et la Société française de physique médicale (SFPM) a organisé à Versailles une conférence internationale sur la radiothérapie moderne ayant pour thème « Advances and challenges in radiation protection of patients ».

Les conclusions de cette conférence ont souligné, en particulier, que certaines techniques innovantes en radiothérapie pouvaient présenter de forts enjeux, notamment les bénéfiques mais également les risques pour les patients liés à la diffusion de ces nouvelles techniques et pratiques associées dès lors qu'elles n'étaient pas suffisamment maîtrisées [1].

La réunion de suivi de cette conférence avec les parties prenantes françaises de la radiothérapie, organisée en novembre 2010, identifiait la nécessité de définir « les conditions de mise en œuvre des nouveaux équipements et nouvelles pratiques associées ainsi que les besoins des utilisateurs en termes de compétences spécifiques, de formation et de guides de bonnes pratiques ».

Les accidents de radiothérapie ayant affecté des patients à Épinal et à Toulouse, bien que dus à des causes très différentes, ont rappelé cette nécessité. Spécifiquement dans le cas d'Épinal, l'expérience a montré que des évolutions techniques pouvaient avoir de grandes conséquences.

La plupart des leçons tirées de l'utilisation des techniques classiques de radiothérapie sont applicables aux nouvelles technologies et aux nouvelles techniques de traitement, mais ne sont pas suffisantes [2]. Un retour d'expérience supplémentaire concernant les nouvelles technologies est désormais disponible. Lors de la mise en service de nouvelles technologies, et/ou de nouvelles pratiques, les approches anticipatives permettent de faire des choix rationnels, organisationnels, permettant d'acquérir un niveau de sécurité adapté par rapport aux risques.

2. Périmètre de réflexion

En août 2013, l'ASN a saisi le groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médicolégales des rayonnements ionisants (GPmed) afin que ce groupe émette des recommandations sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie et des pratiques associées, en s'attachant plus particulièrement aux techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et d'irradiation en conditions stéréotaxiques, ainsi qu'aux nouveaux appareils de traitement. Un groupe de travail a été constitué avec pour mission d'émettre des recommandations à destination de tous les acteurs de la radiothérapie : professionnels de la radiothérapie, détenteurs d'autorisations, constructeurs, établissements de santé et institutions concernées.

La saisine du GPmed indiquait que ces recommandations devaient porter notamment sur :

- la gestion de projet par un établissement associée à la mise en œuvre des nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie externe ;
- les ressources humaines dont il convient de disposer (oncologues radiothérapeutes, médecins, manipulateurs en électroradiologie, dosimétristes mais aussi qualitatifs, techniciens de mesure) ;
- la formation préalable à la mise en œuvre ainsi que la formation continue des équipes, notamment par les constructeurs ;
- les conditions organisationnelles ;
- les conséquences sur le niveau d'équipement des plateaux techniques souhaitant mettre en place ces nouvelles technologies ;
- les équipements nécessaires notamment pour la dosimétrie et les contrôles de qualité des dispositifs utilisés (y compris les logiciels) ;
- les équipements et procédures pour le contrôle de qualité des traitements incluant la vérification de la dose délivrée ;
- l'accompagnement par des experts externes et la mise en place d'un programme d'assurance qualité (y compris audit externe par les pairs et audit dosimétrique) lors de leur déploiement ;
- le processus d'analyse de risque a priori.

Une nouvelle technique et/ou nouvelle pratique en radiothérapie a été définie par le groupe de travail comme une évolution significative pouvant porter sur la planification, les logiciels, la réalisation/délivrance du traitement et les contrôles de qualité afférents. Cette notion d'évolution significative correspond aux processus qui ne sont pas encore mis en œuvre en pratique clinique au niveau national ou au niveau du centre concerné.

La justification de la prescription de l'acte de radiothérapie, quelle que soit la technique, ne rentre pas dans le cadre de cette saisine.

Les recommandations émises dans le rapport du groupe de travail issu du GPmed concernent en priorité les innovations (nouvel équipement) ou les évolutions telles que la mise en service de techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou d'irradiation en conditions stéréotaxiques. En revanche, les évolutions telles que les modifications de version d'un logiciel (système de planification des traitements, etc.) déjà utilisé ne sont pas considérées.

Quelle que soit l'importance de l'évolution ou de l'innovation, le niveau de vigilance doit être identique.

Le groupe de travail a été constitué d'experts du GPmed, de représentants de la SFRO, de la SFPM, de l'Association française du personnel paramédical et d'électroradiologie (AFPPE), de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), d'oncologues-radiothérapeutes, de médecins, de dosimétristes et de manipulateurs. L'ASN (Direction des rayonnements ionisants et de la santé [DIS]) a assuré le secrétariat technique.

Les membres du groupe ont pris en charge la rédaction et la recherche de documents, validés ensuite en réunion, qui ont permis d'alimenter le présent rapport. Ils ont réalisé une enquête au niveau international pour connaître les dispositions actuellement existantes concernant les conditions de mise en œuvre des

Tableau 1

Liste des auditions conduites par le groupe de travail issu du groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'Autorité de sûreté nucléaire pour produire les recommandations sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie et des pratiques associées.

Invités	Sujet
Pascal François, physicien médical et gestionnaire de risques	Qu'est ce que l'innovation ?
Association des qualitiens (AFQSR)	Audit interne des pratiques/approche lors de la mise en œuvre de nouvelles techniques/aspects documentaires. . .
Constructeurs (Varian, Elekta, BrainLab, Accuray)	Démarche de formation/accompagnement/maintenance
Haute Autorité de santé (HAS) Pierre Scalliet (Belgique)	Audit externe des pratiques
Institut national du cancer (Inca)	Audit par les pairs
Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)	Critères d'agrèments
Organismes agréés (contrôle de qualité externe : CQE)	Matériorivigilance/évolution possible des décisions de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) de contrôle qualité
Agence régionale de santé (ARS) de Bretagne	Solutions disponibles pour le CQE des nouvelles techniques/pratiques
Autorité de sûreté nucléaire (ASN), direction des rayonnements ionisants et de la santé (DIS)	Impact sur les critères d'autorisation
Prestataires de services	Présentation des difficultés identifiées par les divisions de l'ASN
Association française des ingénieurs biomédicaux (Afib)	Recette/mise en œuvre d'une nouvelle technique (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par exemple)
Clients de prestataires de service (liste non exhaustive)	L'ingénieur biomédical face aux innovations en radiothérapie
Fédération de l'hospitalisation privée (FHP)/Unicancer	Motivation pour faire appel à une prestation/déroulement/retour d'expérience
	Frein/incitation/motivation/priorisation pour la mise en œuvre de nouvelles techniques en radiothérapie
	Organisation des formations

« nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie et procédé à des auditions (Tableau 1).

3. Recommandations

Le groupe de travail a constaté que les nouvelles techniques se développent avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie.

Aussi, il a été amené à émettre les recommandations suivantes.

L'ordre de ces recommandations ne préjuge pas de leur importance. Elles ont été reprises dans un ordre qui va des plus générales aux plus techniques ou pratiques.

3.1. R1 : créer un comité permanent d'experts

Le groupe de travail recommande la création d'un comité permanent constitué de professionnels proposés par les sociétés savantes, en lien avec des représentants des autorités de santé et de radioprotection concernées.

Ce comité serait chargé de :

- définir quel appareil ou technique nécessite de nouvelles dispositions ;
- définir les prérequis préalables à la mise en œuvre d'une nouvelle technique ;
- préciser quelles nouvelles dispositions doivent être élaborées (formation, contrôle qualité, information des patients, etc.) ;
- organiser l'élaboration de ces dispositions ;
- assurer le suivi de l'application de ces dispositions ;
- émettre des recommandations pour la mise en œuvre des audits externes.

Ce comité se réunirait à la demande d'un de ses membres et au moins une fois par an.

Des moyens matériels et financiers devront être prévus au sein du système de santé afin de permettre la pérennité de ce comité.

3.2. R2 : mettre en place les audits cliniques par les pairs

Le groupe de travail recommande la mise en place d'audits cliniques par les pairs, conduits par une équipe pluridisciplinaire. Cette recommandation vise dans un premier temps les nouvelles techniques, mais doit s'étendre à terme à toutes les pratiques de radiothérapie.

Concernant les nouvelles techniques, le groupe de travail recommande la réalisation d'un audit lors de la mise en service (avant le premier patient), puis périodiquement lors de l'utilisation courante.

3.3. R3 : vérifier les prérequis

Le groupe de travail recommande la vérification, dans le cadre d'un audit interne ou externe, des prérequis d'un centre, préalable à la mise en œuvre de la nouvelle technique/pratique.

3.4. R4 : gestion de projet

Une organisation rigoureuse et robuste en termes de gestion de projet doit être établie afin de garantir le succès de la mise en œuvre d'une nouvelle technique ou d'une nouvelle pratique en radiothérapie incluant l'aspect médicoéconomique.

Le groupe de travail recommande :

- la constitution d'une équipe restreinte, pluridisciplinaire, expérimentée et de favoriser l'émergence de personnel référent/expert dans l'utilisation de ces techniques, avec la désignation d'au moins deux professionnels référents par corps de métier de manière pérenne et l'implication des personnes responsables du management de la qualité et de la gestion des risques dès l'élaboration du projet ;
- la réalisation d'une analyse de risques a priori ;
- une phase d'apprentissage comprenant une montée en charge progressive en nombre de patients et en complexité des traitements. Les référents sont présents dans le service de radiothérapie pendant la phase d'apprentissage, avec présence au poste de traitement pour les premiers patients pris en charge ;
- la diffusion de la nouvelle technique ou pratique à l'ensemble de l'équipe à l'aide d'une formation continue dont le contenu doit être tracé et le suivi validé.

3.5. R5 : ressources humaines

La mise en œuvre, puis l'exploitation d'une nouvelle technique, ne peut pas se faire à moyens humains constants pour garantir la qualité et la sécurité des traitements. Un recours ponctuel à des ressources externes lors de la phase de mise en œuvre peut être justifié.

Le groupe de travail recommande une adaptation des moyens humains, particulièrement en physique médicale, lors de la mise en place et de l'utilisation de techniques innovantes ou spéciales.

Les recommandations en termes de moyens humains émises par les sociétés savantes concernées en fonction de la technique pratiquée et du nombre de patients pris en charge doivent être appliquées.

3.6. R6 : formation

3.6.1. Formation initiale et continue

Le groupe de travail recommande que les formations initiales et continues des professionnels intègrent les évolutions des techniques et pratiques dès leur émergence.

À cet effet, les organismes de formation et les sociétés savantes veilleront à maintenir une offre de formation en adéquation avec ces évolutions.

3.6.2. Rôle du constructeur

Le groupe de travail recommande :

- que la fourniture de matériel ne soit possible que si une formation minimale préalable est délivrée par le constructeur aux différentes catégories de professionnels concernés. La formation à l'utilisation du matériel doit être appliquée aux différentes modalités de traitement que peut délivrer la machine ;
- que la formation délivrée chez le client le soit en français ;
- un accompagnement des équipes par le constructeur jusqu'à la fin de la phase d'apprentissage incluant les premiers patients (voir R4).

3.7. R7 : améliorer le contrôle des performances techniques et dosimétriques

3.7.1. Recette

Le groupe de travail recommande :

- la mise à disposition des utilisateurs, par les constructeurs, de données génériques (« *golden data*/données de référence ») issues de mesures réalisées sur des équipements équivalents pour que le nouveau centre utilisateur puisse les comparer à ses propres mesures ;
- le contrôle de l'ensemble de la chaîne de traitement par la réalisation de tests dosimétriques dits de bout-en-bout (« *end-to-end* »).

3.7.2. Contrôle qualité

Le groupe de travail recommande :

- dès les premières utilisations en France d'un nouvel équipement ou d'une nouvelle technique, qu'un travail portant sur le contrôle qualité des nouveaux dispositifs et techniques soit réalisé par les professionnels afin d'établir des recommandations au niveau national ;
- d'étendre le cadre et les conditions de réalisation du contrôle externe dosimétrique aux techniques complexes et innovantes au-delà des seuls contrôles mentionnés par la décision du 2 mars 2004 (modifiée par la décision du 27 juillet 2007), en impliquant les structures de métrologie nationales ;
- que les contrôles dosimétriques déjà disponibles auprès de laboratoires reconnus (EQUAL-ESTRO, RPC, etc.) soient réalisés avant la première mise en service, puis périodiquement, sans attendre l'évolution du cadre réglementaire ;
- la réalisation d'intercomparaisons dosimétriques entre les centres utilisateurs.

3.8. R8 : encadrer les prestations externes en physique médicale

Le groupe de travail recommande l'encadrement des prestations externes en physique médicale afin de définir notamment les compétences nécessaires et les responsabilités.

3.9. R9 : développer le recueil prospectif et analyse des données concernant les patients en radiothérapie

Le groupe de travail recommande de constituer une base de données prospective des premiers patients traités avec une nouvelle technique à des fins d'analyse, de suivi et d'évaluation des résultats cliniques.

3.10. R10 : renforcer l'information et implication des patients

Le groupe de travail recommande de mettre le patient au cœur du dispositif avec un retour d'information par le patient lui-même. Une information claire et adaptée devra être délivrée au patient. Sa traçabilité est recommandée dans le cadre du dossier médical et du système de qualité de l'établissement/cabinet considéré.

3.11. R11 : réviser les critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie

Le groupe de travail recommande que les critères de l'INCa soient régulièrement révisés afin d'intégrer les spécificités des nouvelles techniques et pratiques.

3.12. R12 : améliorer la diffusion des informations relatives à la matériovigilance et au retour d'expérience

Le groupe de travail recommande :

- une meilleure diffusion par l'ANSM des informations relatives aux signalements de matériovigilance directement auprès des professionnels de la radiothérapie ;
- une meilleure coordination au niveau européen et international concernant le retour d'expérience d'événements concernant les nouvelles techniques.

4. Conclusion

Ces recommandations ont fait l'objet d'un avis émis par le GPmed et adopté en février 2015.

Dès avril 2015, l'ASN a mis en place les actions nécessaires à la mise en œuvre de ces recommandations en saisissant les institutions, organismes, sociétés savantes, associations, fédérations et constructeurs impliqués dans le domaine de la radiothérapie.

La SFRO a consacré une partie de son guide des bonnes pratiques en radiothérapie (Recorad) à ces recommandations qui sont également reprises par la SFPM.

Le rapport complet du groupe de travail ainsi que l'avis du GPmed ont été adressés aux centres de radiothérapie français et sont disponibles sur le site de l'ASN [3].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Anon. International Conference on Modern Radiotherapy - Advances and Challenges in Radiation Protection of Patients. Synthesis and main findings.

- Montrouge: Autorité de sûreté nucléaire; 2009 <http://www.french-nuclear-safety.fr/ASN/Professional-events/International-Conference-on-Modern-Radiotherapy-2-4-December-2009>
- [2] Ortiz Lopez P, Cosset JM, Holmberg O, Rosenwald JC, Dunscombe P, Pinillos Ashton L, et al. ICRP Publication 112, preventing accidental exposures from new external beam radiation therapy technologies. *Ann ICRP* 2009;39:1–86.
- [3] Anon. Groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants (GPMED) (documents en ligne). Montrouge: Autorité de sûreté nucléaire; 2015 <http://www.asn.fr/L-ASN/Appuis-techniques-de-l-ASN/Les-groupes-permanents-d-experts/Groupe-permanent-d-experts-radioprotection-medicales-medico-legales-GPMED>



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 6

Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques



Delineation of organs at risk and dose constraints

G. Noël^{a,*}, D. Antoni^a, I. Barillot^b, B. Chauvet^c

^a Département universitaire de radiothérapie, centre de lutte contre le cancer Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67065 Strasbourg, France

^b Centre universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHU, 37044 Tours cedex 9, France

^c Département de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 84918 Avignon cedex 9, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Organes à risque
Délinéation
Dose
Radiothérapie
Stéréotaxie

Keywords:

Organs at risk
Delineation
Dose
Radiotherapy
Stereotactic radiation therapy

RÉSUMÉ

À partir d'une revue de la littérature, cet article définit les limites de délinéation pour les organes critiques, puis les contraintes de dose sur ces derniers lorsque la radiothérapie est délivrée selon un étalement et fractionnement classiques ou en hypofractionnement, tel qu'utilisé dans la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

From a review of literature, the objective of this paper is to define limits for delineation of organs at risk and dose constraints in this latter when radiotherapy is delivered with conventional fractionation or with hypofractionation as for stereotactic body radiation therapy.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Avertissement

Pour chaque organe critique, ce chapitre définit les limites de délinéation et propose des valeurs de contraintes tirées de publications. Compte tenu de la variabilité des situations cliniques (détaillées dans chaque chapitre d'organe), d'une part, et de l'évolution des connaissances tirées des progrès rapides de la discipline, d'autre part, la transposition de ces recommandations dans la pratique courante reste de la responsabilité de l'oncologue radiothérapeute qui les applique et qui doit juger de leur pertinence.

La délinéation des organes critiques et sa complexité dépendent des objectifs cliniques (curatifs ou palliatifs), des doses et du fractionnement prescrits. Soulignons que les études publiées ont été faites, sauf exception spécifiée, en fractionnement classique. L'utilisation de doses par fraction entre 2 et 6 Gy implique une adaptation des contraintes basée

sur le modèle linéaire–quadratique. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques avec des doses supérieures à 6 Gy sort des conditions du modèle linéaire–quadratique et relève de contraintes propres issues des données publiées avec ces techniques et reprises dans ces recommandations. La dose maximale (D_{max}) est définie de façon hétérogène dans la littérature (D_{max} calculée par le logiciel, D_{max} dans un volume maximum, etc.). La proposition de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) est de prendre en compte la dose dans 2 % ($D_{near\ max}$) du volume de l'organe considéré. Sauf spécification contraire, c'est cette proposition qui est retenue.

1. Introduction

La délinéation des organes environnant le volume cible permet de les protéger d'un excès de dose et d'éviter les complications.

Comme mentionné au chapitre 2, Processus de la radiothérapie, les organes sont, en théorie, caractérisés soit par une architecture en série, soit par une architecture en parallèle, qui influence les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gnoel@strasbourg.unicancer.fr (G. Noël).

Tableau 1
Fenêtrage pour la délinéation des organes à risque.

Organe/fenêtre	L (level) (UH)	W (width) (UH)
Cerveau	200	70
ORL/tissus mous	35	350
Fenêtre pulmonaire	600	1600
Fenêtre médiastinale	40	400
Fenêtre digestif haut	40	400
Foie	70	220
Pelvis	40	350–400
Fenêtre osseuse	1800	800

HU : Hounsfield units.

contraintes de doses. Dans le premier cas, les effets secondaires seront principalement en relation avec la dose maximale (D_{\max}) (ou la *near max dose* : dose reçue par 2 % de l'organe) et la délinéation de la portion de l'organe située en regard du volume cible prévisionnel (PTV) pourra être suffisante. Dans le second cas, le volume recevant une certaine dose ou un pourcentage de dose ($V_{x\text{ Gy}}$ ou $V_{x\%}$), voire la dose moyenne (D_{moyenne}), sera déterminant et l'organe devra donc être délinéé en totalité.

Les conditions de délinéation sont également importantes et il conviendra d'utiliser le fenêtrage approprié donné à titre indicatif dans le [Tableau 1](#).

Il est aussi nécessaire de rappeler l'importance de l'épaisseur de coupes (pour un organe ou une structure de petite taille, la qualité de délinéation sera d'autant meilleure que les coupes seront fines) et que la qualité du recalage d'image est fonction du nombre de coupes. Il est donc nécessaire d'adapter l'épaisseur de coupe de chacun des examens à l'objectif attendu.

L'injection de produit de contraste ou les opacifications d'organe peuvent être utiles pour la délinéation.

Il faut aussi rappeler que la dose totale et l'étalement sont des paramètres importants pour la tolérance des organes dont les tissus sont à renouvellement rapide, alors que la dose totale et la dose par fraction conditionnent la tolérance des organes dont le renouvellement est lent.

Les doses limites ou les valeurs de contraintes ont été étudiées, dans la plupart des cas, avec une irradiation normofractionnée (cinq fractions de 1,8 à 2 Gy par semaine). Au-delà, la dose équivalente biologique devra être calculée pour adapter les contraintes [1,2].

Ce chapitre présente :

- une description anatomique de la plupart des organes à risque (synthétisée dans le [Tableau 2](#)) en rappelant leur architecture, en précisant les fenêtres scanographiques à utiliser pour la délinéation et les référentiels sur lesquels s'appuyer ;
- des propositions de contraintes de doses. Certaines valeurs peuvent paraître non compatibles, provenant de références différentes. Elles ne sont pas utilisables dans un même temps de calcul et un choix s'impose de la valeur qui semble la plus pertinente. Lorsque cela était faisable, les valeurs les plus usuelles ont été mises en exergue dans le [Tableau 3](#). En complément, il est possible de se référer aux deux numéros suivants des revues *Cancer radiothérapie* (2010, volume 14, numéro 4–5) et *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* (2010, volume 76, numéro 3, supplément).

Des valeurs seuils sont proposées pour visualiser plus aisément les contraintes. La préférence a été donnée à des valeurs paramétrables avec tous les systèmes de planification du traitement (TPS) (dose moyenne, dose maximale ou proche de la maximale, $V_{x\text{ Gy}}$ ou $V_{x\%}$, $D_{x\text{ mL}}$ [ou mL] et $D_{x\%}$) plutôt qu'à des valeurs comme la longueur d'un organe ou sa circonférence (par exemple pour l'œsophage).

2. Crâne et base du crâne

2.1. Cerveau

Bilan de la littérature :

- position : la délinéation du cerveau peut être faite sur des coupes scanographiques ou remnographiques. Une différence minimale existe entre les deux modalités du fait de la meilleure différenciation os-tissus cérébraux sur les coupes scanographiques. Il est possible de séparer le tronc cérébral, la fosse postérieure, les lobes temporaux. Une attention sera particulièrement portée au lobe frontal médian au niveau de l'apophyse *Crista Galli* et des fosses temporaux, où les délinéations automatiques peuvent méconnaître les structures ;
- objectif : limiter les risques de troubles cognitifs, de leucoencéphalopathie et de radionécrose ;
- référence(s) atlas : aucune ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan cognitif peut être justifié dans certaines circonstances (tumeurs primitives de bas grade, etc.) ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre cerveau ; IRM en séquence T1 ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_x , V_x ,
 - dose fractionnée classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

2.2. Chiasma

Bilan de la littérature :

- position : sur une coupe sagittale médiale, le chiasma est oblique en haut et en arrière par rapport à la selle turcique. Il forme un X dans le plan axial. Les nerfs optiques se croisent (décussation) en avant de la tige pituitaire. Il est entre les « parenthèses » des carotides internes. En remnographie, les branches postérieures du X se poursuivent sur 1–2 cm par les fibres optiques (ou bandelettes), qui finissent par se perdre dans la structure cérébrale parenchymateuse. Il est important que le chiasma soit en continuité avec les nerfs optiques afin d'éviter le phénomène de « *dose dumping* » [3,4] ;
- objectif : limiter les risques de cécité ;
- référence(s) atlas : [4] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan ophtalmologique avant la radiothérapie peut être justifié ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délinéation recommandée : IRM en séquence T1-T2 Flair [3] ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x , D_{\max} ,
 - dose fractionnée classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

2.3. Cochlées

Bilan de la littérature :

- position : les cochlées sont situées à l'extrémité externe des conduits auditifs internes. Elles ont une forme de trèfle sur la portion la plus large ;
- objectif : limiter les risques de troubles auditifs ;

Tableau 2
Limites anatomiques des organes à risque.

Organe	Nom conventionnel	Limite crânienne	Limite caudale	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite latérale	Limite médiale
Articulation temporomandibulaire	ATM	Disparition de la cavité articulaire	Apparition du condyle de la mandibule ou une coupe au-dessus de l'incisure mandibulaire ou le col mandibulaire	Condyle articulaire du temporal et la limite antérieure du condyle mandibulaire	Surface de la glène	Limite latérale du condyle mandibulaire ou la surface de fosse glénoïde	
Tronc cérébral	Tronc cérébral	Voies visuelles ou disparition de l'artère cérébrale postérieure	Foramen magnum	Limite postérieure de la citerne prépontique ou l'artère basilaire	Limite antérieure du 4 ^e ventricule ou l'aqueduc mésencéphalique	Artère cérébrale postérieure, artères cérébelleuses postérieures, inférieures, pédoncules cérébelleux	
Chiasma optique	Chiasma	Une ou deux coupes supérieures	Glande pituitaire ou citerne suprasellaire	Canal optique	Infundibulum	Artères carotides internes, artères cérébrales moyennes	
Langue, cavité buccale (langue, base de langue, plancher de bouche)	Cavité buccale	Limite postérieure du palais dur	Disparition du ventre antérieur du muscle digastrique	Limite postérieure de la mandibule	Palais oropharynx, amygdale palatine, os hyoïde	Limite médiane de la mandibule ou les alvéoles inférieures	
Larynx	Larynx	Limite crânienne de l'épiglotte	Limite caudale du cartilage cricoïde	Limite antérieure du cartilage thyroïdien ou cartilage cricoïde	Inclut le cartilage aryténoïde, les cornes supérieures et inférieures du cartilage thyroïdien et la limite postérieure des muscles constricteurs du pharynx	Limite médiane de l'os hyoïde, limite latérale du cartilage thyroïdien et du cartilage cricoïde, vaisseaux cervicaux, nerfs et les limites latérales thyroïdiennes	
Constricteurs pharyngés supérieurs	Muscle constricteur supérieur	Limite caudale des ptérygoïdes	Limite crânienne de l'os hyoïde	Nasopharynx, oropharynx, laryngopharynx, base de langue	Muscle <i>longus capitis</i> , muscle <i>longus colli</i> , corps des vertèbres cervicales	Fourreau carotidien	
Constricteurs pharyngés moyens	Muscle constricteur moyen	Limite crânienne de l'os hyoïde	Limite caudale de l'os hyoïde	Laryngopharynx	Muscle <i>longus capitis</i> , muscle <i>longus colli</i> , corps des vertèbres cervicales	Os hyoïde	
Constricteurs pharyngés inférieurs	Muscle constricteur inférieur	Limite caudale de l'os hyoïde	Limite caudale du cartilage cricoïde	Laryngopharynx ou cartilage cricoïde	Muscle <i>longus capitis</i> , muscle <i>longus colli</i> , corps des vertèbres cervicales	Cartilage thyroïdien ou glande thyroïdienne	
Trachée	Trachée	Limite caudale du cartilage cricoïde	2 cm sous la limite caudale des têtes claviculaires	Limite postérieure de l'isthme de la glande thyroïdienne	Limite antérieure de l'œsophage	Limites latérales de la thyroïde	1 ou 2 mm au-delà de la lumière de la trachée (cartilage)
Œsophage cervical	Œsophage	Limite caudale du cartilage cricoïde	Deux centimètres sous la limite caudale des têtes claviculaires	Trachée	Corps vertébral ou muscle <i>longus colli</i>	Espace graisseux ou glande thyroïdienne	
Œsophage thoracique supérieur	Œsophage thoracique supérieur	Orifice supérieur du thorax	Bord inférieur de la veine azygos	Trachée	Corps vertébral	Espace graisseux ou interface œsophage-poumon	
Œsophage thoracique moyen	Œsophage thoracique moyen	Bord inférieur de la veine azygos	30 cm des arcades dentaires	Cœur	Corps vertébral	Espace graisseux ou interface œsophage-poumon	
Œsophage thoracique inférieur	Œsophage thoracique inférieur	30 cm des arcades dentaires	Jonction œsogastrique	Cœur	Corps vertébral	Espace graisseux	
Nerfs optiques	Nerf optique	Sous le <i>rectus</i> supérieur	Au-dessus du <i>rectus</i> inférieur	Limite postérieure du centre du globe	Canal optique		

Tableau 2 (Suite)

Organe	Nom conventionnel	Limite crânienne	Limite caudale	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite latérale	Limite médiale
Lobe temporal	Lobe temporal	Limite crâniale de la fissure sylvienne	Base de la fosse crâniale médiane	Os temporal, fissure sylvienne, grande aile du sphénoïde	Partie pétreuse du lobe temporal, tente du cervelet, scissure préoccipitale	Os temporal	Sinus caverneux, sinus sphénoïde, selle turcique, fissure sylvienne (incluant le gyrus préhippocampique et l'hippocampe)
Glande parotide	Parotide	Canal auditif externe, processus mastoïdien	Apparition de la partie postérieure de l'espace sous mandibulaire	Muscle masséter, bord postérieur de la mandibule, Muscle ptérygoïde	Ventre antérieur du muscle sterno-cléidomastoïdien, bord latéropostérieur du ventre du digastrique (postérieur médian), processus mastoïdien	Graisse sous-mandibulaire	Ventre postérieur du muscle digastrique, processus styloïde, espace parapharyngé, sterno-cléidomastoïdien
Glande sublinguale		Membrane muqueuse qui recouvre le plancher de bouche, croisement du septum lingual, muscle intrinsèque de la langue	Partie antérieure du muscle mylohyoïdien et du muscle géniogyoïdien	Partie antérieure de la surface osseuse de la mandibule, muscle mylohyoïdien	Muscle hyoglosse	Partie antérieure médiane de la surface osseuse de la mandibule, muscle mylohyoïdien	Muscle génioglosse
Glande sous-mandibulaire	Glande sous-mandibulaire	Limite inférieure des ptérygoïdes inférieures ou niveau de C3	Apparition de la graisse du triangle sous-mandibulaire	Surface latérale des muscles mylohyoïdiens ou muscles hyoglosses	Espace parapharyngée, vaisseaux cervicaux, ventre postérieur du muscle digastrique, muscle sterno-cléidomastoïdien	Branche de la mandibule graisse sous-mandibulaire	Vaisseaux cervicaux, muscle constricteurs pharyngé supérieur et médian, os hyoïde, ventre postérieur du muscle digastrique, muscle mylohyoïdien ou muscle yoglosse
Palais mou		Palais dur, interface air-muqueuse du nasopharynx	Base de langue, loge des amygdales, interface air-muqueuse du pharynx	Palais dur, limite langue-base langue	Aire de la cavité orale ou pharyngée	Muscle constricteur supérieur, interface air-muqueuse pharyngée	Processus ptérygoïde, muscle constricteur supérieur, espace parapharyngé, loge amygdalienne, lumière pharyngée
Face interne de la lèvre inférieure		Limite supérieure de la lèvre inférieure	Limite inférieure des loges dentaires, limite crâniale de la mandibule	Muscle <i>oris orbicularis</i> , tissu sous-cutané, espace graisseux	Corps mandibulaire, dents, langue, air	Muscle dépresseur, muscle buccinateur	
Face interne de la lèvre supérieure		Palais dur en latéral, épine nasale antérieure (médian)	Limite inférieure de la lèvre supérieure	Muscle <i>oris orbicularis</i> , tissu sous-cutané, espace graisseux	Dents, maxillaire, palais dur, langue	Muscle <i>oris anguli</i> dépresseur, muscle buccinateur, muscle <i>oris anguli levator</i> , muscle <i>risorius</i>	
Face interne des joues		Transition entre le sinus maxillaire et le processus alvéolaire maxillaire	Processus alvéolaire mandibulaire	Muscle <i>oris orbicularis</i>	Dents, limite postérieure de la mandibule, limite postérieure du maxillaire	Muscle buccinateur, tissu graisseux	Mandibule, dents, langue
Plexus brachial	Plexus brachial	Limite caudale de C4	Limite caudale de T1 au niveau du foramen neural, une ou deux	Muscle scalène antérieur	Muscle scalène moyen	Espace graisseux	Moelle

Tableau 2 (Suite)

Organe	Nom conventionnel	Limite crânienne	Limite caudale	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite latérale	Limite médiale
Glande thyroïdienne	Thyroïde	Limite caudale des sinus pyriformes ou milieu du cartilage thyroïdien	Corps de la 5 ^e à la 7 ^e vertèbre cervicale	Muscle sterno-hyoïde ou sterno-cléidomastoïdien	Vaisseaux cervicaux ou muscle <i>longus colli</i>	Vaisseaux cervicaux ou muscle sterno-cléidomastoïdien	Cartilage thyroïdien ou cartilage cricoïde ou œsophage ou muscle constricteurs
Sein		Référence clinique (plomb), 2 ^e côte	Référence clinique (plomb) Perte sur la scanographie de l'apparence du sein	Peau	Exclusion du muscle pectoral, des muscles de la paroi thoracique, des côtes	Référence clinique (plomb), ligne médio-axillaire, exclusion du muscle dorsal latéral	Jonction costosternale
Paroi		Bord caudal de la tête de la clavicule	Référence clinique (plomb) Perte sur la scanographie de l'apparence du sein controlatéral	Peau	Interface côte-plèvre, inclusion du muscle pectoral, des muscles de la paroi thoracique, des côtes	Référence clinique (plomb), ligne médio-axillaire, exclusion du muscle dorsal latéral	Jonction costosternale
Paroi + sein		Référence clinique (plomb), 2 ^e côte	Référence clinique (plomb) Perte sur la scanographie de l'apparence du sein	Peau	Inclusion du muscle pectoral, des muscles de la paroi thoracique, des côtes	Référence clinique (plomb), ligne médioaxillaire, exclusion du muscle dorsal latéral	Jonction costosternale
Moelle	Moelle	Disparition du cervelet	2 cm sous la limite inférieure des têtes claviculaires	Exclusion de l'espace sous-arachnoïdien			
Bulbe pénien	Bulbe	1 cm sous la limite caudale de la prostate	Diaphragme urogénital	1 cm en arrière des corps caverneux	Muscle releveurs de l'anus	Antérieur : limite interne des muscles cruraux Postérieur : espace graisseux	
Cavité digestive		Crête iliaque	Limite supérieure rectum–vessie	Face postérieure des muscles de la paroi antérieure abdominale–pelvienne	Face antérieure des psoas, bords antérieurs des vaisseaux	Face postérieure des muscles de la paroi abdominale latérale ou bords latéraux de la cavité pelvienne	Idem
Cavité digestive, pelvis		Limite crânienne du rectum	La dernière anse digestive peut inclure le canal anal	Idem			
Cavité digestive abdominale		Dernière anse digestive sous-diaphragmatique	Crête iliaque	Idem Extrapolation possible mais exclusion de tout organe non digestif	Idem Extrapolation possible mais exclusion de tout organe non digestif	Idem Extrapolation possible mais exclusion de tout organe non digestif	
Rectum	Rectum	Connexion antérieure au sigmoïde, perte de la forme arrondie rectale	Niveau le plus bas des ischions				
Canal anal	Canal anal	Angle oblique en bas et en arrière, disparition de l'air rectal	Marque radio-opaque à la simulation				
Sigmoïde	Sigmoïde	Jonction au côlon ascendant latéralement	Apparition de la structure arrondie rectale				

Tableau 2 (Suite)

Organe	Nom conventionnel	Limite crânienne	Limite caudale	Limite antérieure	Limite postérieure	Limite latérale	Limite médiale
Mésorectum		Disparition du fascia mésorectal-jonction rectosigmoïdienne	Disparition de la graisse mésorectale-jonction anorectale-fusion des muscles releveurs de l'anus	10 mm dans la paroi de la vessie pleine	Espace présacré	Bord latéral du bassin en excluant les muscles	
Vessie		Dôme	Base				
Tête et col fémoral		Extrémité crâniale de la tête	Limite inférieure des ischions				
Os iliaque		Crête iliaque	Limite inférieure du petit trochanter	Symphyse pubienne	Articulation sacro-iliaque	Bord externe osseux	
Mandibule	Mandibule	La mandibule doit être délimitée comme organe, d'une seule pièce, doit inclure les alvéoles et doit exclure les dents	<i>Acetabulum</i>				
Oreille interne	Oreille interne	La cochlée et le canal auditif interne doivent être délimités individuellement et nommés					
Oreille moyenne	Oreille moyenne	La cavité tympanique et la partie osseuse de la trompe d'Eustache doivent être délimitées individuellement et nommées					
Œil	Œil	La rétine doit être incluse complètement					
Cristallin	Cristallin	La limite entre le vitré et le cristallin est évidente					
Grande pituitaire	Hypophyse	L'hypophyse est localisée dans la fosse hypophysaire. Il faut s'assurer que l'organe est délimité complètement mais pas au-delà de l'os périphérique. L'hypophyse est ovoïde et peut être visualisée sur une ou deux coupes de 3 mm d'épaisseur					
Utérus et col		Une seule structure					

Les organes doubles sont habituellement séparés en organes droit et gauche.

Tableau 3

Contraintes de dose par organe en fractionnement classique.

Organe à risque	Limites dosimétriques associées à un risque potentiel de complication	Contraintes usuelles de planification (à adapter en fonction du contexte)	Autres contraintes publiées, présentées à titre indicatif mais n'ayant pas fait l'objet d'un consensus, parfois discordantes d'une étude à l'autre
Articulation temporo-mandibulaire	Risque de trismus au-delà de 50 Gy	$D_{\max} = 50$ Gy	$D_{33\%} < 65$ Gy [63] $D_{66\%} < 60$ Gy [63] $D_{100\%} < 60$ Gy [63] $D_{\text{moyenne}} \leq 38,2$ Gy [64] $D_{\text{moyenne}} \leq 52,5$ Gy [65,66] $D_{30\%} < 67$ Gy [65] $D_{45\%} < 63$ Gy [65] $D_{60\%} < 42$ Gy [65] $D_{75\%} < 20$ Gy [65] $D_{95\%} < 50$ Gy [48] $D_{\text{moyenne}} < 40-45$ Gy [67]
Bulbe pénién			
Canal anal		Limiter la dose à 55 Gy sur l'ensemble du canal	
Cavité buccale		$V_{20\text{ Gy}} < 80\%$ $V_{30\text{ Gy}} < 46\%$	
Cerveau	Risque de complications à 5 ans de 5 % $V_{60\text{ Gy}} < 33\%$ [63]	$V_{60\text{ Gy}} < 33\%$ [63]	$D_{33\%} < 72$ Gy [68]
Cheveux	Moins de 50 % de risque de développer une alopecie si $D_{\max} < 43$ Gy [69] au niveau du cuir chevelu		
Chiasma	Risque de cécité si $D_{\max} > 54$ Gy [70]	$D_{\max} = 54$ Gy $D_1\% < 45$ Gy [71]	$V_{50\text{ Gy}} \leq 10\%$ [72]
Cochlée	Risque de surdité si $D_{\max} > 60$ Gy	$D_{\text{moyenne}} \leq 40-45$ Gy [73] Si conservation audition primordiale : $D_{\text{moyenne}} \leq 35$ Gy [74]	$D_{\text{moyenne}} \leq 10$ Gy [73]
Cœur	Cancer du sein : augmentation du risque d'évènement cardiaque de 1 % par Gray si $D_{\text{moyenne}} > 5$ Gy [75]	Cancer du sein : $D_{\text{moyenne}} \leq 5$ Gy [75] Autres cancers thoraciques : $V_{30\text{ Gy}} < 100\%$; $V_{45\text{ Gy}} \leq 66\%$ [14] ; $V_{60\text{ Gy}} \leq 33\%$ [14]	Cancer du poumon : $V_{40\text{ Gy}} \leq 100\%$ [14] Cancer du sein : $V_{20\text{ Gy}} \leq 20\%$ [76] ; Droit : $V_{5\text{ Gy}} \leq 40\%$ [76] ; Gauche $V_{5\text{ Gy}} \leq 50\%$ [76] Cancer estomac : $V_{25\text{ Gy}} < 50\%$ [77] ; $V_{40\text{ Gy}} < 30\%$ [77]
Côlon		Modulation d'intensité $V_{20\text{ mL}} < 45$ Gy $V_{150\text{ mL}} < 35$ Gy $V_{200\text{ mL}} < 30$ Gy [78]	
Duodénum			$V_{25\text{ Gy}} \leq 45\%$ [79] $V_{35\text{ Gy}} \leq 20\%$ [79]
Estomac	Risque d'ulcération au-delà de 45 Gy	$D_{\max} < 54$ Gy [39] $D_{\text{moyenne}} < 45$ Gy [39]	
Foie	Foie-volumentumoral macroscopique	$D_{\text{moyenne}} < 28-32$ Gy [80] Foie : $D_{\text{moyenne}} < 26$ Gy [81]	$D_{100\%} \leq 28-30$ Gy [80] $V_{5\text{ Gy}} < 86\%$ [81] $V_{10\text{ Gy}} < 68\%$ [81] $V_{15\text{ Gy}} < 59\%$ [81] $V_{20\text{ Gy}} < 49\%$ [81] $V_{25\text{ Gy}} < 35\%$ [81] $V_{30\text{ Gy}} < 30\%$ [77,82] $V_{35\text{ Gy}} < 25\%$ [81] $V_{40\text{ Gy}} < 20\%$ [81] $V_{47,6\text{ Gy}} < 33\%$ [83] $D_{\text{moyenne}} < 32$ Gy [84] $V_{15\text{ Gy}} < 66-67\%$ [85,86] $V_{30\text{ Gy}} < 43-45\%$ [85,86] $V_{45\text{ Gy}} < 24-26\%$ [85,86] $D_{\text{moyenne}} < 32$ Gy [84]
Glande lacrymale Glande parotide		2 parotides $D_{\text{moyenne}} \leq 26$ Gy [85]	
Glande sous-maxillaire Hippocampes		2 hippocampes + 5 mm $D_{\max} < 16$ Gy [87] Sommes des 2 hippocampes $D_{40\%} < 7,3$ Gy [8,9] $D_{\max} = 45-50$ Gy [88]	
Hypophyse		Anses intestinales : $V_{15\text{ Gy}} < 275$ mL [90] Cavité péritonéale : $V_{15\text{ Gy}} < 830$ mL [90] ; $V_{45\text{ Gy}} < 150$ mL [45]	Diarrhée < grade 2 (anses digestives) $V_{5\text{ Gy}} < 276$ mL (204–332) [42] $V_{10\text{ Gy}} < 244$ mL (136–263) [42] $V_{15\text{ Gy}} < 194$ mL (106–349) [42] $V_{20\text{ Gy}} < 94$ mL (65–115) [42] $V_{25\text{ Gy}} < 70$ mL (47–93) [42] $V_{30\text{ Gy}} < 65$ mL (5–74) [42] $V_{35\text{ Gy}} < 23$ mL (3–50) [42] $V_{40\text{ Gy}} < 23$ mL (3–50) [42] $V_{42,75\text{ Gy}} < 10$ mL (0–41) [42] Diarrhée < grade 3 (anses digestives) $V_{5\text{ Gy}} < 425-500$ mL [43,45] $V_{10\text{ Gy}} < 265-300$ mL [43,45]
Intestin grêle (cavité ou sac péritonéal)	Risque de diarrhées de grade 3 : risque 2 % : $V_{45\text{ Gy}} < 100$ mL [89] ; risque 10 % : $V_{45\text{ Gy}} < 200$ mL [89]		

Tableau 3 (Suite)

Organe à risque	Limites dosimétriques associées à un risque potentiel de complication	Contraintes usuelles de planification (à adapter en fonction du contexte)	Autres contraintes publiées, présentées à titre indicatif mais n'ayant pas fait l'objet d'un consensus, parfois discordantes d'une étude à l'autre
			<p>V_{15 Gy} < 120–150 mL [43,45] V_{20 Gy} < 112–145 mL [43,45] V_{25 Gy} < 105–140 mL [43,45] V_{30 Gy} < 92–135 mL [43,45] V_{35 Gy} < 85–130 mL [43,45] V_{40 Gy} < 71–125 mL [43,45] Toxicité digestive (cavité abdominale) V_{20 Gy} < 554 mL [45] V_{30 Gy} < 311 mL [45] V_{35 Gy} < 241 mL [45] V_{40 Gy} < 188 mL [45] V_{50 Gy} < 105 mL [45] V_{50 Gy} < 27 % [93]</p>
Larynx	Risque de dysfonction vocale pour des doses supérieures à 60–65 Gy Risque d'œdème laryngé pour des doses supérieures à 45 Gy	D _{max} < 63–66 Gy [91,92] D _{moyenne} < 43,5 Gy [93]	
Lobe temporal			Risque de nécrose < 5 % à 5 ou 10 ans si : BED entre 108 et 119 Gy [68]
Mandibule	Risque de radionécrose de 5 % à 5 ans si : patient édenté : D _{moyenne} > 60–65 Gy ; Patient non édenté : D _{moyenne} > 60 Gy	D _{max} < 65 Gy D _{moyenne} < 60 Gy	
Moelle épinière	Risque de myélite radique D _{max} = 50–50,4 Gy [14] Si association avec la chimiothérapie D _{max} = 40–45 Gy [77]	D _{max} ≤ 50 Gy Si association chimioradiothérapie D _{max} ≤ 45 Gy	
Muscles constricteurs du pharynx	Risque de dysphagie si D _{moyenne} > 45–66 Gy [94]		<p>V_{40 Gy} < 90 % [23] V_{50 Gy} < 80 % [23] V_{60 Gy} < 70 % [23] V_{65 Gy} < 50 % [23] Muscles constricteurs inférieurs : V_{40 Gy} ≤ 41 % [95] D_{25 %} < 60 Gy [70,98] D_{1 %} < 54 Gy [71] V_{<50-60 Gy} = 5–30 % [3]</p>
Nerf optique	Risque de cécité à 5 ans 0–5 % : D _{max} = 50–60 Gy [63,72,96] 50 % : D _{max} = 65 Gy [63] Risque de 5 % de neuropathie à 10 ans si D _{max} > 60 Gy [97] Risque de névrite inhabituel à 5 ans 3–7 % : D _{max} = 55–60 Gy [3] 7–20 % : D _{max} > 60 Gy [3]		
Œil total		V _{30 Gy} < 50 % V _{50 Gy} < 30 %	
Œil–cornée Œil–cristallin	Risque de cataracte à 5 ans 100 % : D _{max} = 20–40 Gy [99] 70 % : 10 Gy/1 fraction [100] 50 % : D _{max} = 18 Gy [63] 18 % : D _{max} = 14 Gy [100] 5 % : D _{max} = 10 Gy [63]	D _{max} < 10–15 Gy	D _{max} = 30–50 Gy [15]
Œil–rétine	Risque de cécité à 5 ans 5 % : D _{moyenne} = 45 Gy [63] 50 % : D _{moyenne} = 65 Gy [63] Risque de rétinopathie à 5 ans : 0 % : D _{moyenne} < 40–45 Gy [16,98,101] 50 % : D _{moyenne} = 45–55 Gy [98] 83 % : D _{moyenne} = 55–65 Gy [98] 100 % : D _{moyenne} > 65 Gy [98]	D _{moyenne} ≤ 45 Gy	<p>V_{45 Gy} < 50 % [15] V_{50 Gy} < 60 % [102]</p>
Œsophage	Risque œsophagite sévère si V _{60 Gy} ≥ 30 % [103]	Radiothérapie seule : D _{max} < 69 Gy [104] Radiothérapie–CT : D _{max} < 69 Gy [104] ; V _{60 Gy} ≤ 30 % [103]	<p>V_{20 Gy} ≤ 35 % [105] V_{40 Gy} < 36,6 % ± 11,7 [106] V_{45 Gy} < 34,0 % ± 11,4 [106] V_{50 Gy} < 31,0 % ± 12,7 [106] ; ≤ 32 % [107] V_{55 Gy} < 27,3 % ± 13,7 [106] V_{57,5 Gy} < 25,7 % ± 13,7 [106] V_{60 Gy} < 23,7 % ± 13,4 [106] V_{62 Gy} < 18,0 % ± 13,6 [106] V_{65 Gy} < 15,4 % ± 12,6 [106] V_{67,5 Gy} < 12,3 % ± 12,3 [106] V_{70 Gy} < 8,8 % ± 11,3 [106] V_{20 Gy} < 50 % [108] V_{30 Gy} < 35 % [108] V_{50 Gy} < 5 % [108]</p>
Organes génitaux externes			

Tableau 3 (Suite)

Organe à risque	Limites dosimétriques associées à un risque potentiel de complication	Contraintes usuelles de planification (à adapter en fonction du contexte)	Autres contraintes publiées, présentées à titre indicatif mais n'ayant pas fait l'objet d'un consensus, parfois discordantes d'une étude à l'autre
Os iliaque		$V_{40 \text{ Gy}} < 37 \%$	$V_{30 \text{ Gy}} < 50 \%$ [108] $V_{40 \text{ Gy}} < 35 \%$ [108] $V_{50 \text{ Gy}} < 5 \%$ [108] Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité + cisplatine $V_{10 \text{ Gy}} < 95 \%$ [109] $V_{20 \text{ Gy}} < 80 \%$ [109] $V_{30 \text{ Gy}} < 64 \%$ [109]
Os long Ovaire Peau	Réaction tardive ≥ 3 si $D_{\text{moyenne}} > 60 \text{ Gy}$ dans moins de 20 cm^2 [112]	$D_{\text{max}} < 59 \text{ Gy}$ [110] $D_{\text{moyenne}} = 6\text{--}10 \text{ Gy}$ [111]	Fibrose du sein $D_{100\%} < 60 \text{ Gy}$ [113]
Plexus brachial Plexus lombosacré Poumon		$D_{\text{max}} < 60\text{--}66 \text{ Gy}$ [14,113] $D_{\text{max}} \leq 50 \text{ Gy}$ [52,114,115] Irradiation des cancers intrathoraciques : somme des 2 poumons ; $V_{20 \text{ Gy}} \leq 35\text{--}37 \%$ [2,14] ; $D_{\text{moyenne}} \leq 20 \text{ Gy}$ [14] Poumon homolatéral : $V_{20 \text{ Gy}} < 20 \%$; irradiation des cancers mammaires ; $D_{\text{moyenne}} \leq 15 \text{ Gy}$; sein seul : $V_{20 \text{ Gy}} \leq 14 \%$; sein + ganglions : $V_{20 \text{ Gy}} \leq 22 \%$ [116]	Cancer bronchique : somme des 2 poumons $V_{5 \text{ Gy}} < 2\ 300 \text{ mL}$ [77] $V_{20 \text{ Gy}} < 20 \%$ [77] Risque pneumopathie \geq grade 2 0 % : $V_{20 \text{ Gy}} \leq 22 \%$ [117] 7 % : $V_{20 \text{ Gy}} = 22\text{--}31 \%$ [117] Risque pneumopathie \geq grade 3 4 % : $V_{25 \text{ Gy}} \leq 30 \%$ [118] Risque pneumopathie tout grade 4 % : $V_{30 \text{ Gy}} \leq 18 \%$ [118] Poumon homolatéral Risque pneumopathie \geq grade 2 9 % : $V_{20 \text{ Gy}} \leq 52 \%$ [31] 8 % : $V_{30 \text{ Gy}} \leq 39 \%$ [31] Poumon controlatéral Risque pneumopathie \geq grade 3 0 % : $V_{5 \text{ Gy}} \leq 60 \%$ [119] 3 % : $V_{5 \text{ Gy}} \leq 42 \%$ [120] 4 % : $V_{5 \text{ Gy}} \leq 75 \%$ [119] Cancer du sein : Poumon homolatéral $V_{20 \text{ Gy}} \leq 45 \%$ [76] $V_{30 \text{ Gy}} < 35 \%$ [76] $V_{30 \text{ Gy}} < 10 \%$ [121] Tangentiel : 0 % Rectum en totalité $V_{65 \text{ Gy}} < 30 \%$ [122] $V_{70 \text{ Gy}} < 15 \%$ [122] $V_{75 \text{ Gy}} < 3 \%$ [122] Homme $V_{40 \text{ Gy}} < 40 \%$ [123] $V_{65 \text{ Gy}} < 20 \%$ [123] $V_{70 \text{ Gy}} < 10 \%$ [123] ; $< 15 \%$ [124] Femme $V_{40 \text{ Gy}} < 80 \%$ [123] $V_{65 \text{ Gy}} < 40 \%$ [123] $V_{70 \text{ Gy}} < 20 \%$ [123] Toxicité \geq grade 2 $V_{40 \text{ Gy}} < 60 \%$ [125] $V_{50 \text{ Gy}} < 50 \%$ [125] $V_{60 \text{ Gy}} < 40 \%$ [126] ; $< 25 \%$ [125] $V_{70 \text{ Gy}} < 25 \%$ [126] $V_{72 \text{ Gy}} < 15 \%$ [125] $V_{75,6 \text{ Gy}} < 15 \%$ [126] $V_{76 \text{ Gy}} < 5 \%$ [125] $V_{78 \text{ Gy}} < 5 \%$ [126] Rectorragie $<$ grade 2–3 $V_{50 \text{ Gy}} < 60\text{--}65 \%$ [127] $V_{60 \text{ Gy}} < 50\text{--}55 \%$ [127] $V_{65 \text{ Gy}} < 40 \%$ [128] $V_{70 \text{ Gy}} < 25\text{--}30 \%$ [127] ; $< 30 \%$ [128] $V_{75 \text{ Gy}} < 5 \%$ [128] Paroi rectale Normal tissue complication probability (NTCP) rectorragie ≥ 2 ; $< 5 \%$: $V_{73,7 \text{ Gy}} < 40 \%$ [129] Toxicité rectale $V_{60 \text{ Gy}} < 54 \%$ [130] $V_{70 \text{ Gy}} < 44 \%$ [130] $V_{75 \text{ Gy}} < 39 \%$ [130]
Rectum		$V_{60 \text{ Gy}} < 50 \%$ $V_{70 \text{ Gy}} < 25 \%$ $V_{75 \text{ Gy}} < 5 \%$ (Groupe d'étude des tumeurs urogénitales [Gétug])	

Tableau 3 (Suite)

Organe à risque	Limites dosimétriques associées à un risque potentiel de complication	Contraintes usuelles de planification (à adapter en fonction du contexte)	Autres contraintes publiées, présentées à titre indicatif mais n'ayant pas fait l'objet d'un consensus, parfois discordantes d'une étude à l'autre
Reins		$D_{\text{moyenne}} < 16,2 \text{ Gy}$ [131] Somme des 2 reins : $V_{20 \text{ Gy}} < 50 \%$ [77,132] Si 1 seul rein $V_{20 \text{ Gy}} < 30 \%$ [77,133,134] Si irradiation des 2 reins, on tolère $V_{20 \text{ Gy}} < 70 \%$ sur le premier rein et $V_{20 \text{ Gy}} < 30 \%$ sur le second [77,133,134]	1 ou 2 reins $V_{5 \text{ Gy}} < 50 \%$ [131] $V_{10 \text{ Gy}} < 30 \%$ [131] $V_{20 \text{ Gy}} < 10 \%$ [131] $V_{20 \text{ Gy}} < 100 \text{ mL}$ [131]
Sein Tête fémorale		$V_{50 \text{ Gy}} < 10 \%$	$V_{5 \text{ Gy}} \leq 15 \%$ [76] $V_{30 \text{ Gy}} < 50 \%$ [108] $V_{40 \text{ Gy}} < 35 \%$ [108] $V_{44 \text{ Gy}} < 5-10 \%$ [108] $D_{\text{moyenne}} < 30 \text{ Gy}$ [63] $V_{50 \text{ Gy}} < 30 \%$ [135]
Thyroïde			$D_{\text{max}} = 70 \text{ Gy}$ $D_{\text{max}} = 64 \text{ Gy}$ (surface) [139]
Trachée Tronc cérébral Utérus Vessie		$D_{\text{max}} = 54 \text{ Gy}$ [136–138] $V_{60 \text{ Gy}} < 50 \%$ $V_{70 \text{ Gy}} < 25 \%$ (Gétug)	$D_{100\%} < 45 \text{ Gy}$ [55] Vessie en totalité $V_{20 \text{ Gy}} < 96 \%$ [140] $V_{35 \text{ Gy}} < 50 \%$ [108] $V_{40 \text{ Gy}} < 35 \%$ [108] $V_{50 \text{ Gy}} < 50 \%$ [122] ; 5 % [108] $V_{60 \text{ Gy}} < 25 \%$ [122] $V_{65 \text{ Gy}} < 50 \%$ [66] $V_{70 \text{ Gy}} < 5 \%$ [122] ; < 35 % [66] $V_{75 \text{ Gy}} < 25 \%$ [66] Paroi vésicale $V_{20 \text{ Gy}} < 99 \%$ [140]

Dx : dose dans le volume x ; Vx : volume recevant la dose x ; BED : *biological effective dose*. Les doses D_{max} et D_{moyenne} correspondent aux définitions du rapport 62 de ICRU et non pas à celles qui doivent être utilisées selon le rapport 83 en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Pour une augmentation de la dose par fraction entre 2 et 6 Gy, une correction selon le modèle linéaire-quadratique en utilisant un rapport α/β adéquat est nécessaire. Par « contrainte usuelle », il faut entendre contrainte ayant fait l'objet d'un consensus des auteurs et relecteurs. L'absence de contrainte usuelle traduit une incertitude sur le choix parmi les données publiées. Des doses plus élevées peuvent être discutées dans la situation d'une réirradiation, avec prudence, après l'accord éclairé du patient, informé du risque de complications majoré, accepté au vu du bénéfice attendu.

- référence(s) atlas : [4–6] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan audiométrique peut être justifié. Avant la radiothérapie ;
- architecture d'organe : architecture mal déterminée [7] ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse, IRM, séquence T1 ;
- contraintes de dose : la plupart des études s'attachent à la perte d'audition sur les audiogrammes tonals. Il est donc conseillé d'avoir un examen initial et de considérer l'altération comme une perte de 10 à 20 dB sur des fréquences de 0,5 à 4 kHz. Ces contraintes peuvent différer selon le fractionnement. Les valeurs seront réduites selon que le patient a reçu ou pas une chimiothérapie par sels de platine ;
- caractéristiques des contraintes :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} ,
 - dose fractionnée classique : Tableau 3,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : Tableau 4.

2.4. Conduits auditifs internes–nerfs auditifs

Bilan de la littérature :

- position : au niveau de l'oreille interne dans l'apex pétreux. Ils sont le siège de la portion terminale des nerfs auditifs. Les conduits se voient très bien sur la scanographie et le nerf sur l'IRM. La juxtaposition des deux permet d'obtenir des arguments pour la qualité d'un recalage des images scanographiques et des images remnographiques ;
- objectif : limiter les risques de troubles auditifs ;

- référence(s) atlas : [4–6] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan audiométrique pré-radiothérapie peut être justifié ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse, IRM en séquence T1 ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} et V_x (pour enregistrer lors d'études),
 - dose en fractionnement classique : aucune donnée,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

2.5. Fosse postérieure

Bilan de la littérature :

- position : elle est située sous la tente du cervelet en arrière du 4^e ventricule et du tronc cérébral ;
- objectif : limiter les risques de troubles neurologiques et de radionécrose ;
- référence(s) atlas : aucun ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre cerveau ; IRM en séquence T1 ;
- contraintes de dose : peu de données permettent de donner des limites spécifiques de dose. Seules des doses pour l'enfant sont publiées ;
- caractéristiques des contraintes : D_{moyenne} :

Tableau 4Contraintes de dose par organe en radiothérapie hypofractionnée (≥ 6 Gy par fraction) délivrée en conditions stéréotaxiques.

Organe à risque	Risque potentiel de complication	Contraintes classiques de planification (à adapter en fonction du contexte)			Autres contraintes publiées complémentaires pouvant être utilisées
		1 séance	3 fractions	5 fractions	
Bulbe pénien	Impuissance	$D_{\max} < 34$ Gy $D_{3 \text{ mL}} < 14$ Gy	$D_{\max} < 42$ Gy $D_{3 \text{ mL}} < 21,9$ Gy	$D_{\max} < 50$ Gy $D_{3 \text{ mL}} < 30$ Gy	
Bronches	Sténose/Fistule	$D_{\max} < 13,3$ Gy $D_{0,5 \text{ mL}} < 12,4$ Gy	$D_{\max} < 23,1$ Gy $D_{0,5 \text{ mL}} < 18,9$ Gy	$D_{\max} < 33$ Gy $D_{0,5 \text{ mL}} < 21$ Gy	
Cerveau		$V_{10 \text{ Gy}} < 10,5 \text{ mL}$ [142] $V_{12 \text{ Gy}} < 5-10 \%$ [143] $V_{12 \text{ Gy}} < 7,9-8,5 \text{ cm}^3$ [142]	$V_{12 \text{ Gy}} < 5-10 \%$ [142] $V_{23,1 \text{ Gy}} < 7 \text{ cm}^3$ [144]	$D_{3-7 \text{ mL}} < 28,8$ Gy [145]	
Chiasma/tractus optique	Névrite sévère/cécité	$D_{\max} < 10$ Gy $D_{0,2 \text{ mL}} < 8$ Gy	$D_{\max} < 17,4$ Gy $D_{0,2 \text{ mL}} < 15,3$ Gy	$D_{\max} < 25$ Gy $D_{0,2 \text{ mL}} < 23$ Gy	1 séance : $D_{\max} < 8$ Gy [146] 3 fractions : $D_{\max} < 10,5$ Gy [144] 5 fractions : $D_{\max} < 15$ Gy [145]
Cochlée	Surdité	$D_{\max} < 9$ Gy	$D_{\max} < 17,1$ Gy	$D_{\max} < 25$ Gy	
Cœur	Infarctus/péricardite	$D_{\max} < 22$ Gy $D_{15 \text{ mL}} < 16$ Gy	$D_{\max} < 30$ Gy $D_{15 \text{ mL}} < 24$ Gy	$D_{\max} < 38$ Gy $D_{15 \text{ mL}} < 32$ Gy	4 fractions : $D_{\max} \leq 32$ Gy [147] ; < 34 Gy [148] 4 fractions : $D_{15 \text{ mL}} < 28$ Gy [148]
Côlon	Fistule	$D_{\max} < 18,4$ Gy $D_{20 \text{ mL}} < 14,3$ Gy	$D_{\max} < 28,2$ Gy $D_{20 \text{ mL}} < 24$ Gy	$D_{\max} < 38$ Gy $D_{20 \text{ mL}} < 25$ Gy	4 fractions : $D_{\max} < 28$ Gy [147] 4 fractions : $D_{5 \text{ mL}} < 24$ Gy [147]
Côtes	Douleur/fracture	$D_{\max} < 30$ Gy $D_{1 \text{ mL}} < 22$ Gy	$D_{\max} < 36,9$ Gy $D_{1 \text{ mL}} < 28,8$ Gy	$D_{\max} < 43$ Gy $D_{1 \text{ mL}} < 35$ Gy	3 fractions : $D_{30 \text{ mL}} \leq 10$ Gy 4 fractions : $D_{\max} < 40$ Gy [148] 4 fractions : $D_{1 \text{ mL}} < 32$ Gy [148]
Cristallin		$D_{\max} < 10$ Gy [149]			
Duodénum	Ulcération/fistule	$D_{\max} < 12,4$ Gy $D_5 \text{ mL} < 11,2$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 9$ Gy	$D_{\max} < 22,2$ Gy $D_5 \text{ mL} < 16,5$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 11,4$ Gy	$D_{\max} < 32$ Gy $D_5 \text{ mL} < 18$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 12,5$ Gy	
Estomac	Ulcération/fistule	$D_{\max} < 12,4$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 11,2$ Gy	$D_{\max} < 22,2$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 16,5$ Gy	$D_{\max} < 32$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 18$ Gy	4 fractions : $D_{\max} < 27,2$ Gy [148] 4 fractions : $D_{10 \text{ mL}} < 17,6$ Gy [148] 4 fractions : $D_{\max} < 29$ Gy [147] 4 fractions : $D_5 \text{ mL} < 23$ Gy [147]
Foie (foie sain résiduel = foie total – volume cible prévisionnel)	Perturbation des fonctions hépatiques	$D_{700 \text{ mL}} < 9,1$ Gy	$D_{700 \text{ mL}} < 19,2$ Gy	$D_{700 \text{ mL}} < 21$ Gy	3–5 fractions : $D_{700 \text{ mL}} < 15$ Gy [80,147,150,151]
Gros vaisseaux	Nécrose	$D_{\max} < 37$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 31$ Gy	$D_{\max} < 45$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 39$ Gy	$D_{\max} < 53$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 47$ Gy	4 fractions : $D_{\max} < 49$ Gy [148] 4 fractions : $D_{10 \text{ mL}} < 43$ Gy [148]
Intestin grêle (Jéjunum/iléon)	Occlusion	$D_{\max} < 15,4$ Gy $D_5 \text{ mL} < 11,9$ Gy	$D_{\max} < 25,2$ Gy $D_5 \text{ mL} < 17,7$ Gy	$D_{\max} < 35$ Gy $D_5 \text{ mL} < 19,5$ Gy	4 fractions : $D_{\max} < 27$ Gy [147] 4 fractions : $D_5 \text{ mL} < 23$ Gy [146] 5 fractions : $D_{\max} < 29$ Gy [147] 5 fractions : $D_5 \text{ mL} < 25$ Gy [147]
Moelle épinière	Myélite	$D_{\max} < 14$ Gy $D_{0,35 \text{ mL}} < 10$ Gy $D_{1,2 \text{ mL}} < 7$ Gy	$D_{\max} < 21,9$ Gy $D_{0,35 \text{ mL}} < 18$ Gy $D_{1,2 \text{ mL}} < 12,3$ Gy	$D_{\max} < 30$ Gy $D_{0,35 \text{ mL}} < 23$ Gy $D_{1,2 \text{ mL}} < 14,5$ Gy	Moelle délinéée 6 mm de part et d'autre du volume cible prévisionnel 1 séance : $V_{10 \text{ Gy}} < 10 \%$ 3 fractions : $V_{18 \text{ Gy}} < 10 \%$ 5 fractions : $V_{10 \text{ Gy}} < 10 \%$ 4 fractions : $D_{\max} < 26$ Gy
Nerf optique	Neuropathie	$D_{\max} < 8$ Gy [146]			
Œsophage	Sténose/fistule	$D_{\max} < 15,4$ Gy $D_5 \text{ mL} < 11,9$ Gy	$D_{\max} < 25,2$ Gy $D_5 \text{ mL} < 17,7$ Gy	$D_{\max} < 35$ Gy $D_5 \text{ mL} < 19,5$ Gy	4 fractions : $D_{\max} < 30$ Gy [148] 4 fractions : $D_5 \text{ mL} < 18,8$ Gy [148]
Paroi thoracique			3 fractions : paroi entière $V_{30 \text{ Gy}} < 0,7 \%$ [28] $V_{35 \text{ Gy}} < 0,39 \%$ [28] $V_{40 \text{ Gy}} < 0,19 \%$ [28] 5 fractions : paroi entière $V_{30 \text{ Gy}} < 0,7 \%$ [28] $V_{35 \text{ Gy}} < 0,39 \%$ [28] $V_{40 \text{ Gy}} < 0,19 \%$ [28]		
Peau	Ulcération	$D_{\max} < 26$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 23$ Gy	$D_{\max} < 33$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 30$ Gy	$D_{\max} < 39,5$ Gy $D_{10 \text{ mL}} < 36,5$ Gy	
Plexus brachial	Névrite	$D_{\max} < 17,5$ Gy $D_3 \text{ mL} < 14$ Gy	$D_{\max} < 20,4$ Gy $D_3 \text{ mL} < 24$ Gy	$D_{\max} < 30,5$ Gy $D_3 \text{ mL} < 27$ Gy	4 fractions : $D_{\max} < 27,2$ Gy [148] 4 fractions : $D_3 \text{ mL} < 23$ Gy [148]
Plexus lombosacré	Névrite	$D_{\max} < 16$ Gy $D_5 \text{ mL} < 14$ Gy	$D_{\max} < 24$ Gy $D_5 \text{ mL} < 21,9$ Gy	$D_{\max} < 32$ Gy $D_5 \text{ mL} < 30$ Gy	1 fractions : $D_{\max} < 17$ Gy [152] 3 fractions : $D_{\max} < 24$ Gy [152] 5 fractions : $D_{\max} < 34$ Gy [152]

Tableau 4 (Suite)

Organe à risque	Risque potentiel de complication	Contraintes classiques de planification (à adapter en fonction du contexte)			Autres contraintes publiées complémentaires pouvant être utilisées
		1 séance	3 fractions	5 fractions	
Poumon	Pneumopathie	D _{1000 mL} < 7,4 Gy D _{1500 mL} < 7 Gy	D _{1000 mL} < 12,4 Gy D _{1500 mL} < 11,6 Gy	D _{1000 mL} < 13,5 Gy D _{1500 mL} < 12,5 Gy	V _{20 Gy} ≤ 10 % [14]
Rectum	Rectite/fistule	D _{max} < 18,4 Gy D _{20 mL} < 14,3 Gy	D _{max} < 28,2 Gy D _{20 mL} < 24 Gy	D _{max} < 38 Gy D _{20 mL} < 25 Gy	1 séance : D _{max} < 20 Gy [153] 3 fractions : D _{max} < 30 Gy [153] 5 fractions : D _{max} < 38 Gy [153]
Reins (droit+gauche)	Perturbation de la fonction rénale	D _{200 mL} < 8,4 Gy	D _{200 mL} < 16 Gy	D _{200 mL} < 17,5 Gy	3 fractions : V _{15 Gy} < 33 % [154] 5 fractions : V _{15 Gy} < 33 % [154] 4 fractions : V _{16 Gy} < 33 % [147] 5 fractions : V _{18 Gy} < 33 % [147]
Tête fémorale Trachée	Nécrose Sténose/fistule	D _{10 mL} < 14 Gy D _{max} < 20,2 Gy D _{4 mL} < 10,5 Gy	D _{10 mL} < 21,9 Gy D _{max} < 30 Gy D _{4 mL} < 15 Gy	D _{10 mL} < 30 Gy D _{max} < 40 Gy D _{4 mL} < 16,5 Gy	4 fractions : D _{max} = 34,8 Gy [148] 4 fractions : D _{4 mL} < 15,6 Gy [148]
Tronc cérébral	Neuropathie des nerfs crâniens	D _{max} < 15 Gy D _{0,5 mL} < 10 Gy	D _{max} < 23,1 Gy D _{0,5 mL} < 18 Gy	D _{max} < 31 Gy D _{0,5 mL} < 23 Gy	NTCP : 0,2 % D _{max} < 12,5 Gy (15–20) [155,156] NTCP : 1 % D _{33 %} < 12,5 Gy [155,156]
Vessie (paroi)	Cystite/fistule	D _{max} < 18,4 Gy D _{15 mL} < 11,4 Gy	D _{max} < 28,2 Gy D _{15 mL} < 16,8 Gy	D _{max} < 38 Gy D _{15 mL} < 18,3 Gy	1 séance : D _{max} < 22 Gy [153] 3 fractions : D _{max} < 30 Gy [153] 5 fractions : D _{max} < 38 Gy [153]

D_x : dose dans le volume x ; V_x : volume recevant la dose x ; NTCP : *normal tissue complication probability*. Les contraintes de doses en radiothérapie hypofractionnée sont moins bien étayées et les contraintes « classiques » proposées ici et issues du Task Group 101 doivent être adaptées en fonction des caractéristiques des patients et des tumeurs [141]. Elles doivent cependant être formalisées dans les procédures du centre.

- dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

2.6. Hippocampes

Bilan de la littérature :

- position : constitués de matière grise, les hippocampes droit et gauche sont différenciables des autres structures plus intenses. La délimitation commence par la corne temporale et se poursuit le long du thalamus jusqu'en antéromédian de l'atrium du ventricule latéral ;
- objectif : limiter les risques de troubles cognitifs [8,9] ;
- référence(s) atlas : [10,11] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan cognitif est recommandé pour les patients pour lesquels une protection hippocampique est préconisée ;
- architecture d'organe : organe en parallèle ou en série – pas de données clairement définitives ;
- imagerie de délimitation recommandée : IRM en séquence T1 ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_x, D_{max},
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

2.7. Hypophyse

Bilan de la littérature :

- position : elle se trouve dans la selle turcique ;
- objectif : limiter le risque d'insuffisance ante- et posthypophysaire ;
- référence(s) atlas : aucun ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan sanguin endocrinien de référence peut être utile ;
- architecture d'organe : en parallèle ;

- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse et IRM en séquence T1. Les coupes sagittales sont d'une grande utilité pour visualiser la localisation de l'hypophyse ;
- contraintes de dose : les conséquences de l'irradiation sont différentes pour les enfants et les adultes. En l'absence de nécessité d'irradier la structure, la réduction de la dose dans l'hypophyse est souhaitable [12] ;
- caractéristiques des contraintes : D_x, D_{max} :
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

2.8. Lobes temporaux

Bilan de la littérature :

- position : plusieurs méthodes ont été décrites pour la délimitation des lobes temporaux. Soit en délimitant le parenchyme cérébral en dehors du ganglion basal et la scissure sylvienne et en excluant l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, soit en incluant ces deux dernières structures et en excluant le ganglion basal et l'insula [5,13] ;
- objectif : limiter les risques de nécrose ;
- référence(s) atlas : [5,13] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : normalement en parallèle mais les doses limites préconisées sont des doses maximales (near max), utilisées habituellement pour les organes en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : peut se délimiter sur la scanographie en fenêtres cérébrales mais sera optimisée en IRM en séquence T1 ;
- contraintes de dose : elles diffèrent selon le fractionnement ;
- caractéristiques des contraintes : D_{max} :
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

2.9. Nerfs optiques

Bilan de la littérature :

- position : leur position est conditionnée par celle des yeux. Ils sont fins de 2 à 5 mm de diamètre. Il est important que les nerfs optiques soient en continuité avec le chiasma et l'œil afin d'éviter le phénomène de *dose dumping* (éviter les trous de délimitation, principalement au niveau du canal optique, dans lequel un excès de dose pourrait être délivré, principalement lors d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI]) [3] ;
- objectif : limiter les risques de neuropathies optiques ;
- référence(s) atlas : aucun ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan ophtalmologique pré-radiothérapie peut être justifié ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtres parenchymateuse et osseuse (lors du passage du canal optique) ; IRM séquence en T1–T2 Flair [3]. La délimitation sur les deux imageries peut conduire à définir le volume cible prévisionnel de l'organe à risque (PRV) de l'organe si nécessaire ;
- contraintes de dose : elles seront adaptées selon le type tumoral, aux objectifs thérapeutiques et de vie du patient et aux caractéristiques des examens oculaires :
 - caractéristiques des contraintes : V_x , D_x , D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

2.10. Oreilles internes

Bilan de la littérature :

- position : il s'agit d'une structure bilatérale développée dans une structure osseuse. La délimitation sera utile pour le calcul de dose, mais aussi pour contrôler la fiabilité de la fusion d'image. La structure inclut les canaux semi-circulaires, le vestibule, l'oreille moyenne, les osselets, le conduit auditif interne et la cochlée [6]. L'association de ces différents organes est également parfois décrite sous le terme « oreille moyenne » ou même abusivement sous le terme « cochlée » [5] ;
- objectif : limiter les risques de troubles auditifs ;
- référence(s) atlas : [4–6] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan audiométrique pré-radiothérapie peut être justifié ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} et V_x (pour enregistrer lors d'études),
 - dose en fractionnement classique : aucune donnée,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

2.11. Tronc cérébral

Bilan de la littérature :

- position : la limite supérieure du tronc cérébral est imprécise. Elle se situe sur la coupe en dessous de la séparation du mésencéphale ou sur la coupe au niveau du chiasma [5]. La dernière coupe peut

être celle du trou occipital, ou celle où aucune partie du cervelet n'est visible [5] ;

- objectif : limiter les risques de nécrose ;
- référence(s) atlas : [5] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ou en série selon les articles ;
- imagerie de délimitation recommandée : peut se dessiner sur la scanographie en fenêtre cerveau mais sera optimisée en IRM T1 ;
- contraintes de dose : elles diffèrent selon le fractionnement. Les antécédents de chirurgie multiples de la base du crâne, de diabète ou d'hypertension artérielle doivent conduire à considérer ces valeurs de façon plus drastique :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} , V_x , D_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

2.12. Yeux

Bilan de la littérature :

- position : leur position est éminemment variable selon le mouvement de rotation dans les trois axes. Afin de faciliter la délimitation, il peut être demandé au patient de regarder droit devant lui tant lors de l'imagerie scanographique que lors de la remnographie. Le patient reprend la même position oculaire durant les séances ;
- plusieurs portions peuvent être délimitées, le globe oculaire dans son ensemble, les cristallins, la rétine (choroïde), la chambre antérieure de l'œil, la glande lacrymale. Pour simplifier, on peut ne considérer que les moitiés antérieure et postérieure du globe oculaire (proposition du Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]) [14] :
 - rétines : entre la paroi externe du globe et la densité interne liquidienne du globe. Leur épaisseur est d'environ 2 mm. Elles doivent être complètement incluses dans la délimitation « œil » si elles ne sont pas spécifiquement séparées du globe,
 - cristallins : visibles au sein de l'humeur aqueuse [15]. Il est notable que les implants de cristallin sont moins denses que les cristallins d'origine,
 - glandes lacrymales : se situent en position antéro-supéro-externe de l'orbite ;

La prudence sera de mise sur les risques de rétinopathies si le patient a des antécédents de diabète ou reçoit une chimiothérapie concomitante ou une thérapie ciblée [16,17].
- objectif : limiter les risques de rétinopathies, de cataracte et d'œil sec ;
- référence(s) atlas : aucun ;
- examen complémentaire : un bilan ophtalmologique pré-radiothérapie peut être justifié ;
- type d'organe :
 - l'œil, la rétine et la chambre antérieure : organes en parallèle,
 - cristallin, glandes lacrymales : organes en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre parenchymateuse. IRM en séquence T1 pour les glandes lacrymales ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : œil, rétine, chambre antérieure, chambre postérieure : V_x , $D_{moyenne}$, D_{max} ; cristallin, glandes lacrymales : $D_{moyenne}$, D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

3. Sphère des voies aérodigestives supérieures

3.1. Cavité buccale

Bilan de la littérature :

- position : la cavité buccale, en tant qu'organe à risque, comprend la langue mobile et d'autres structures (plancher, faces internes des joues, palais dur) ;
- objectif : limiter le risque de mucite ;
- référence(s) atlas : [18] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre ORL ;
- contraintes de dose : elles n'ont pas été publiées, mais des contraintes lors de la mise en route de la tomothérapie en France ont été proposées :
 - caractéristiques des contraintes : V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

3.2. Larynx

Bilan de la littérature :

- position : le larynx est associé à la phonation mais aussi à la déglutition. Les limites du larynx, en tant qu'organe à risque, varient selon les publications. Il est recommandé d'inclure le larynx glottique et si possible la totalité des muscles constricteurs [18,19] ;
- objectif : limiter le risque d'œdème laryngé, de troubles de la déglutition et d'altération vocale ;
- référence(s) atlas : [4,5,18,19] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre ORL ;
- contraintes de dose : il n'y a pas, à notre connaissance, de contraintes pour les irradiations en conditions stéréotaxiques, mais certains auteurs recommandent d'utiliser les contraintes appliquées au cartilage de la trachée et des bronches principales :
 - caractéristiques des contraintes : $D_{moyenne}$, V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

3.3. Pharynx/muscles constricteurs du pharynx

Bilan de la littérature :

- position : la paroi pharyngée est composée de deux couches de muscles incluant une couche externe circulaire constituant les muscles constricteurs. Il est difficile de distinguer les deux couches et elles sont délimitées dans le même temps [18]. Ces muscles sont séparés en trois portions, supérieure, moyenne et inférieure [18] ;
- objectif : limiter le risque de mucite et de troubles de la déglutition ;
- référence(s) atlas : [4,5,18,19] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre ORL ;

- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : $D_{moyenne}$, V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

3.4. Glandes salivaires

Outre les glandes parotides, sous-maxillaires et les glandes sublinguales, il faut considérer les glandes salivaires accessoires (30 à 40 % de la production salivaire), disséminées au niveau des faces internes des joues, des faces internes des lèvres et du palais mou [20].

3.4.1. Parotides

Bilan de la littérature :

- position : la glande parotide peut être séparée en une portion superficielle et une portion profonde [21] ;
- objectif : limiter le risque d'hyposialie ;
- référence(s) atlas : [20,21] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ; en dehors d'études prospectives, la mesure de la sécrétion salivaire ne paraît pas pertinente ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtres ORL ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : $D_{moyenne}$, V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

3.4.2. Glandes sous-maxillaires

Bilan de la littérature :

- position : elles sont sous-mandibulaires ;
- objectif : limiter le risque d'hyposialie ;
- référence(s) atlas : [20] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucune ; en dehors d'études prospectives, la mesure de la sécrétion salivaire ne paraît pas pertinente ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre ORL ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : $D_{moyenne}$,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

3.5. Plexus brachial

Bilan de la littérature :

- position : il inclut les nerfs, en excluant les vaisseaux, à la sortie du foramen de C5 à T2. La délimitation s'étend sur 3 cm au-delà de la limite du volume cible prévisionnel [4,5,22] ;
- objectif : limiter le risque de plexite radique ;
- référence(s) atlas : [4,5,14,18,19] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : architecture classiquement en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques de 1 à 3 mm en fenêtres ORL ou parenchymateuse ;

- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{\max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

3.6. Thyroïde

Bilan de la littérature :

- position : l'organe est délimité en totalité. La délimitation de chaque lobe séparément peut avoir un intérêt si une protection partielle est exigée ;
- objectif : limiter le risque d'hypothyroïdie ;
- référence(s) atlas : [\[5\]](#) ;
- examen(s) complémentaire(s) : le dosage de la T3, de la T4 et de la TSH permet d'avoir un bilan de référence ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre ORL ou parenchymateuse. L'injection de produit de contraste facilite la délimitation. En l'absence de cette injection, il est conseillé d'utiliser le fenêtrage cérébral. Chez les patients ayant eu une thyroïdectomie partielle, les contraintes seront si possible renforcées ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

4. Thorax

Les recommandations sont basées sur le référentiel du RTOG [\[14\]](#).

4.1. Cœur

Bilan de la littérature :

- position : globalement, le cœur est pris en compte avec le péricarde. La base débute de l'artère pulmonaire avec un sommet représenté par l'apex du cœur. Les délimitations peuvent séparer les différentes cavités, les récessus et les artères coronaires, en fonction de la localisation traitée, comme le décrivent certains articles [\[23\]](#) ;
- objectif : limiter le risque de cardiopathie et d'infarctus du myocarde ;
- référence(s) atlas : [\[14,23\]](#) ;
- examen(s) complémentaire(s) : certains proposent une coronarographie avant l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans le traitement des cancers du sein [\[24\]](#). Ce n'est pas une recommandation en dehors d'études prospectives ;
- architecture d'organe : en série pour les structures vasculaires, en parallèle pour les structures cardiaques ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse. La délimitation des sites des coronaires est au mieux faite sur des coupes de 1 à 2,5 mm ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{\max} , D_{moyenne} , V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

4.2. Gros vaisseaux

Bilan de la littérature :

- position : cette délimitation, séparée du cœur, est surtout nécessaire dans le cas des tumeurs irradiées avec des doses élevées. Les gros vaisseaux sont délimités au moins 3 cm de part et d'autre du volume cible prévisionnel. La veine cave supérieure est délimitée lors du traitement d'une tumeur localisée à droite, l'aorte pour les tumeurs situées à gauche et l'artère pulmonaire, quel que soit le côté de la tumeur ;
- objectif : limiter le risque d'altération de la paroi vasculaire et le risque hémorragique. Intérêt uniquement pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (*stereotactic body radiation therapy* [SBRT]) ;
- référence(s) atlas : [\[14,23\]](#) ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : la délimitation peut être faite en fenêtre parenchymateuse, cependant, une injection de produit de contraste peut aider à une meilleure séparation du cœur des autres structures ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{\max} ,
 - dose en fractionnement classique : aucune,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

4.3. Œsophage

Bilan de la littérature :

- position : il est délimité de la bouche œsophagienne (bord inférieur du cricoïde) à la jonction œsogastrique. La délimitation inclut la muqueuse et la paroi musculaire [\[14,25\]](#) ;
- objectif : limiter le risque d'œsophagite radique et le risque de sténose œsophagienne ;
- référence(s) atlas : [\[14\]](#) ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : doit être considéré comme un organe en série. Cependant, les données de contraintes de dose suggèrent une part d'architecture en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse ;
- contraintes de dose : certains articles ont étudié la longueur d'œsophage ne devant pas recevoir plus qu'une dose donnée [\[26\]](#). Ces données sont peu utilisables en pratique et n'ont donc pas été rapportées ici. Les valeurs sont très variables et dépendent des traitements associés [\[26\]](#) :
 - caractéristiques des contraintes : V_x , D_{moyenne} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

4.4. Paroi thoracique

Bilan de la littérature :

- position : comme organe à risque, elle se différencie de ses délimitations en tant que volume cible après mastectomie. Elle s'étend en circonférence de la limite du corps vertébral (incluant la racine nerveuse) au bord latéral du sternum. Elle n'inclut pas la peau, le sternum et le corps vertébral. Elle est étendue dans l'axe cranio-caudal de 2 à 3 cm de part et d'autre du volume cible prévisionnel ;

- objectif : limiter le risque de douleurs thoraciques et de fractures costales ;
- référence(s) atlas : [14,27,28] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x, D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : aucune,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 3](#).

4.5. Poumons

Bilan de la littérature :

- position : chaque poumon peut être délimité seul mais les deux sont regroupés pour la dosimétrie. L'emphysème, l'atélectasie, les vaisseaux péri-hilaires sont délimités et inclus. Volume tumoral macroscopique (GTV), hiles, trachée, bronches principales sont exclus des poumons. La délimitation peut être automatisée ;
- objectif : limiter le risque de pneumopathie radique ;
- référence(s) atlas : [14] ;
- examen(s) complémentaire(s) : des épreuves fonctionnelles réalisées avant l'irradiation pourront servir d'examen de référence ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre pulmonaire ;
- contraintes de dose : les $V_{5\text{ Gy}}, V_{20\text{ Gy}}, V_{30\text{ Gy}}$ et dose moyenne dans le poumon homolatéral à la tumeur doivent être les plus faibles possibles [29,30]. D'autre part, si les contraintes de dose pour les deux poumons sont atteintes, une optimisation peut être proposée sur le poumon homolatéral [31] :
 - caractéristiques des contraintes : $V_x, D_{moyenne}$,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

4.6. Seins/bourgeons mammaires

Bilan de la littérature :

- position : ils doivent être délimités comme organes à risque dans certaines tranches d'âge et dans le cas d'irradiation de la paroi thoracique en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité rotationnelle (tomothérapie, archthérapie volumétrique modulée). La délimitation a fait l'objet de consensus du RTOG [32] ;
- objectif : limiter le risque de cancer potentiellement radio-induit ;
- référence(s) atlas : [32] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse. En pédiatrie, le repérage des bourgeons mammaires est recommandé pour les jeunes filles ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

4.7. Trachée

Bilan de la littérature :

- position : en tant qu'organe à risque, elle correspond à la portion de trachée située 2 cm au-dessus de la carène, ainsi qu'à la carène et aux bronches souches, incluant éventuellement les bronches lobaires [14] ;
- objectif : limiter le risque très rare de sténose et de nécrose trachéale ;
- référence(s) atlas : [14] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en série (sténoses) et en parallèle (nécrose) ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse et dans ce cas, la membrane cartilagineuse est incluse, ou en fenêtre pulmonaire en rajoutant 2 mm de part de la lumière trachéale ;
- contraintes de dose : il est recommandé de ne pas dépasser 70 Gy en fractionnement classique, mais ces données restent peu documentées. La description est principalement faite pour les irradiations de type ablatif ([Tableau 4](#)) ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x, D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

5. Cavité abdominale

Les différents organes ont été décrits dans un article de consensus du RTOG [33].

5.1. Côlon

Bilan de la littérature :

- position : il peut être regroupé avec la grêle, sauf si certaines parties sont dans des zones de dose élevée qui peuvent faire l'objet de contraintes d'optimisation ;
- objectif : limiter le risque de troubles digestifs en cours de radiothérapie ;
- référence(s) atlas : [33–36] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre tissus mous ;
- contraintes de dose : il n'y a pas de recommandation mais la dose délivrée doit être prise en considération en cas de dose élevée (volume cible prévisionnel proche) :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max}, V_x ,
 - dose en fractionnement classique : aucune,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

5.2. Duodénum

Bilan de la littérature :

- position : il se projette en regard de L1–L3. Pour les irradiations en conditions stéréotaxiques de cette zone, cette délimitation est indispensable ;
- objectif : limiter le risque de diarrhée en cours de radiothérapie, d'ulcère et de perforation parfois létale ;
- référence(s) atlas : [33] ;

- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délinéation recommandée : une opacification peut être pertinente. Coupes scanographiques en fenêtre tissus mous ;
- contraintes de dose : les antécédents d'ulcère, d'hypertension portale, doivent être pris en compte et les doses indiquées probablement diminuées dans ces situations [37] :
 - caractéristiques des contraintes : D_{\max} , V_x , D_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

5.3. Estomac

Bilan de la littérature :

- position : une attention particulière sera portée en cas de hernie hiatale, d'hypertension portale, de chimiothérapie concomitante. La réplétion doit être prise en compte lors de la scanographie de planification et lors des séances. Dans les irradiations en conditions stéréotaxiques dans cette zone, cette délinéation est indispensable ;
- objectif : limiter le risque d'ulcère muqueux radio-induit, de saignement et de perforation ;
- référence(s) atlas : [33,38] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en série [39] ;
- imagerie de délinéation recommandée : une opacification est parfois souhaitable [33] ; coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse ;
- contraintes de dose : les antécédents d'ulcère doivent être pris en compte et les doses diminuées :
 - caractéristiques des contraintes : D_{moyenne} , D_{\max} , V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

5.4. Foie

Bilan de la littérature :

- position : sa mobilité, sa capacité à être déformé, les variantes anatomiques, sa vascularisation complexe peuvent rendre cette délinéation difficile. Il y a 8 segments hépatiques. Ces segments, sections, portions hépatiques sont décrits et visualisables sur des coupes coronales et axiales [33]. Une attention particulière doit être portée sur le segment I, qui est souvent partiellement omis [33]. La vésicule biliaire et la veine cave inférieure doivent être exclues de la délinéation simple du foie. Le volume cible prévisionnel est exclu du volume « foie » ;
- objectif : limiter le risque d'hépatopathie radique ;
- référence(s) atlas : [33,38] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan hépatique sanguin de référence avant irradiation peut être proposé ;
- architecture d'organe : en parallèle [33] ;
- imagerie de délinéation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre hépatique ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_x , V_x , D_{moyenne} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

5.5. Intestin grêle

Bilan de la littérature :

- position : la délinéation du « tube digestif » est très variable selon les études. Considérer la globalité de la cavité abdominale ou les anses intestinales ne conduit pas aux mêmes conclusions dosimétriques en termes de volume à risque. Il est donc important pour une comparaison de qualité de préciser si la délinéation concerne les anses intestinales ou la cavité abdominale [40]. Du fait de la mobilité des anses intestinales par le péristaltisme, les amplitudes de mouvement et les variations de volume des organes à proximité (vessie, etc.), il est possible de générer un volume prévisionnel des organes à risque autour du tube digestif [40,41] ;
- objectif : limiter le risque de grêle radique ;
- référence(s) atlas : [33–36] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en série, cependant, dans certains cas, c'est le volume recevant une dose qui reste la limite au-delà de laquelle le risque de complication est augmenté drastiquement, ces données conduisent alors à considérer le tube digestif comme un organe en parallèle [40] ;
- imagerie de délinéation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre tissus mous. Certains auteurs proposent une opacification du tube digestif [42,43]. Mais pour d'autres auteurs, les anses peuvent être délinéées, qu'elles soient opacifiées ou non [44,45] ;
- contraintes de dose : le remplissage de la vessie conditionne la dose délivrée dans le tube digestif et il est important de bien vérifier celui-ci afin qu'il soit constant tout le long de l'irradiation [46] :
 - caractéristiques des contraintes : D_{\max} , V_x , D_{moyenne} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

5.6. Pancréas

Bilan de la littérature :

- position : il est localisé au niveau des vertèbres L1–L3 ;
- objectif : chez l'enfant, la délinéation permettrait de limiter le risque de diabète [47] ;
- référence(s) atlas : [33] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délinéation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse ;
- contraintes de dose : la protection du pancréas chez l'enfant est recommandée :
 - caractéristiques des contraintes : D_{moyenne} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

5.7. Rate

Bilan de la littérature :

- position : elle est aisément visible, des rates accessoires ont été décrites ;
- objectif : éviter le risque d'immunosuppression chez l'enfant ;
- référence(s) atlas : [33] ;
- examen(s) complémentaire(s) : une prévention vaccinale anti-pneumococcique peut être discutée chez l'enfant ;
- architecture d'organe : en parallèle ;

- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse ;
- contraintes de dose : chez l'enfant, le principe d'une dose aussi faible que possible doit être respecté ;
 - caractéristiques des contraintes : le risque est théorique, les contraintes ne sont pas définies,
 - dose en fractionnement classique : aucune donnée,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

5.8. Reins

Bilan de la littérature :

- position : le hile rénal est exclu de la structure rénale. Chacun des reins doit être délimité indépendamment de l'autre, cependant, la sommation des volumes peut être utile pour l'analyse des contraintes de doses. Il est possible de délimiter un volume prévisionnel des organes à risque autour des reins, avec une marge de 1 cm dans les axes craniocaudal et antéropostérieur, 5 mm latéralement et 0 mm médialement ;
- objectif : limiter le risque d'insuffisance rénale ;
- référence(s) atlas : [33] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un bilan rénal sanguin de référence avant irradiation peut être proposé ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre parenchymateuse. L'injection de produit de contraste aide à la délimitation ;
- contraintes de dose : elles sont différentes pour les enfants et les adultes :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} , V_x , $D_{moyenne}$,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

5.9. Tronc biliaire commun

Bilan de la littérature :

- position : il mesure 8 à 10 cm de long de la vésicule biliaire au tronc biliaire hépatique commun. À partir du et dans le foie, le tronc mesure 4 cm de long ;
- objectif : limiter le risque de sténose biliaire (risque principalement théorique) ;
- référence(s) atlas : [33] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucune donnée ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre hépatique avec injection ;
- contraintes de dose : il n'y a pas de dose limite établie pour cet organe, cependant, il s'avère pertinent d'éviter les points chauds [33] :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : aucune donnée,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

6. Pelvis et organes génitaux

Le RTOG a proposé des atlas pour les anatomies masculine et féminine [35,36].

6.1. Bulbe pénien

Bilan de la littérature :

- position : l'irradiation du bulbe pénien pourrait être en cause dans l'apparition de troubles érectiles après la radiothérapie. Il s'agit de la portion proximale du pénis située pour certains, juste sous la portion caudale de la prostate, pour d'autres 1 à 1,5 cm sous la limite caudale de la prostate [48,49] ;
- objectif : limiter le risque de trouble érectile ;
- référence(s) atlas : [35,48,49] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : considéré comme organe d'architecture parallèle avec des contraintes en dose-volume ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en coupes fines de 1 à 2,5 mm en fenêtre tissus mous. Une IRM en séquence T2 facilite la délimitation [49] ;
- contraintes de dose : [35] ;
 - caractéristiques des contraintes : V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

6.2. Organes génitaux externes

Bilan de la littérature :

- position : chez l'homme, le volume doit inclure le pénis, le scrotum, la peau et la graisse en regard du pubis. Il est recommandé de veiller au positionnement du pénis et du scrotum en dehors des faisceaux d'irradiation. Chez la femme, ce volume inclut le clitoris, les grandes et petites lèvres, la peau et la graisse en regard du pubis ;
- objectif : limiter les complications muqueuses aiguës, les troubles trophiques tardifs (synéchies, sténoses, etc.) [50] ;
- référence(s) atlas : [51] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes axiales scanographiques en fenêtre tissus mous ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

6.3. Ovaires/annexes

Bilan de la littérature :

- position : les ovaires se trouvent à l'extrémité des trompes mais sont peu visibles sur la scanographie ;
- objectif : limiter le risque de stérilité et de ménopause précoce ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- référence(s) atlas : [34,36] ;
- examen(s) complémentaire(s) : le risque sur la fertilité doit amener à proposer une technique de préservation. Le risque de ménopause précoce peut conduire à proposer un déplacement ovarien ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques axiales en fenêtre tissus mous. L'aide d'une IRM est souhaitable. Une échographie avec projection sur la peau des ovaires (dessinée/marquée avec un repère métallique) peut être utile ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : $D_{moyenne}$, D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),

- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

6.4. Plexus lombosacré

Bilan de la littérature :

- position : du fait de la généralisation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité pour traiter les tumeurs du pelvis, la délimitation des plexus lombosacrés trouve toute son importance. En effet, il est nécessaire d'éviter le *dose dumping* qui consiste à délivrer une dose plus importante qu'attendue dans un volume par le simple fait qu'il n'a pas été délimité et, donc, ne peut pas faire l'objet de contrainte de dose ;
- objectif : limiter le risque de neuropathies sacrées ;
- référence(s) atlas : [52] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes axiales scanographiques en fenêtres abdominale et osseuse afin d'être aidé par des repères osseux ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : $D_{moyenne}$, D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

6.5. Prostate

Il n'est pas habituellement considéré comme un organe critique. Les vésicules séminales ne sont pas habituellement considérés comme des organes critiques.

6.6. Rectum

Bilan de la littérature :

- position : il débute à la jonction rectosigmoïde et se termine à la jonction anorectale. Le rectum et le canal anal sont le plus souvent délimités sous une même délimitation, étendue jusqu'à la marge anale, intitulée « rectum » et les contraintes publiées l'ont été avec cette convention ;
- objectif : limiter le risque rectite radique ;
- référence(s) atlas : [34–36] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : architecture en série s'il est intégré de façon circonferentielle dans le volume irradié, en parallèle s'il est partiellement intégré. La paroi rectale délimitée a une épaisseur d'environ 5 mm [34]. La variation des histogrammes dose–volume dépend du type de délimitation effectué, rectum en totalité, paroi ou surface [53] ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes axiales scanographiques en fenêtre tissus mous ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} , V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

6.7. Canal anal

Bilan de la littérature :

- position : il débute à la jonction anorectale, soit au niveau du plan des releveurs, soit au niveau de l'angulation entre le rectum et le

canal anal vers le bas et l'arrière, et se termine à la marge anale sur laquelle un repère radio-opaque peut être placé lors de la scanographie pour la dosimétrie. La ligne pectinée est à mi-canal. Il mesure 3 à 4 cm de hauteur ;

- architecture d'organe : en série s'il est intégré de façon circonferentielle dans le volume irradié ou en parallèle s'il est partiellement intégré, d'où les limites de dose en termes de volume ;
- objectif : limiter le risque de sténose et d'ulcère du canal anal, et le risque d'incontinence sphinctérienne ;
- référence(s) atlas : [34–36] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes axiales scanographiques en fenêtre tissus mous. La mise en place d'un repère métallique au niveau de la marge anale peut être utile ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : $D_{moyenne}$,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

6.8. Testicules

Bilan de la littérature :

- position : il faudra faire varier le contraste pour obtenir une bonne visualisation. Leur immobilisation doit être envisagée s'ils doivent être protégés ;
- objectif : limiter le risque d'oligo- ou azoospermie ;
- référence(s) atlas : [35] ;
- examen(s) complémentaire(s) : proposer éventuellement une conservation de sperme ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques axiales en fenêtre tissus mous ;
- contraintes de dose : les protections testiculaires plombées n'ont pas démontré leur utilité et ne sont pas recommandées. Il est préférable de veiller au positionnement des testicules en dehors des faisceaux d'irradiation :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} , $D_{moyenne}$,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

6.9. Utérus

Bilan de la littérature :

- position : la délimitation inclut le col et le corps utérin sans différenciation ;
- objectif : chez la jeune fille et la femme jeune, sa protection préserve la nidation et donc la fertilité [54,55] ;
- référence(s) atlas : [34,36] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques axiales en fenêtre tissus mous. Un article montre coupe à coupe la délimitation [34] ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x , $D_{moyenne}$,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

6.10. Vessie

Bilan de la littérature :

- position : les délimitations et la forme dépendent de la réplétion. L'épaisseur est fixée par convention à 7 mm. Par principe, il est demandé au patient soit de vider sa vessie juste avant la séance si celle-ci doit être vide, soit de la vider 1 heure avant la séance et boire une quantité d'eau identique avant toutes les séances, y compris avant la scanographie pour la dosimétrie. Lors de l'injection de produit de contraste, le remplissage de la vessie avec le produit d'injection facilite l'identification de la vessie, notamment en cas d'empreinte prostatique ;
- objectif : limiter le risque de cystite radique ;
- référence(s) atlas : [34–36] ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes axiales scanographiques en fenêtre tissus mous ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{\max} , V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

7. Structures générales

7.1. Moelle/canal rachidien (volume prévisionnel des organes à risque) cône terminal

Bilan de la littérature :

- position : la moelle peut être délimitée à partir du trou occipital. La limite inférieure est à hauteur L2 ; au-delà s'étend le cône terminal. Les trous foraminaux ne sont pas inclus. La moelle est visible selon la fenêtre utilisée [22]. Le canal rachidien se poursuit jusqu'à S2 ;
- dans les irradiations en conditions stéréotaxiques, afin de pouvoir calculer certaines contraintes de dose de type V_x , la moelle et le canal rachidien sont habituellement délimités 6 mm de part et d'autre du volume cible prévisionnel ;
- objectif : éviter le risque myélite radique ;
- référence(s) atlas : [5,14] ;
- architecture d'organe : en série ;
- examen complémentaire : aucun ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes scanographiques de 1 à 3 mm en fenêtre cerveau. Une scanographie avec injection intrarachidienne de produit de contraste pour mieux voir la moelle peut être pertinente dans les cas d'irradiation à dose supérieure à 45 Gy nécessaire et présence de matériel d'ostéosynthèse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x , D_{\max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

7.2. Peau–cheveux–poils

Bilan de la littérature :

- position : l'épiderme est la couche superficielle de la peau dont la surface est formée de cellules kératinisées qui desquament. L'épiderme désigne le tissu de nature épithéliale qui recouvre le derme, conjonctive recouvrant l'hypoderme, tissu profond de la

peau. L'atteinte de ces structures entraîne un risque de complications précoces et tardives. Les cheveux et poils ont leurs racines intégrées dans la structure hypodermique. L'ensemble peut être inclus dans une délimitation de 5 mm en profondeur de la surface de la peau ;

- objectif : limiter le risque de fibrose et d'alopécie définitive et de perte définitive des poils ;
- référence(s) atlas : aucune ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre parenchymateuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x , D_{moyenne} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

7.3. Articulations, cartilages, tendons (cf. aussi articulation temporomandibulaire)

Bilan de la littérature :

- position : les articulations et les ligaments sont faits principalement de tissus peu vascularisés et pauvres en oxygène. Leur tolérance à l'irradiation semble relativement importante. Cependant, la radiobiologie de ces tissus est mal connue [56] ;
- objectif : limiter le risque de limitations articulaires ;
- référence(s) atlas : aucune ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie en fenêtre parenchymateuse et osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : non connues,
 - dose en fractionnement classique : aucune donnée,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

7.4. Articulations temporomandibulaires

Bilan de la littérature :

- position : portion supérieure des branches montantes des mandibules articulée avec les os temporaux. L'altération d'une seule structure peut entraîner la complication ;
- objectif : limiter le risque de trismus ;
- référence(s) atlas : [5] ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle (les zones de pression seraient plus sensibles) ;
- imagerie de délimitation recommandée : scanographie de planification en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_x , D_{\max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

7.5. Mandibule et maxillaire

Bilan de la littérature :

- position : la délimitation de la mandibule doit exclure les articulations temporomandibulaires. L'intérêt de connaître la dose est de réduire le risque de radionécrose en cas d'extraction ou

d'implants après la radiothérapie. La délinéation exclut la couronne des dents ;

- objectif : limiter le risque de radionécrose et favoriser les possibilités de soins dentaires dans l'avenir du patient ;
- référence(s) atlas : [5] ;
- examen(s) complémentaire(s) : un examen dentaire préradiothérapie est nécessaire ;
- architecture d'organe : en série ;
- imagerie de délinéation recommandée : scanographie de planification en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose : les contraintes pour le maxillaire doivent être déduites de celles de la mandibule :
 - caractéristiques des contraintes : D_{moyenne} , D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

7.6. Côtes

Bilan de la littérature :

- position : elles s'étendent en circonférence de la limite du corps vertébral (articulation costovertébrale) au bord latéral du sternum. Elles sont délinéées de 2 à 3 cm de part et d'autre du volume cible prévisionnel ;
- objectif : limiter le risque de fractures costales ;
- référence(s) atlas : aucun ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délinéation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x , D_{max} ,
 - dose en fractionnement classique : aucune donnée,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : [Tableau 4](#).

7.7. Moelle hématopoïétique (cf. aussi os iliaque/bassin)

Bilan de la littérature :

- position : la distribution de la moelle varie en fonction de l'âge des patients mais varie peu en fonction du sexe. Pour simplifier, chez l'adulte au-delà de 25–30 ans, 82,5 % du volume est représenté par 7 structures anatomiques : les côtes, les vertèbres thoraciques, les vertèbres lombaires, le bassin représentent chacun 15 % du volume, les parties supérieures des deux fémurs, le sacrum, le crâne 7,5 % chacun. Chez l'adulte jeune et l'enfant, la moelle hématopoïétique est plus distribuée vers les os longs périphériques [57,58] ;
- objectif : limiter le risque de leuconutropénie, d'anémie et de thrombopénie. Limiter le risque potentiel de tumeur hématopoïétique induite [59] ;
- référence(s) atlas : aucune ;
- examen(s) complémentaire(s) : une numération formule sanguine–plaquettes avant tout traitement et un contrôle en cours d'irradiation peuvent être pertinents ;
- imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : non connues,
 - dose en fractionnement classique : aucune donnée,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

7.8. Os iliaque/bassin

Bilan de la littérature :

- position : la délinéation est importante pour la préservation médullaire hématopoïétique dans les traitements du pelvis en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité du fait de la faible dose délivrée dans un grand volume, principalement dans les techniques rotationnelles. Normalement, le sacrum n'est pas inclus dans ce volume ;
- objectif : limiter le risque de leuconutropénie, d'anémie et de thrombopénie. Limiter le risque potentiel de tumeur hématopoïétique induite [59] ;
- référence(s) atlas : [51,60] ;
- examen(s) complémentaire(s) : une numération formule sanguine–plaquettes avant tout traitement et un contrôle en cours d'irradiation peuvent être pertinents ;
- imagerie de délinéation recommandée : coupes axiales scanographiques en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

7.9. Os longs

Bilan de la littérature :

- position : il s'agit des humérus, radius, cubitus (ulna), péroné (fibula), tibias, fémurs ;
- objectif : limiter le risque de fracture ;
- référence(s) atlas : aucune ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délinéation recommandée : coupes scanographiques en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : D_{max} , V_x ,
 - dose fractionnée classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

7.10. Rachis osseux

Bilan de la littérature :

- position : il est important de délimiter le rachis lors des irradiations pédiatriques. Les vertèbres sont délimitées une à une, en totalité (corps + apophyses), ou en bloc de part et d'autre du volume cible prévisionnel. Une séparation os et cartilage est souhaitable mais non obligatoire ;
- objectif : limiter les troubles de croissance osseuse et le risque de scoliose par croissance osseuse asymétrique ;
- référence(s) atlas : il n'y a pas d'article montrant la délinéation ;
- examen complémentaire : aucun ;
- architecture d'organe : en parallèle ;
- imagerie de délinéation recommandée : coupes scanographiques en fenêtres osseuses ;
- contraintes de dose : l'irradiation doit être homogène dans les vertèbres et les cartilages de conjugaison. Des troubles de croissance ont été décrits à partir d'une dose moyenne supérieure 15 Gy [61], d'autres auteurs estiment qu'une dose ne dépassant pas 12 Gy est souhaitable [62] :

- caractéristiques des contraintes : D_{\max} , D_{moyenne} ,
- dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

7.11. Têtes fémorales

Bilan de la littérature :

- position : la délimitation englobe toute la tête fémorale et le grand trochanter au-dessus de la limite inférieure du petit trochanter [\[51\]](#) ou la coupe passant par le bas des ischions [\[34\]](#) ;
- objectif : limiter le risque de fracture osseuse ;
- référence(s) atlas : [\[34–36,51\]](#) ;
- examen(s) complémentaire(s) : aucun ;
- imagerie de délimitation recommandée : coupes axiales scanographiques en fenêtre osseuse ;
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : V_x ,
 - dose en fractionnement classique : [Tableau 3](#),
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune.

8. Cas particuliers des greffons (rein, foie, cœur, poumon)

L'irradiation de patients ayant bénéficié antérieurement d'une transplantation d'organe est une situation rare. La majorité des transplants sont le rein, le foie, le cœur ou les poumons. La littérature sur cette question est quasiment inexistante. Les recommandations sont donc déduites d'une réflexion plus que de conclusions de séries rapportées.

L'indication d'un traitement par irradiation doit être posée de manière multidisciplinaire et avec précaution, visant à mettre en place une conduite qui va protéger au mieux l'organe greffé. Il n'a pas été démontré que ces organes greffés présentaient une radiosensibilité plus importante que ceux du patient, donc les doses délivrées doivent être le plus faibles possible, mais ne diffèrent pas des doses de tolérance habituelles pour cet organe.

Dans le cas d'irradiation d'un patient porteur d'un greffon, on peut distinguer trois situations différentes :

- l'irradiation du volume cible se fait à distance d'un greffon, qui sera considéré dans ce cas comme organe à risque non exposé ;
- l'irradiation du volume cible est à proximité d'un greffon-organe à risque qui doit être délimité pour évaluer la dose reçue ;
- le volume cible fait partie du greffon.

Dans ces deux dernières situations, l'application des contraintes d'organes à risque en situation d'irradiation classique est de mise. Le principe général de précaution « *as low as reasonably achievable* » (« ALARA ») doit être appliqué, afin d'éviter les effets déterministes et de réduire autant que possible le risque d'apparition des effets stochastiques comme les cancers radio-induits.

Dans ces situations, il est également nécessaire de limiter la dose au greffon autant que possible. Le choix de la technique d'irradiation et des moyens de contention doit être approprié. Dans le cas d'une irradiation mammaire gauche, par exemple, l'asservissement respiratoire (*gating*, « inspiration bloquée ») est hautement recommandé. Des techniques avancées comme la radiothérapie par protons avec *pencil beam* est une option recevable et classiquement utilisée dans certains pays. Dans le cadre d'un rein greffé, l'avis du chirurgien quant à un déplacement du greffon pourra être pris.

Dans le cas où le volume cible fait partie du greffon à risque, comme le foie ou le poumon en particulier, il faut, comme dans

le cas d'irradiation classique, vérifier la fonctionnalité de l'organe. Dans tous les cas, une technique d'irradiation optimisée doit être choisie.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bruzzaniti V, Abate A, Pedrini M, Benassi M, Strigari L. IsoBED: a tool for automatic calculation of biologically equivalent fractionation schedules in radiotherapy using IMRT with a simultaneous integrated boost (SIB) technique. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:52.
- [2] Voyant C, Julian D, Roustit R, Biffi K, Lantieri C. Biological effects and equivalent doses in radiotherapy: a software solution. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19:47–55.
- [3] Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose–volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S28–35.
- [4] Genovesi D, Perrotti F, Trignani M, Di Pilla A, Vinciguerra A, Augurio A, et al. Delineating brachial plexus, cochlea, pharyngeal constrictor muscles and optic chiasm in head and neck radiotherapy: a CT-based model atlas. *Radiol Med* 2014.
- [5] Sun Y, Yu XL, Luo W, Lee AW, Wee JT, Lee N, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;110:390–7.
- [6] Pacholke HD, Amdur RJ, Schmalfluss IM, Louis D, Mendenhall WM. Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. *Am J Clin Oncol* 2005;28:143–7.
- [7] Fleury B, Lapeyre M. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'oreille. *Cancer Radiother* 2010;14:284–9.
- [8] Gondi V, Mehta MP, Pugh S, Tome WA. Memory preservation with conformal avoidance of the hippocampus during whole-brain radiotherapy (WBRT) for patients with brain metastases: primary endpoint results of RTOG 0933. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1186 [Abstract].
- [9] Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tome WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e487–93.
- [10] Chera BS, Amdur RJ, Patel P, Mendenhall WM. A radiation oncologist's guide to contouring the hippocampus. *Am J Clin Oncol* 2009;32:20–2.
- [11] Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244–52.
- [12] Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:342–53.
- [13] Baxi S, Park E, Chong V, Chung HT. Temporal changes in IMRT contouring of organs at risk for nasopharyngeal carcinoma – the learning curve blues and a tool that could help. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8:131–40.
- [14] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1442–57.
- [15] Marchand V, Dendale R. Tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'oeil. *Cancer Radiother* 2010;14:277–83.
- [16] Bessell EM, Henk JM, Whitelocke RA, Wright JE. Ocular morbidity after radiotherapy of orbital and conjunctival lymphoma. *Eye (Lond)* 1987;1:90–6.
- [17] Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999;106:1571–7 [discussion 1577–8].
- [18] Christianen ME, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2011;101:394–402.
- [19] Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425–39.
- [20] van de Water TA, Bijl HP, Westerlaan HE, Langendijk JA. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia. *Radiother Oncol* 2009;93:545–52.
- [21] Zhang HB, Lu X, Huang SM, Wang L, Zhao C, Xia WX, et al. Superficial parotid lobe-sparing delineation approach: a better method of dose optimization to protect the parotid gland in intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Curr Oncol* 2013;20:e577–84.
- [22] Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362–7.
- [23] Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia:

- early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1289–98.
- [24] Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, El Baf F, Mandin AM, Girinsky T, et al. Dependence of coronary 3-dimensional dose maps on coronary topologies and beam set in breast radiation therapy: a study based on CT angiographies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:182–90.
- [25] Calais G, Asquier E, Louisot P. Volume tumoral macroscopique et volume-cible anatomoclinique en radiothérapie : tumeurs de l'œsophage. *Cancer Radiother* 2001;5:515–22.
- [26] Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, Lock M, D'Souza D. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009;91:282–7.
- [27] Mutter RW, Liu F, Abreu A, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. Dose-volume parameters predict for the development of chest wall pain after stereotactic body radiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1783–90.
- [28] Creach KM, El Naqa I, Bradley JD, Olsen JR, Parikh PJ, Drzymala RE, et al. Dosimetric predictors of chest wall pain after lung stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012;104:23–7.
- [29] Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:724–35.
- [30] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:672–82.
- [31] Ramella S, Trodella L, Mineo TC, Pompeo E, Stimato G, Gaudino D, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA–B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:110–5.
- [32] RTOG Breast cancer atlas for radiation therapy planning: consensus definitions. <http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=vzJfHpaBpE%3d&tabid=236>.
- [33] Jabbour SK, Hashem SA, Bosch W, Kim TK, Finkelstein SE, Anderson BM, et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a Radiation therapy oncology group consensus. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:82–9.
- [34] Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353–62.
- [35] RTOG, <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/MaleRTOGNormalPelvisAtlas.aspx>. 2012.
- [36] RTOG, <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/FemaleRTOGNormalPelvisAtlas.aspx>. 2012.
- [37] Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kang JK, Lee SY, Lee KN, et al. Predictor of severe gastrointestinal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e469–74.
- [38] Goodman KA, Regine WF, Dawson LA, Ben-Josef E, Haustermans K, Bosch WR, et al. Radiation therapy oncology group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:901–8.
- [39] Oberdiac P, Mineur L. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'estomac. *Cancer Radiother* 2010;14:336–9.
- [40] Dominello MM, Nalichowski A, Paximadis P, Kaufman I, McSpadden E, Joiner M, et al. Limitations of the bowel bag contouring technique in the definitive treatment of cervical cancer. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:e15–20.
- [41] Sanguineti G, Little M, Endres EJ, Sormani MP, Parker BC. Comparison of three strategies to delineate the bowel for whole pelvis IMRT of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2008;88:95–101.
- [42] Tho LM, Glegg M, Paterson J, Yap C, MacLeod A, McCabe M, et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:505–13.
- [43] Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:176–83.
- [44] Nuyttens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The position and volume of the small bowel during adjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1271–80.
- [45] Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:413–8.
- [46] Yaparpalvi R, Mehta KJ, Bernstein MB, Kabarriti R, Hong LX, Garg MK, et al. Contouring and constraining bowel on a full-bladder computed tomography scan may not reflect treatment bowel position and dose certainty in gynecologic external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:802–8.
- [47] de Vathaire F, El-Fayeh C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C, Winter D, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2012;13:1002–10.
- [48] Roach 3rd M, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S130–4.
- [49] Wallner KE, Merrick GS, Benson ML, Butler WM, Maki J, Tollenaar BG. Penile bulb imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:928–33.
- [50] Mirabeau-Beale K, Hong TS, Niemierko A, Ancukiewicz M, Blaszkowsky LS, Crowley EM, et al. Clinical and treatment factors associated with vaginal stenosis after definitive chemoradiation for anal canal cancer. *Pract Radiat Oncol* 2015;5:e113–8.
- [51] Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian gastrointestinal trials group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1455–62.
- [52] Yi SK, Mak W, Yang CC, Liu T, Cui J, Chen AM, et al. Development of a standardized method for contouring the lumbosacral plexus: a preliminary dosimetric analysis of this organ at risk among 15 patients treated with intensity-modulated radiotherapy for lower gastrointestinal cancers and the incidence of radiation-induced lumbosacral plexopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:376–82.
- [53] Guckenberger M, Meyer J, Baier K, Vordermark D, Flentje M. Distinct effects of rectum delineation methods in 3D-conformal vs IMRT treatment planning of prostate cancer. *Radiat Oncol* 2006;1:34.
- [54] de Menezes E, Tuck SM. Pelvic radiotherapy damage to the endometrium causing morbid adherence of placenta. A new risk factor? *J Obstet Gynaecol* 2007;27:526–7.
- [55] Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014;4:82968.
- [56] Saintigny Y, Cruet-Hennequart S, Hamdi DH, Chevalier F, Lefaix JL. Impact of therapeutic irradiation on healthy articular cartilage. *Radiat Res* 2015;183:135–46.
- [57] Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Linden O, Flux G, Committee ED. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238–50.
- [58] Pichardo JC, Trindade AA, Brindle JM, Bolch WE. Method for estimating skeletal spongiosa volume and active marrow mass in the adult male and adult female. *J Nucl Med* 2007;48:1880–8.
- [59] Veres C, Allodji RS, Llanas D, Vu Bezin J, Chavaudra J, Mege JP, et al. Retrospective reconstructions of active bone marrow dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1216–24.
- [60] Mell LK, Tiryaki H, Ahn KH, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1504–10.
- [61] Hogeboom CJ, Grosser SC, Guthrie KA, Thomas PR, D'Angio GJ, Breslow NE. Stature loss following treatment for Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:295–304.
- [62] Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1239–46.
- [63] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–22.
- [64] Seleik U, Cheung R, Lii M, Allen P, Steadham RE, Vantreesse Jr TR, et al. Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structures: a lack of correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1039–46.
- [65] Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1351–6.
- [66] RTOG 0415. Protocol Information. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0415>.
- [67] Mavroidis P, Al-Abany M, Helgason AR, Agren Cronqvist AK, Wersall P, Lind H, et al. Dose-response relations for anal sphincter regarding fecal leakage and blood or phlegm in stools after radiotherapy for prostate cancer. *Radiobiological study of 65 consecutive patients. Strahlenther Onkol* 2005;181:293–306.
- [68] Lawrence YR, Li XA, El Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S20–7.
- [69] Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, Niemierko A, Wong WM, Tarbell NJ, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:879–87.
- [70] Martel MK, Sandler HM, Cornblath WT, Marsh LH, Hazuka MB, Roa WH, et al. Dose-volume complication analysis for visual pathway structures of patients with advanced paranasal sinus tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:273–84.
- [71] Daly ME, Chen AM, Bucci MK, El-Sayed I, Xia P, Kaplan MJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:151–7.
- [72] Maingon P, Mammari V, Peignaux K, Truc G, Barillot I. Les contraintes aux organes à risque en radiothérapie par modulation d'intensité des cancers ORL. *Cancer Radiother* 2004;8:234.
- [73] Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shriever DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:779–88.
- [74] Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S50–7.
- [75] Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.

- [77] Rudra S, Al-Hallaq HA, Feng C, Chmura SJ, Hasan Y. Effect of RTOG breast/chest wall guidelines on dose–volume histogram parameters. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:4547.
- [78] Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009;92:164–75.
- [79] Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose–painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:27–33.
- [80] Huang J, Robertson JM, Ye H, Margolis J, Nadeau L, Yan D. Dose-volume analysis of predictors for gastrointestinal toxicity after concurrent full-dose gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1120–5.
- [81] Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S94–100.
- [82] Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, Zhu J, Zhao JD, Lu HJ, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:426–34.
- [83] Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS. Partial irradiation of the liver. *Semin Radiat Oncol* 2001;11:240–6.
- [84] De Bari B, Pointreau Y, Rio E, Mirabel X, Mornex F. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: le foie. *Cancer Radiother* 2010;14:344–9.
- [85] Strigari L, Benassi M, Arcangeli G, Bruzzaniti V, Giovino G, Marucci L. A novel dose constraint to reduce xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:269–76.
- [86] Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:577–87.
- [87] Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S58–63.
- [88] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810–6.
- [89] Haberer S, Assouline A, Mazeron JJ. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse. *Cancer Radiother* 2010;14:263–8.
- [90] Roeske JC, Bonta D, Mell LK, Lujan AE, Mundt AJ. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol* 2003;69:201–7.
- [91] Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I, Sinha R. Small bowel dose parameters predicting grade ≥ 3 acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: an independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1225–31.
- [92] Dornfeld K, Simmons JR, Karnell L, Karnell M, Funk G, Yao M, et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet- and speech-related quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:750–7.
- [93] Debelleix C, Pointreau Y, Lafond C, Denis F, Calais G, Bourhis JH. Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : larynx et pharynx. *Cancer Radiother* 2010;14:301–6.
- [94] Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ, Brack C, Fiorino C, Sormani MP, et al. Dosimetric predictors of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:741–9.
- [95] Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, et al. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S64–9.
- [96] Vlacich G, Spratt DE, Diaz R, Phillips JG, Crass J, Li CI, et al. Dose to the inferior pharyngeal constrictor predicts prolonged gastrostomy tube dependence with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemotherapy for locally-advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014;110:435–40.
- [97] Jiang GL, Tucker SL, Guttenberger R, Peters LJ, Morrison WH, Garden AS, et al. Radiation-induced injury to the visual pathway. *Radiother Oncol* 1994;30:17–25.
- [98] Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2008;15:95–100.
- [99] Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:765–73.
- [100] Henk JM, Whitelocke RA, Warrington AP, Bessell EM. Radiation dose to the lens and cataract formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:815–20.
- [101] Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, Sheehan K, Buckner CD, Sanders JE, et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:957–64.
- [102] Petersen IA, Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:259–64.
- [103] Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, Fujii M, Kawata T, Kawaguchi O, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:599–605.
- [104] Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo JI, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:995–1002.
- [105] Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337–41.
- [106] Wei X, Liu HH, Tucker SL, Liao Z, Hu C, Mohan R, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:100–7.
- [107] Chapet O, Kong FM, Lee JS, Hayman JA, Ten Haken RK. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:176–81.
- [108] Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, Jamieson TA, Light KL, Antoine PA, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:97–103.
- [109] RTOG 0529. Protocol Information. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0529>.
- [110] Mutyal S. Dose constraints recommendations and a predictive nomogram of incidence of hematological toxicity in anal cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:S298–9.
- [111] Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:572–80.
- [112] Herrmann T. [Radiation reactions in the gonads: importance in patient counseling]. *Strahlenther Onkol* 1997;173:493–501.
- [113] Yanagi T, Kamada T, Tsuji H, Imai R, Serizawa I, Tsujii H. Dose–volume histogram and dose–surface histogram analysis for skin reactions to carbon ion radiotherapy for bone and soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2010;95:60–5.
- [114] Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1207–19.
- [115] Badin S, Iqbal A, Sikder M, Chang VT. Persistent pain in anal cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2008;2:79–83.
- [116] Frykholm GJ, Sintorn K, Montelius A, Jung B, Pahlman L, Glimelius B. Acute lumbosacral plexopathy during and after preoperative radiotherapy of rectal adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 1996;38:121–30.
- [117] Teh AY, Park EJ, Shen L, Chung HT. Three-dimensional volumetric analysis of irradiated lung with adjuvant breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1309–15.
- [118] Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323–9.
- [119] Marks LB. Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:313–6.
- [120] Song CH, Pyo H, Moon SH, Kim TH, Kim DW, Cho KH. Treatment-related pneumonitis and acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:651–8.
- [121] Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu CS, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1399–407.
- [122] Kim HJ, Jang WI, Kim TJ, Kim JH, Kim SW, Moon SH, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity and related risk factors in breast cancer. *J Breast Cancer* 2009;12:67–72.
- [123] Vaarkamp J, Adams EJ, Warrington AP, Dearnaley DP. A comparison of forward and inverse planned conformal, multisegment and intensity modulated radiotherapy for the treatment of prostate and pelvic nodes. *Radiother Oncol* 2004;73:65–72.
- [124] Pederson AW, Fricano J, Correa D, Pelizzari CA, Liauw SL. Late toxicity after intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: an exploration of dose–volume histogram parameters to limit genitourinary and gastrointestinal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:235–41.
- [125] Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:932–8.
- [126] Greco C, Mazzetta C, Cattani F, Tosi G, Castiglioni S, Fodor A, et al. Finding dose–volume constraints to reduce late rectal toxicity following 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003;69:215–22.
- [127] Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, et al. Late rectal toxicity: dose–volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1314–21.

- [128] Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Menegotti L, et al. Rectal dose–volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:953–62.
- [129] Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70–78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose–volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:83–92.
- [130] Sohn M, Yan D, Liang J, Meldolesi E, Vargas C, Alber M. Incidence of late rectal bleeding in high-dose conformal radiotherapy of prostate cancer using equivalent uniform dose-based and dose-volume-based normal tissue complication probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1066–73.
- [131] Nguyen PL, Chen RC, Hoffman KE, Trofimov A, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Rectal dose–volume histogram parameters are associated with long-term patient-reported gastrointestinal quality of life after conventional and high-dose radiation for prostate cancer: a subgroup analysis of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1081–5.
- [132] Diavolitis VM, Rademaker A, Boyle J, Kang Z, Kiel K, Mulcahy M, et al. Change in creatinine clearance over time following upper abdominal irradiation: a dose–volume histogram multivariate analysis. *Am J Clin Oncol* 2011;34:53–7.
- [133] Wong Hee Kam S, Huguet F. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le rein. *Cancer Radiother* 2010;14:340–3.
- [134] Dewit L, Verheij M, Valdes Olmos RA, Arisz L. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high-dose irradiation of the human kidney. *Eur J Cancer* 1993;29A:2239–43.
- [135] Jansen EP, Boot H, Saunders MP, Crosby TD, Dubbelman R, Bartelink H, et al. Phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424–8.
- [136] Berges O, Belkacémi Y, Giraud P. Dose de tolérance des tissus sains : la thyroïde. *Cancer Radiother* 2010;14:307–11.
- [137] Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efid J, et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:967.
- [138] Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, Nihei K, Arahira S, Onozawa M, et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:758–62.
- [139] Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the centre de protonthérapie d'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:392–8.
- [140] Lee TF, Fang FM, Chao PJ, Su TJ, Wang LK, Leung SW. Dosimetric comparisons of helical tomotherapy and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2008;89:89–96.
- [141] Park JH, Kim YS, Park J, Ahn H, Kim CS, Kim M, et al. Incidence and dose–volume analysis of acute bladder toxicity following pelvic radiotherapy. *Tumori* 2014;100:195–200.
- [142] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37:4078–101.
- [143] Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:996–1001.
- [144] Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2014;117:295–301.
- [145] Inoue HK, Seto K, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res* 2013;54:727–35.
- [146] Inoue HK, Sato K, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Five-fraction CyberKnife radiotherapy for large brain metastases in critical areas: impact on the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalent of 14 Gy (V14) to avoid radiation necrosis. *J Radiat Res* 2014;55:334–42.
- [147] Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander 3rd E, Kooy HM, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:215–21.
- [148] Huang WY, Jen YM, Lee MS, Chang LP, Chen CM, Ko KH, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:355–61.
- [149] RTOG 0915. Protocol Information. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0915>.
- [150] Aussili Cefaro G, Genovesi D, Perez CA. Radiation dose constraints for organs at risk: modeling and importance of organs delineation in radiation therapy. In: Delineation organs at risk in radiation therapy. Springer Verlag Italia eds; 2013. p. 49–73.
- [151] Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, Stieber VW, Raben D, Timmerman RD, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol* 2006;45:848–55.
- [152] Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1371–8.
- [153] Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, Robinson CG, Reddy CA, Videtic GM. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:974–80.
- [154] Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2011;12.
- [155] Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006;45:831–7.
- [156] Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S36–41.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 7

Prévention des cancers radio-induits

Prevention of radio-induced cancers



J.-M. Cosset^{a,*}, C. Chargari^{b,c}, C. Demoor^{d,e}, P. Giraud^f, S. Helfre^a, F. Mornex^g, A. Mazal^a

^a Département d'oncologie/radiothérapie, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

^b Service de curiethérapie, institut Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

^c Institut de recherche biomédicale des armées, 91223 Brétigny-sur-Orge, France

^d Département de radiothérapie, institut de cancérologie de l'Ouest, boulevard J.-Monod, 44800 Saint-Herblain, Nantes, France

^e Unité Inserm 1018, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^f Hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris-Descartes, Paris-Cité Sorbonne, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^g Département d'oncologie radiothérapie, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, Lyon, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer radio-induit
Cancer secondaire
Âge
Dose
Champ
IGRT

R É S U M É

L'article traite de la prévention des seuls cancers liés directement à une irradiation thérapeutique qui sont à distinguer des « cancers secondaires ». La prise en compte du risque de cancers radio-induits après irradiation thérapeutique, même s'il s'agit d'événements heureusement rares, est devenue incontournable aujourd'hui. Avec une revue de la littérature, sont détaillés les différents paramètres en cause. L'âge du patient irradié est l'un des paramètres principaux. L'impact de la dose est également discuté en fonction du modèle utilisé, et d'après les données cliniques. Les autres paramètres définissant un traitement de radiothérapie sont discutés les uns après les autres : l'importance du volume irradié, avec l'exemple de la maladie de Hodgkin, le type de rayonnement et la participation des neutrons secondaires, l'étalement et le fractionnement. L'ensemble de ces paramètres étant à discuter en fonction de chaque organe dont la sensibilité diffère. L'article conclut par une liste de recommandations pour limiter le risque de cancers secondaires. Même avec l'avènement de la radiothérapie conformationnelle, de la modulation d'intensité, de l'arcthérapie volumétrique modulée, et le développement de machines spécifiques pour la stéréotaxie extracranienne, le radiothérapeute doit considérer ce risque et utiliser de façon raisonnable et justifiée l'imagerie de contrôle. Même s'ils ne constituent qu'un faible pourcentage des cancers survenant secondairement après une première tumeur maligne, les cancers radio-induits ne peuvent ni ne doivent être occultés ou ignorés et justifient un suivi régulier sur le long terme, précisément adapté aux paramètres précédemment décrits.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

A B S T R A C T

The article deals with the prevention of cancers only directly related to therapeutic radiation which are distinguished from "secondary cancer". The consideration of the risk of radiation-induced cancers after radiation therapy, although it is fortunately rare events, has become indispensable today. With a review of the literature, are detailed the various involved parameters. The age of the irradiated patient is one of the main parameters. The impact of the dose is also discussed based on the model used, and based on clinical data. Other parameters defining a radiation treatment are discussed one after the other: field with the example of Hodgkin's disease, the type of radiation and the participation of secondary neutrons, spreading and splitting. All these parameters are discussed according to each organ whose sensitivity is different. The article concludes with a list of recommendations to reduce the risk of radio-induced cancers. Even with the advent of conformal radiotherapy, intensity modulation, the modulated volume arctherapy, and the development of specific machinery for the extra-cranial stereotactic, the radiation

Keywords:

Radio-induced cancer
Secondary cancer
Age
Dose
Field
IGRT

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeanmarc.cosset@gmail.com (J.-M. Cosset).

therapist must consider this risk and use of reasonable and justified control imaging. Although they constitute a small percentage of cancers that occur secondarily after a first malignant tumor, radiation-induced cancers, can not and must not be concealed or ignored and justify regular monitoring over the long term, precisely adapted on the described parameters.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Les cancers radio-induits sont connus depuis l'aube de la radiothérapie, mais ce n'est que vers la fin du xx^e siècle que les oncologues radiothérapeutes ont pris conscience que, dans certains cas et certaines conditions, ils devaient prendre en compte ce risque après une irradiation thérapeutique.

Ces cancers radio-induits ne représentent qu'un faible pourcentage (moins de 10 %) des cancers survenant secondairement après une radiothérapie ; la grande majorité de ces « seconds cancers » est liée à la génétique ou au mode de vie. Mais cette rareté ne doit en aucune façon les faire ignorer ou occulter.

À ce jour, les principaux paramètres responsables de ces cancers radio-induits après radiothérapie sont bien connus ; on citera principalement l'âge du (ou de la) patient(e), la dose délivrée, l'étendue de l'irradiation et le type de rayonnement. Les données cliniques et épidémiologiques actuellement disponibles permettent d'établir des recommandations de base :

tenir compte de l'âge : le risque de cancer radio-induit est élevé chez l'enfant, il diminue progressivement avec l'âge pour devenir quasi nul chez la personne très âgée ;

réduire dans la mesure du raisonnablement possible l'étendue de l'irradiation ;

adapter la technique d'irradiation pour réduire la « dose intégrale » (qui prend en compte les faibles doses reçues à distance du volume cible) ;

utiliser de façon raisonnable et justifiée l'imagerie de contrôle ;
s'adapter aux organes, dont certains, comme la thyroïde et la glande mammaire des sujets jeunes, sont particulièrement sensibles à la radiocarcinogénèse.

Le respect de ces recommandations a déjà permis, comme cela a été le cas pour la maladie de Hodgkin, de faire diminuer de façon significative le risque de cancers radio-induits après radiothérapie.

1. Introduction

Le titre de ce chapitre indique, volontairement, qu'il ne sera traité ici que de la prévention des seuls cancers liés directement à une irradiation thérapeutique. Ces cancers radio-induits sont à distinguer des « cancers secondaires » ou « seconds cancers », dont on verra, dans le paragraphe suivant, qu'ils n'ont, pour la majorité d'entre eux, rien à voir avec la radiothérapie.

Pour ce qui est des cancers radio-induits, un bref rappel historique s'impose.

Dès le début du xx^e siècle, les « rayons de Roentgen » ou « les rayons du radium », comme on les appelait à l'époque, ont été mis en cause dans la survenue de cancers. Il est couramment admis que l'un des premiers cas signalés de cancer radio-induit est celui d'un technicien qui testait ses tubes à rayons X sur la peau du dos de sa main, avec la survenue rapide d'un carcinome (probablement spinocellulaire) à ce niveau.

Par la suite, la triste histoire des « Radium Girls », contaminées par la peinture au radium qu'elles appliquaient consciencieusement sur les cadrans de montres ou de réveils, est venue confirmer le risque carcinogène des radiations ionisantes. En parallèle, les pionniers de la radiologie et de la radiothérapie (à cette époque, souvent les mêmes) ont payé un lourd tribut, essentiellement en termes de leucémies et de cancers cutanés : on en veut pour preuve le

« Monument aux martyrs des rayons X et du radium », élevé à Hambourg par la Société Roentgen en 1936 : à cette date, on y a gravé 169 noms, en provenance de 15 pays. En 1959, on a dû porter le nombre total de ces « martyrs » à 360. Rappelons également que jusqu'aux années 1940–1950, le risque de décéder de leucémie était dix fois plus élevé chez les radiologues que chez les autres médecins.

Le rôle carcinogène des rayonnements ionisants était donc connu, et ce dès le début du xx^e siècle. À la fin de la Seconde Guerre mondiale, les deux explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, avec leurs conséquences dramatiques à long et même très long termes, ont achevé de démontrer, s'il en était encore besoin, le risque carcinogène des rayonnements ionisants.

Pourtant, durant de longues années, les cancers radio-induits ont été bien loin de constituer une priorité pour les oncologues radiothérapeutes. Pour parler franc, ils ne faisaient même pas partie des préoccupations majeures de ces derniers jusqu'aux années 1960–1970.

Il faut dire qu'à l'époque, les oncologues radiothérapeutes étaient déjà satisfaits de pouvoir parfois guérir leurs patients, et ils ne s'inquiétaient qu'assez peu de ce qui pouvait survenir à (très) long terme. C'était la période où l'on considérait que si le patient survivait 5 années, il était supposé définitivement guéri de son cancer. En conséquence, on considérait généralement qu'il n'était plus nécessaire de le surveiller plus avant. On sait maintenant qu'il faut de longues années (et la plupart du temps beaucoup plus de 5 ans) avant de voir apparaître un cancer radio-induit.

Il faut reconnaître à quelques collègues visionnaires, au premier rang desquels il faut citer, en France, Maurice Tubiana d'avoir soulevé dès les années 1960–1970 la question du risque de cancers directement liés à la radiothérapie. Ce n'est pas un hasard si l'un des meilleurs « modèles » pour ces cancers radio-induits a été la maladie de Hodgkin : Maurice Tubiana avait rapidement disposé de larges cohortes de patients, guéris grâce à la technique des « grands champs », et avec des suivis de largement plus de 5 ans, en particulier dans le cadre des essais européens de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Il a ainsi pu, avec ses élèves, publier, parmi les premiers, l'augmentation du risque de cancers chez ces patients, et montrer d'emblée l'importance de deux paramètres majeurs sur lesquels nous reviendrons longuement : l'âge du malade au moment du traitement et l'étendue de l'irradiation [1].

Depuis, la prise en compte du risque de cancers radio-induits après irradiation thérapeutique, même s'il s'agit d'évènements heureusement rares, est devenue incontournable.

2. Cancers radio-induits et seconds cancers

Il est particulièrement important de faire la part entre, d'une part, les cancers radio-induits, conséquence directe de la radiothérapie et, d'autre part, les « seconds cancers », ou cancers secondaires, survenant après la radiothérapie et liés ou non à cette irradiation.

Il convient en effet d'éviter deux écueils diamétralement opposés :

- considérer que les cancers radio-induits ne constituent qu'une part infime – donc négligeable – des cancers survenant

secondairement chez les patients irradiés, et en conséquence ignorer purement et simplement toutes mesures visant à réduire ce risque ;

- considérer que tout cancer survenant après une radiothérapie est potentiellement lié à celle-ci, avec cette fois-ci, le risque de voir certains patients se détourner d'emblée d'un traitement susceptible de leur sauver la vie, par peur d'un possible cancer ultérieur lié aux « rayons ».

Quelques réflexions préliminaires de bon sens s'imposent. Tout d'abord, et malheureusement, le fait d'avoir été atteint d'un premier cancer ne protège pas ou ne « vaccine » pas contre un second. Ensuite, les mêmes causes produisant les mêmes effets, la persistance de certains comportements peut à l'évidence augmenter le risque d'un second cancer chez un patient cancéreux par rapport à la population générale. Pour prendre un exemple caricatural, il ne viendrait à l'idée de personne de considérer comme « radio-induit » un second cancer de la sphère ORL survenant 2 ou 3 ans après un premier cancer ORL, œsophagien ou pulmonaire, chez un patient ayant poursuivi manifestement une intoxication alcoolotabagique. . . On connaît par ailleurs de mieux en mieux le rôle de la génétique : sans même se trouver dans des groupes de patients à haut risque (comme ceux des mutations des gènes *BRCA* [*breast cancer*] 1 et 2 pour les cancers mammaires) ou à très haut risque de cancers multiples (syndrome de Li-Fraumeni), il paraît probable que du seul fait de son patrimoine génétique, un (ou une) patient(e) ayant été atteint(e) d'un premier cancer se trouve davantage « à risque » de voir se développer un second que la population générale. Ainsi, par exemple, une étude publiée en 2011 a montré un excès du risque relatif de seconds cancers chez des patientes préménopausées ayant été atteintes d'un cancer du sein, et cela même si elles n'ont reçu ni radiothérapie ni traitement systémique adjuvant [2].

Plusieurs études récentes permettent de se faire une meilleure idée de l'impact réel des cancers radio-induits parmi le groupe des « seconds cancers ». Ainsi, en 2007, Suit et al. ont analysé 11 cohortes de patients cancéreux et estimé que dans cette série, le risque relatif (RR) d'être atteint d'un second cancer était de 1,31 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,15–1,49) quand ils comparaient ces patients à la population générale [3]. Mais quand Suit et al. se sont concentrés sur les patients non irradiés, ils ont trouvé aussi un risque relatif augmenté, 1,12, par rapport à la population générale : cela est très probablement lié, comme on vient de le voir, à des facteurs exogènes et/ou génétiques. Afin de tenter de mieux évaluer le risque lié à l'irradiation, Suit et al. ont alors comparé les patients irradiés avec ceux pris en charge pour un cancer identique, mais n'ayant pas reçu de radiothérapie, dans ce cas, le risque relatif n'était plus que de 1,08 (intervalle de confiance à 95 % : 1,00–1,17), avec, comme on peut le voir, un intervalle de confiance à 95 % recoupant la valeur 1 [3].

L'une des autres grandes études disponibles en la matière a été publiée en 2011 par Berrington de Gonzalez [4]. Elle a porté sur 647 672 patients cancéreux avec un suivi moyen de 12 ans. Parmi eux, 60 271 (9 %) ont vu se développer un second cancer solide. Mais les auteurs ont évalué que seule une faible part de ces seconds cancers (8 %) pourrait être liée à la radiothérapie. Ils ont calculé que chez les patients irradiés, cinq cancers pouvaient survenir en excès à 15 ans pour 1000 patients irradiés. Ils ont conclu « qu'une relativement faible proportion des seconds cancers était liée à la radiothérapie, suggérant que la majorité de ces cancers secondaires était liée au mode de vie et/ou aux facteurs génétiques ».

De nombreuses autres études se sont penchées plus spécifiquement sur les seconds cancers survenant après la maladie de Hodgkin, les cancers mammaires, les cancers de la prostate et les cancers pédiatriques, pour ne citer que les principales. Elles ont été résumées dans la référence [5]. Ces travaux ont confirmé que les cancers radio-induits sont heureusement rares, mais qu'ils existent

bel et bien et ne doivent en aucun cas être négligés. Surtout, ces études ont permis d'identifier les principaux paramètres en cause, et donc de permettre la mise en œuvre de mesures pour réduire autant que faire se peut le risque des cancers liés à l'irradiation. Ces points vont faire l'objet des chapitres suivants.

3. Cancers radio-induits : les paramètres en cause

3.1. Rôle de l'âge

L'âge du patient irradié est sans discussion possible l'un des paramètres principaux à considérer quand il s'agit de discuter des cancers radio-induits. La plus grande susceptibilité des sujets jeunes en matière de radiocarcinogénèse était déjà suspectée avant la Seconde Guerre mondiale, mais c'est l'analyse de la cohorte des survivants des bombes atomiques japonaises qui est venue confirmer ce point crucial. Preston et al. ont publié en 2003 les risques relatifs de seconds cancers avec 20 ans de recul par rapport aux explosions atomiques ; pour les victimes qui avaient été irradiées entre l'âge de 0 et 9 ans, ce risque relatif (par rapport à la population générale) était de 3,5. Il était de 1,75 pour les victimes irradiées entre 20 et 39 ans, et de « seulement » 1,25 pour les victimes qui avaient plus de 40 ans au moment des explosions [6].

Globalement, la plus grande susceptibilité des enfants (on considère en général ici les sujets de moins de 15 ans) ne soulève à ce jour plus aucune discussion ; les enfants ont été considérés comme six fois plus « sensibles » que les adultes dans un rapport de 2006 du National Cancer Institute (NCI), et comme cinq fois plus « sensibles » par la publication 60 de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) et par Hall [7,8]. Moyennant quoi, il n'existe pas de « frontière » (« cut-off » des anglo-saxons), la sensibilité décroissant progressivement avec l'âge. Hall a ainsi rapporté que le risque de cancer radio-induit par sievert sur toute la durée de vie est pour une population féminine ; de 15 % pour le nouveau-né, de 10 % pour une fille de 10 ans, de 5 % pour une femme de 30 ans, de 2 % pour une femme de 60 ans, et quasiment nul pour une femme de plus de 80 ans [8].

Il faut en outre noter que certains organes sont particulièrement sensibles chez l'enfant à la radiocarcinogénèse ; citons la glande mammaire (ce qui explique en bonne partie les chiffres présentés ci-dessus par Hall), et la glande thyroïde, une notion bien connue des oncologues radiothérapeutes depuis de nombreuses années.

Cette susceptibilité particulière des enfants semble être liée, au moins en partie, à la plus grande fréquence, chez les enfants atteints de cancers, d'affections génétiques d'hypersensibilité aux cancers et aux radiations : on connaît par exemple le risque majeur de cancer secondaire en territoire irradié chez les enfants atteints d'un rétinoblastome familial. Ces affections ont été détaillées dans le document 79 de la CIPR [9].

Il convient aussi de garder à l'esprit que certaines périodes précises au cours de l'existence semblent être responsables d'une sensibilité accrue à la carcinogénèse radio-induite : par exemple, pour la glande mammaire, une telle « sursensibilité » a été signalée lors de la grossesse et dans le post-partum ou lors de la puberté. Il a été noté en effet un excès de risque par gray plus important de 0,44/Gy si la radiothérapie avait eu lieu lors de la puberté, contre 0,29/Gy avant et 0,21 après [10].

Enfin, il convient de se souvenir qu'un faisceau d'irradiation de taille modeste (de type par exemple 10 × 10 cm) ne va irradier (faisceau primaire + rayonnement diffusé) qu'une portion réduite du corps d'un adulte, alors que ce même faisceau va quasiment « couvrir » (avec le diffusé) la totalité du corps d'un très jeune enfant (âge de quelques années), compte tenu des différences de taille [8].

L'âge du patient irradié sera donc l'un des tout premiers paramètres à prendre en compte quand nous devrons élaborer des

mesures de prévention des cancers radio-induits après radiothérapie.

3.2. Rôle de la dose

Ce chapitre reste largement pollué par les désaccords persistants entre radiobiologistes sur la forme exacte de la relation dose–effet en matière de radiocarcinogénèse. Ces désaccords expliquent d'ailleurs pourquoi une recommandation conjointe de la CIPR et de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) sur le sujet est en cours d'élaboration depuis 2004, mais n'a malheureusement toujours pas abouti.

D'un côté se situent les tenants du classique « modèle linéaire sans seuil » (« linear no threshold », ou modèle « LNT » des anglosaxons) qui postule que le risque est proportionnel à la dose, et cela quelle que soit cette dose (aussi faible – ou aussi forte – soit-elle). D'après ce modèle, toute dose est donc potentiellement carcinogène, même si elle est infinitésimale... Par ailleurs, le modèle postule que le risque augmente linéairement de façon constante avec la dose, y compris donc aux fortes doses utilisées en radiothérapie.

En face, d'autres radiobiologistes mettent en cause le modèle LNT aux faibles doses, et proposent un modèle « avec seuil », ou du moins avec un seuil « pratique », le plus souvent situé à 100 mSv (mais abaissé à 50 mSv pour les enfants). Par ailleurs, certains autres radiobiologistes remettent en cause le modèle aux fortes doses, se basant sur les expériences de Gray datant des années 1950 – et confirmées par de nombreux autres travaux depuis – qui montrent que le risque carcinogène diminue à fortes doses (d'où une courbe en cloche). Cette inflexion de courbe s'expliquerait par la compétition entre la mort cellulaire et la transformation cellulaire (modèle dit « compétitif ») : une cellule tuée par l'irradiation ne pouvant donner naissance à un cancer.

Enfin, même la partie « médiane » du modèle LNT (de 1 à quelques Gy) est remise en cause, car l'analyse des données tirées des études cliniques a retrouvé moins de cancers radio-induits que ce qui est prévu par le modèle : une explication possible serait que ce modèle serait largement basé sur l'analyse des survivants des explosions atomiques japonaises, lesquels ont été irradiés sur une fraction de seconde, dans des conditions d'étalement–fractionnement n'ayant pas grand-chose à voir avec les irradiations thérapeutiques.

Sans entrer dans la discussion des divers modèles de substitution qui ont pu être proposés (modèles « avec seuil », modèles « en cloche », modèles avec « plateau » à partir de quelques Gy, etc.), on conçoit d'emblée que le risque de cancer radio-induit a toutes les chances d'être évalué très différemment selon le modèle choisi.

Un point important mérite d'être souligné, pour tenter de simplifier le problème : l'expérience déjà ancienne des cliniciens indique que la plupart des cancers radio-induits se développent soit au sein du volume traité (cette éventualité est en fait assez rare, avec une exception pour les sarcomes radio-induits), soit, plus fréquemment, au voisinage immédiat de ce volume traité, dans la pénombre des faisceaux, c'est-à-dire dans des régions ayant reçu des doses souvent définies comme « intermédiaires ». Ce point capital avait été bien noté par Hall, et a été confirmé par plusieurs auteurs, dont Xu et al., qui ont écrit que « la plupart des études montrent que les cancers secondaires sont observés en majorité dans les régions adjacentes au volume cible à un niveau de dose intermédiaire, de 5 à 50 Gy » [8, 11]. Le travail déjà cité de Berrington de Gonzalez montrait pour sa part que le risque relatif (de cancer radio-induit) augmentait au-delà de 5 Gy pour les irradiations des tumeurs du testicule [4]. Un autre travail du même auteur portait sur 182 057 survivantes à 5 ans d'un traitement locorégional pour un cancer du sein invasif. Avec un suivi médian de 13 ans, le risque relatif de second cancer solide était de 1,45 (intervalle de

confiance à 95 % : 1,33–1,58) pour les régions recevant des doses supérieures à 1 Gy (poumon, œsophage, plèvre, os, tissus mous), mais de 1,09 seulement (intervalle de confiance à 95 % : 1,04–1,15) pour le cancer mammaire controlatéral (irradiation de l'ordre de 1 Gy). Il n'était pas montré d'augmentation du risque pour les sites recevant des doses inférieures à 1 Gy [12].

3.3. Rôle de l'étendue de l'irradiation

Compte tenu de ce qui vient d'être dit sur l'impact des doses « intermédiaires », il paraît clair que plus l'irradiation va s'adresser à un volume étendu, plus les volumes recevant ces doses intermédiaires seront importants, et plus le risque de cancer radio-induit sera élevé. Ce qui paraît évident aujourd'hui ne l'était pas vraiment dans les années 1970–1980, et c'est l'analyse détaillée de la base de données internationales sur la maladie de Hodgkin (« International Database on Hodgkin's Disease », ou « IDHD ») qui est venue apporter la preuve de l'importance du volume irradié, montrant que les cancers dits à l'époque « secondaires » étaient plus fréquents après les irradiations en « champs larges » (mantelet, associé ou non à un Y inversé incluant ou non la rate) qu'après des irradiations ganglionnaires plus localisées [13]. On conçoit que ce point va être capital pour la discussion des mesures de prévention des cancers radio-induits.

3.4. Rôle du type de rayonnement

Les faisceaux de neutrons, après une vogue transitoire à la fin du siècle dernier, ayant été abandonnés, et les ions lourds faisant encore figure de traitements quasi expérimentaux, les oncologues radiothérapeutes utilisent actuellement des particules (photons, électrons et protons) dont l'efficacité biologique relative (EBR) est à peu de chose près la même.

On peut donc raisonnablement en attendre, à doses égales, les mêmes résultats en termes de radiocarcinogénèse. Il est pourtant un point qui a été soulevé dans de nombreux travaux : la participation neutronique des faisceaux de photons haute énergie. En effet, les faisceaux de photons de plus de 10 mV induisent systématiquement des neutrons secondaires ; cette participation neutronique était d'emblée considérée comme faible, mais l'efficacité biologique relative élevée des neutrons interpellait et obligeait à prendre en compte cette composante.

De nombreux travaux ont tenté d'évaluer les doses liées à ces neutrons secondaires. Cette évaluation s'est révélée en fait très complexe. Un travail récent a eu le mérite de mesurer la dose équivalente « neutron » dans un fantôme anthropomorphe [14]. Les auteurs ont pu ainsi montrer que les doses reçues du fait des neutrons secondaires variaient selon la technique utilisée (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI], arthrothérapie, etc.), selon l'accélérateur linéaire (avec des différences significatives d'un constructeur à l'autre) et selon le type de faisceaux (photons ou protons). Pour ce qui est des photons de haute énergie, la « dose effective » reçue par les neutrons secondaires par Gy de traitement est comprise selon les machines entre 0,011 et 0,56 mSv. Pour ces photons, les auteurs ont aussi mesuré les doses reçues à distance, et trouvent que les doses de neutrons reçues loin des faisceaux sont, dans tous les cas de figure, d'au moins un ordre de grandeur au-dessous des doses diffusées classiques des photons, se retrouvant de fait à peu près équivalentes aux doses délivrées par une « radiothérapie guidée par l'image » (« IGRT » des anglosaxons) moderne. Ces données sont beaucoup plus rassurantes que certaines évaluations théoriques publiées antérieurement, et les auteurs n'hésitent pas à souligner cette contradiction, insistant sur la surestimation très probable du risque lié aux neutrons par certains modèles théoriques antérieurs [8].

Pour les protons, la dose reçue par les neutrons induits est un peu plus élevée ; 0,35 mSv/Gy pour les protons « actifs » (« spot scanning ») et 0,48 mSv/Gy pour les techniques « passives » (diffusées ou « scattered »). On voit donc que cette participation neutronique peut être réduite par l'utilisation des machines récentes utilisant le « spot scanning ».

Au total, le risque lié aux neutrons secondaires paraît très faible, et la crainte liée à ces neutrons ne doit en aucun cas décourager l'utilisation des photons de haute énergie ou des protons, surtout quand ces derniers permettent une irradiation de meilleure qualité balistique, qui en elle-même permettra de réduire les volumes qui sont irradiés à doses « intermédiaires », de diminuer la « dose intégrale » (corps entier) et donc de réduire le risque de cancers radio-induits.

3.5. Rôle de l'étalement–fractionnement

Sur le plan purement radiobiologique, la publication 99 de la CIPR note qu'il existe « des évidences expérimentales pour reconnaître une réduction de l'excès de risque de cancer radio-induit par unité de dose, liée au fractionnement et/ou à l'étalement » [15]. Cette réduction est exprimée en termes de « dose and dose-rate effectiveness factor » (DDREF). La CIPR 99 note que la leucémie aiguë myéloblastique paraît plus sensible au débit de dose (« dose and dose-rate effectiveness factor » de l'ordre de 4–5) que les tumeurs solides (*dose and dose-rate effectiveness factor* entre 2 et 3).

Cette sensibilité au débit de dose et au fractionnement explique probablement pourquoi, à dose égale, on a observé davantage de cancers radio-induits après les explosions atomiques japonaises que dans les séries médicales : on a déjà insisté plus haut sur le débit de dose et les conditions d'irradiation à Hiroshima et Nagasaki, qui se situent très loin de l'étalement et du fractionnement en radiothérapie (même si des protocoles d'hypofractionnement plus ou moins marqué se voient de plus en plus souvent proposés à l'heure actuelle).

Notons que pour sa part Suit et al. indiquent que le risque de cancer radio-induit ne paraît pas systématiquement diminué par le fractionnement de la dose [3].

Dans l'état actuel des connaissances, il semble donc que les variations d'étalement et/ou de fractionnement, telles qu'utilisées aujourd'hui en radiothérapie, n'aient pas d'impact majeur sur le risque de cancer radio-induit. Il conviendra malgré tout de rester prudent et de suivre attentivement à distance les protocoles d'hypofractionnement « extrême ».

3.6. Organes à risque

Les différents organes ou tissus ne sont pas égaux devant le risque de carcinogenèse. Une revue de 2015, se basant sur une large littérature, rapporte la forme de la relation dose–effet (plus précisément l'excès de risque relatif en fonction de la dose) pour neuf organes ; les courbes varient considérablement d'un organe à l'autre [16]. Ainsi, à dose égale, le risque de voir se développer un cancer radio-induit est environ dix fois plus élevé pour une irradiation du sein et de la thyroïde que pour une irradiation du côlon et du rectum. Certains organes, par exemple l'intestin grêle, semblent même presque « résistants » à la radiocarcinogenèse.

En pratique clinique, cette susceptibilité plus ou moins importante des organes ou tissus doit aussi tenir compte de l'âge du patient. Il est maintenant bien connu que, chez l'enfant et le sujet jeune, une attention toute particulière doit être portée à deux organes en particulier ; la thyroïde, quel que soit le sexe, et la glande mammaire chez la petite fille et la femme jeune. Les oncologues radiothérapeutes qui ont irradié les patients atteints de maladie de Hodgkin dans les années 1960 à 1980 et qui les ont suivis régulièrement ont rapporté des taux impressionnants de cancers du sein :

dans certaines séries pédiatriques de maladie de Hodgkin, le risque de voir émerger un cancer du sein était 75 fois plus élevé que dans la population générale.

4. Recommandations pratiques pour minimiser le risque de cancer radio-induit après radiothérapie

Ces recommandations découlent directement des chapitres précédents, et se basent sur le travail effectué par la CIPR et l'ICRU (cf. plus haut), et sur plusieurs articles récents, en particulier [5] et [16].

4.1. Tenir compte de l'âge

Rappelons s'il en est encore besoin que l'âge est l'un des premiers paramètres à prendre en considération. Le risque de cancer radio-induit doit impérativement constituer une préoccupation majeure lors d'une radiothérapie chez l'enfant ; ce risque doit encore être pris largement en compte dans la décision thérapeutique chez l'adolescent et l'adulte jeune. Le risque de cancer radio-induit est nettement moins élevé chez l'adulte, et peut quasiment être négligé chez le sujet très âgé.

Chez l'enfant, le choix du protocole thérapeutique peut être parfois dicté par cette notion de « risque » ; dans certains cas (rares), ce risque pourra même faire renoncer parfois à la radiothérapie, les oncologues choisissant – quand cela est possible – un ou des traitements non irradiants, bien entendu aussi efficaces et à la condition évidente de ne prendre aucun risque de dégrader les taux de guérison. Dans d'autres cas, ce seront des associations thérapeutiques (surtout chimioradiothérapie) qui permettront de diminuer significativement tout à la fois la dose et le volume à irradier ; ici encore, la maladie de Hodgkin de l'enfant a fait figure de modèle, avec, dès les années 1970–1980, une baisse des doses à 20 Gy et l'irradiation de volumes beaucoup plus réduits, en association avec la chimiothérapie.

Quand la radiothérapie d'un enfant est incontournable, tout devra être fait pour réduire le volume à irradier et pour éviter les organes particulièrement critiques. Dans ce cas de figure, on a déjà parlé de la nécessaire protection d'organes comme l'ébauche mammaire ou la thyroïde : tout devra également être fait pour protéger au mieux les structures encéphaliques (tout autant, en fait, pour les effets déterministes que pour le risque de cancer radio-induit).

Dans ces situations souvent difficiles chez l'enfant, les protons peuvent trouver, dans certains cas, une place de choix ; malgré leur composante neutronique (cf. paragraphe 3.4), les protons sont souvent performants pour limiter l'impact des faisceaux d'entrée et de sortie et pour cibler au mieux la tumeur grâce au pic de Bragg. On conçoit donc qu'ils peuvent être proposés pour irradier les enfants, et ce malgré les problèmes d'accessibilité (deux centres de protonthérapie seulement existent aujourd'hui dans notre pays).

4.2. Réduire les volumes irradiés

La réduction des volumes irradiés va automatiquement entraîner une réduction des régions recevant des doses « intermédiaires » (quelques gray), dont on a vu qu'elles étaient les principales pourvoyeuses des cancers radio-induits.

Tout autant pour réduire les effets déterministes que le risque de cancers radio-induits, les très grands faisceaux de la seconde moitié du xx^e siècle (irradiation de l'abdomen in toto pour les cancers de l'ovaire, irradiation lymphoïde totale avec rate pour la maladie de Hodgkin, par exemple) ont été presque complètement abandonnés. Les conséquences n'ont pas été triviales : la réduction des volumes irradiés dans la maladie de Hodgkin a conduit à une réduction très significative des cancers radio-induits dans cette pathologie [17,18].

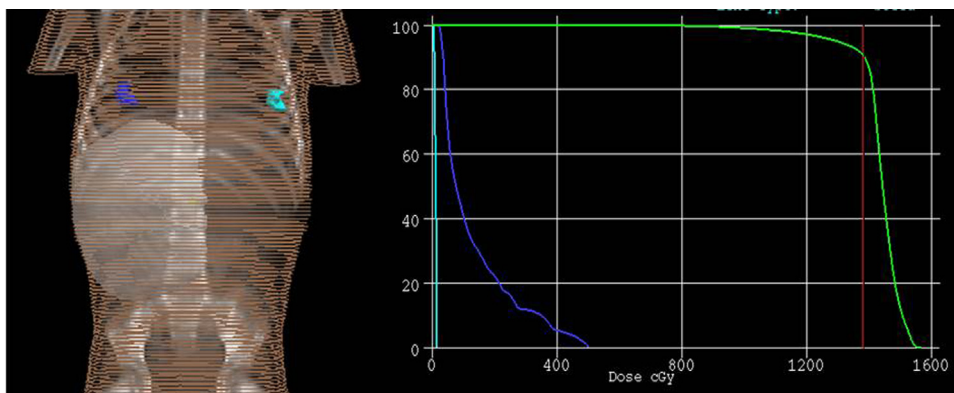


Fig. 1. Dosimétrie réalisée chez une petite fille de 3 ans (taille 93 cm), atteinte d'un néphroblastome droit de stade IIb (blastémeux avec anaplasie multifocale) traité par irradiation au niveau du flanc droit : 14,4 Gy en huit fractions. (vert : volume cible prévisionnel [PTV], bleu : bourgeon mammaire droit, cyan : bourgeon mammaire gauche).

L'oncologue radiothérapeute doit donc garder à l'esprit le risque de cancers radio-induits quand il choisit ses volumes d'irradiation. Chez un très jeune enfant, les organes à risque sont moins éloignés et une attention particulière doit être portée. Par exemple, une irradiation abdominale peut apporter une dose non négligeable dans les bourgeons mammaires chez un enfant de moins de 3–4 ans (Fig. 1). L'extension de ces volumes doit être impérativement justifiée : ainsi, l'irradiation large des aires ganglionnaires pelviennes pour un patient à bas risque de cancer prostatique n'a pas de raison d'être ; les tables de Partin, la formule de Roach et les nomogrammes disponibles donnent actuellement une idée assez précise du risque d'atteinte ganglionnaire, et il est admis qu'au-dessous d'un risque théorique de 15 %, l'irradiation des aires ganglionnaires ne se justifie pas. De même, les irradiations ganglionnaires du cancer mammaire sont actuellement mieux définies, permettant d'éviter aux patientes tout à la fois des effets déterministes et de réduire le risque de cancers radio-induits. L'essai de l'EORTC sur l'irradiation de la chaîne mammaire interne est un exemple type de la recherche de la meilleure adaptation possible des volumes à irradier.

4.3. Adapter la technique d'irradiation

Avec l'avènement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, puis de l'archthérapie volumique modulée (VMAT), et avec, en parallèle, le développement de machines spécifiques pour la stéréotaxie extracranienne, l'oncologue radiothérapeute pouvait avoir l'impression d'avoir gagné tout autant sur le front du contrôle tumoral que sur le front des effets déterministes et des cancers radio-induits.

Mais en 2003, puis en 2005, les conclusions de deux équipes indépendantes firent l'effet d'une douche froide. En effet, dans deux articles, suivis par d'autres travaux des mêmes auteurs, il a été calculé que la modulation d'intensité était susceptible de doubler le taux de cancers radio-induits, et peut-être même davantage avec des reculs longs et des âges plus jeunes [19,20].

Ces auteurs avaient mis le doigt sur un point faible de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : l'augmentation des volumes recevant de faibles doses à distance du volume cible. Cette augmentation de ce qui est parfois dénommé « dose intégrale » ne peut en effet être niée lors des traitements avec modulation d'intensité. Plusieurs facteurs sont ici en cause :

- la multiplication (fréquente) des faisceaux en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, augmentant systématiquement, du fait du nombre accru des faisceaux d'entrée et de sortie, les volumes recevant de faibles doses ;

- le nombre d'unités moniteur (UM) et le temps d'irradiation sont supérieurs en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à ceux d'une radiothérapie classique, permettant au rayonnement de « fuite » de toute tête d'accélérateur d'irradier à faible dose le patient.

Partant de ces données, ces auteurs ont utilisé le modèle linéaire sans seuil (« linear no threshold », cf. plus haut) et calculé – logiquement – une augmentation du risque de cancers radio-induits, liée directement à ces volumes irradiés à faible dose.

Ces articles ont été à l'origine d'une longue polémique, pas encore tout à fait éteinte.

En fait, les auteurs qui avaient fait craindre une augmentation des cancers radio-induits liée aux technologies modernes avaient omis, ou insuffisamment évalué, plusieurs points :

- les techniques modernes de type radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettent de mieux cibler la tumeur, de réduire les marges et les volumes irradiés, réduisant d'autant les régions recevant les doses intermédiaires qui, on l'a vu, sont celles où surviennent la plupart des cancers radio-induits. Ce point – important – n'était pas pris en compte ;
- en cas d'utilisation de coins « mécaniques », fréquente en radiothérapie classique, en particulier pour les faisceaux tangentiels des cancers du sein, le rayonnement diffusé directement par ces coins et le nombre d'unités moniteur toujours supérieur au nombre d'unités moniteur de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, faisaient que, dans ces conditions, les doses à distance du volume cible étaient toujours plus importantes que les doses à distance liées à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ;
- enfin, les auteurs avaient utilisé le modèle linéaire sans seuil, considérant toute dose, aussi faible soit-elle, comme potentiellement carcinogène. On a discuté de ce point plus haut. De même, la relation linéaire à forte dose surestime le risque à ces niveaux de dose élevés si la relation réelle est en cloche ou en plateau (cf. paragraphe 3.2).

D'autres auteurs ont recalculé les risques liés aux techniques modernes, en proposant d'autres modélisations de la relation dose–effet et/ou des mesures directes, et en tenant compte des améliorations apportées par les nouvelles technologies dans les régions recevant les plus fortes doses [21,22]. Ces auteurs ne retrouvent pas d'augmentation du risque liée aux technologies modernes, l'augmentation des volumes recevant les faibles doses paraissant la plupart du temps « compensée » par une radiothérapie de plus en plus précise et conformationnelle. Tout au plus, doit-on

garder en tête le rayonnement de fuite de la tête des accélérateurs qui peut poser problème dans certains cas de figure : c'est le rôle des constructeurs de porter à la connaissance des utilisateurs le niveau de ce rayonnement de fuite, et de tout mettre en œuvre pour réduire ce rayonnement.

4.4. Utilisation raisonnable et justifiée de l'imagerie de contrôle

La radiothérapie guidée par l'image est devenue incontournable [23]. Il faut malgré tout garder à l'esprit que cette imagerie de contrôle peut délivrer des doses significatives, en particulier si une (ou plusieurs) tomographie(s) conique(s) (*cone beam computerized tomography* [CBCT]) est (ou sont) effectuée(s) à chaque séance. En outre, la plupart de ces contrôles d'imagerie couvrent des volumes plus larges que les volumes cibles. On doit donc éviter une multiplication inutile des procédures d'imagerie, et travailler si besoin à réduire les doses délivrées par cette imagerie embarquée. Il convient aussi d'évaluer pour chaque traitement la dose liée au guidage par l'image et il faut éventuellement rediscuter la technique si cette dose apparaît trop élevée : rappelons qu'une imagerie embarquée inadaptée a été à l'origine d'un surdosage de 8 à 10 %, ignoré et donc non pris en compte, dans un accident français [24]. Un tel surdosage augmentait d'ailleurs tout autant le risque d'effets déterministes que celui de cancers radio-induits.

4.5. S'adapter aux organes

En termes de sensibilité à la carcinogenèse, on a vu précédemment que les organes ou tissus se comportaient de manière très différente ; certains, comme l'intestin grêle, semblent particulièrement peu sensibles à la radiocarcinogenèse, et le risque de voir se développer un cancer radio-induit à leur niveau paraît très faible. Au contraire, la thyroïde et la glande mammaire sont à « haut risque » de cancers radio-induits, la plupart des autres organes se situant entre ces deux extrêmes.

Ce paramètre est étroitement intriqué avec l'âge du patient à l'irradiation ; par exemple, les taux impressionnants de cancers du sein après irradiation de l'ébauche mammaire ou de la glande mammaire chez la petite et la jeune fille, ainsi que la sensibilité particulière de la thyroïde de l'enfant en termes de radiocarcinogenèse ont déjà été détaillés.

5. Conclusion

Même s'ils ne constituent qu'un faible pourcentage des cancers survenant secondairement après une première tumeur maligne, les cancers radio-induits, liés directement à la radiothérapie, ne peuvent, ni ne doivent être occultés ou ignorés.

Ils justifient un suivi régulier sur le long terme, précisément adapté aux paramètres précédemment décrits. Chez l'enfant et l'adulte jeune, ce suivi doit impérativement largement dépasser les 5 années classiques.

Les nouvelles technologies (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, arthrothérapie volumétrique rodulée, radiothérapie en conditions stéréotaxiques extracranienne) amènent à délivrer des doses faibles (moins de 5 % des doses prescrites) à des volumes plus importants que ne le faisaient les techniques classiques. Cela a pu faire craindre à un moment une augmentation du risque de cancers radio-induits. L'utilisation de nouvelles modélisations de la relation dose-effet et la prise en compte des réductions des volumes irradiés grâce aux techniques modernes ont heureusement montré qu'en termes de risque de carcinogenèse les technologies modernes étaient équivalentes, voire parfois supérieures, aux techniques classiques ; cela semble être

confirmé par les études épidémiologiques qui commencent à être disponibles.

La prévention des cancers radio-induits après radiothérapie repose sur la réduction, chaque fois qu'elle est possible, des volumes irradiés : l'exemple de la maladie de Hodgkin, où le taux de cancers radio-induits a été spectaculairement réduit grâce à la diminution des volumes traités, est là pour prouver les améliorations qu'il est possible d'apporter.

Enfin, l'âge du (de la) patient(e) reste l'un des paramètres majeurs à prendre en compte ; il existe un continuum entre le jeune enfant, où le risque – élevé – de cancer radio-induit doit impérativement être pris en compte pour la décision thérapeutique, et le sujet âgé, où le risque – quasi nul – ne pose presque plus de problème. Entre les deux, l'adaptation de la technique (la moins « irradiante » raisonnablement possible) et la prise en compte des sensibilités différentes des divers organes doivent permettre de limiter le risque de cancer radio-induit après une radiothérapie moderne.

Déclaration de liens d'intérêts

JMC, CC, CD, PG, SH et AM déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

FM : essais cliniques en oncologie pulmonaire et digestive ; Conseil pour Roche, Lilly et Merck ; intervenant pour des conférences pour Roche, Lilly, Merck, IBA, BMS ; auditeur pour des conférences pour Lilly et Merck.

Références

- [1] Cosset JM, Henry-Amar M, Dietrich PY, Socié G, Girinsky T, Hayat M, et al. Tumeurs solides secondaires après radiothérapie de la maladie de Hodgkin: expérience de l'institut Gustave-Roussy. *Bull Cancer* 1992;79:387–8.
- [2] Langballe R, Olsen JH, Andersson M, Mellemkjær L. Risk for second primary non-breast cancer in pre- and postmenopausal women with breast cancer not treated with chemotherapy, radiotherapy or endocrine therapy. *Eur J Cancer* 2011;47:946–52.
- [3] Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res* 2007;167:12–42.
- [4] Berrington de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12:353–60.
- [5] Chargari C, Cosset JM. Le problème des faibles doses en radiothérapie : quel risque de carcinogenèse radio-induite ? *Bull Cancer* 2013;100:1333–42.
- [6] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 2003;160:381–407.
- [7] ICRP Publication 60. 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICR* 1991:21.
- [8] Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1–7.
- [9] ICRP Publication 79: genetic susceptibility to cancer. *Ann ICR* 1998:28.
- [10] Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, et al. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27:3901–7.
- [11] Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol* 2008;53:R193–241.
- [12] Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010;102:220–6.
- [13] Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P. Treatment Strategy in Hodgkin's disease. *John Libbey Eurotext*; 1990.
- [14] Hälgl RA, Besserer J, Boschung M, Mayer S, Lomax AJ, Schneider U. Measurements of the neutron dose equivalent for various radiation qualities, treatment machines and delivery techniques in radiation therapy. *Phys Med Biol* 2014;59:2457–68.
- [15] ICRP Publication 99. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. *Ann ICRP* 2005;35.
- [16] Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. *Cancer Manag Res* 2015;7:1–11.
- [17] Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncol* 2009;91:4–15.

- [18] Koshy M, Rich SC, Mahmood U, Kwok Y. Declining use of radiotherapy in stage I and II Hodgkin's disease and its effect on survival and secondary malignancies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012;82:619–20.
- [19] Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:83–8.
- [20] Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1195–203.
- [21] Ruben JD, Davis S, Evans C, Jones P, Gagliardi F, Haynes M, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1530–6.
- [22] Schneider U, Walsh L. Cancer risk estimates from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Radiat Environ Biophys* 2008;47:253–63.
- [23] Williamson JF, Dunscombe PB, Sharpe MB, Thomadsen BR, Purdy JA, Deye JA. Quality assurance needs for modern image-based radiotherapy: recommendations from 2007 interorganizational symposium on "quality assurance of radiation therapy: challenges of advanced technology". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:S2–12.
- [24] Peiffert D, Simon JM, Eschwège F. L'accident d'épinal : passé, présent, avenir. *Cancer Radiother* 2007;11:309–12.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 8

Référentiels d'irradiation des gliomes



Guidelines for the radiotherapy of gliomas

L. Feuvret^{a,*}, D. Antoni^b, J. Biau^c, G. Truc^d, G. Noël^b, J.-J. Mazon^a

^a Service de radiothérapie, CHU Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, Unicancer, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67065 Strasbourg, France

^c Département universitaire de radiothérapie, centre Jean-Perrin, Unicancer, 58, rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^d Département universitaire de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, Unicancer, 1, rue Professeur-Marion, BP 77980, 21079 Dijon cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Glioblastome
Gliome anaplasique
Gliome de bas grade
Biologie moléculaire
Radiothérapie

Keywords:

Glioblastoma
Anaplastic glioma
Low-grade glioma
Biomarkers
Radiation therapy

RÉSUMÉ

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives de l'adulte les plus fréquentes. Leur traitement est difficile en raison de la proximité des organes à risque, de leur nature infiltrante et de leur faible radiosensibilité. La prise en charge des patients atteints de gliomes repose sur les caractéristiques cliniques du patient et de la tumeur (histologie, biologie moléculaire, localisation anatomique), ainsi que sur la nature des traitements disponibles et associés. La multitude de tous ces facteurs a rendu complexe les stratégies thérapeutiques pour ces tumeurs au pronostic très variable. Les radiations constituent toujours un pilier majeur du traitement des gliomes. Ce guide des procédures de prise en charge par radiothérapie des patients atteints de gliomes a pour objectif d'aider au choix de l'attitude thérapeutique la plus adaptée pour les patients.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Gliomas are the most frequent primary brain tumours. Treating these tumours is difficult because of the proximity of organs at risk, infiltrating nature, and radioresistance. Clinical prognostic factors such as age, Karnofsky performance status, tumour location, and treatments such as surgery, radiation therapy, and chemotherapy have long been recognized in the management of patients with gliomas. Molecular biomarkers are increasingly evolving as additional factors that facilitate diagnosis and therapeutic decision-making. These practice guidelines aim at helping in choosing the best treatment, in particular radiation therapy.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives de l'adulte les plus fréquentes. Leur traitement est difficile en raison de la proximité des organes à risque, de leur nature infiltrante et de leur faible radiosensibilité. Le pronostic est défavorable, à plus ou moins long terme selon le grade histologique, les données de la biologie moléculaire, l'âge et l'état général du patient. À la vue de ces différents paramètres, cet article propose une mise au point concernant

les indications de la radiothérapie, ainsi que les recommandations techniques. Ce travail aborde exclusivement les tumeurs gliales de grades II à IV. Une revue de la littérature récente a été publiée en 2013 pour les autres types de tumeurs cérébrales primitives [1].

2. Préparation technique de la radiothérapie des gliomes

2.1. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

La scanographie dosimétrique et l'IRM d'aide à la délimitation doivent être effectuées dans un délai le plus court possible avant la première séance de radiothérapie.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : loic.feuvret@aphp.fr (L. Feuvret).

2.1.1. Examen scanographique

La scanographie est systématique pour la réalisation de la dosimétrie. Les coupes sont effectuées tous les 1 à 3 mm. Il est inutile de faire une injection de produit de contraste dans la majorité des cas. En revanche, cette injection doit être proposée en cas de contre-indication à l'IRM.

2.1.2. IRM avant la radiothérapie

À l'exception des patients porteurs d'un pacemaker, une IRM est obligatoire. Des renseignements sur le pacemaker doivent être obtenus car certains pacemakers sont IRM compatibles. L'IRM avant la radiothérapie peut être réalisée sans le système de contention. Les images (axiales, coronales, sagittales) doivent être adaptées aux nécessités et aux potentialités de recalage des systèmes de planification des traitements. Les déformations sont moindres avec une IRM 1,5 T [2]. Les séquences réalisées sont les suivantes : T1, T2 Flair et T1 avec injection de gadolinium et acquisition axiale des images. Afin d'optimiser le recalage et la fusion des images entre la scanographie et l'IRM sur les systèmes de planification des traitements, il est important de prévoir une séquence T1 tridimensionnelle avec injection du crâne entier (type neuronavigation *spoiled gradient recalled echo* [SPGR] ou CUBE). Pour les gliomes de grades II et III, surtout en l'absence de prise de contraste, une séquence T2 Flair tridimensionnelle axiale sur le crâne entier est à envisager si disponible.

2.1.3. IRM préopératoire

Elle n'est pas systématiquement utilisée, mais son utilisation permet de préciser les contours en cas d'exérèse complète d'une lésion de petit volume. En effet, le lit opératoire peut être difficile à identifier en l'absence de prise de contraste et d'absence d'anomalie en séquence T2 Flair.

2.1.4. IRM postopératoire immédiate

L'IRM postopératoire immédiate (dans les 24 à 48 heures après l'intervention), si elle est réalisée, permet d'évaluer le résidu tumoral, la présence d'un hématome. Elle ne se substitue pas à l'IRM réalisée pour la délimitation et la dosimétrie.

2.1.5. Recalage–fusion d'images

Il est systématique. Il peut être manuel, semi-automatique ou automatique. Dans tous les cas, un contrôle de la qualité du recalage doit être fait. Dans ce contexte, la délimitation du tronc cérébral, des cochlées et des conduits auditifs internes, à la fois sur la scanographie et sur l'IRM, est recommandée. Il faut vérifier que les structures délimitées sur l'IRM se projettent correctement sur les contours effectués sur la scanographie. Un contrôle de la projection de la faux du cerveau et des ventricules constitue un critère supplémentaire de vérification.

2.2. Description de la position de traitement et de la contention

2.2.1. Position de traitement

Les patients sont installés en décubitus dorsal, alignés avec une cale sous le cou et la tête adaptée à la morphologie du patient, un coussin repose-genoux et les bras le long du corps. Une contention avec têtère mobile peut être utilisée pour des lésions temporales.

2.2.2. Masques de contention en plastique thermoformé

Les masques classiques « tête » ou « tête et cou » sont indiqués pour ce type d'irradiation.

2.3. Définition des organes à risque et contraintes de dose

La liste des organes à délimiter est indiquée dans le **Tableau 1**. Des atlas et articles sont disponibles pour la

Tableau 1

Radiothérapie des gliomes : organes à risque à délimiter.

Organes à risque	Examen pour la délimitation
Banquettes optiques droite et gauches Cerveau	IRM IRM/scanographie fenêtre cérébrale
Chambre antérieure des yeux	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Chambre postérieure des yeux	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Chiasma optique	IRM
Cochlées droite et gauche	Scanographie fenêtre osseuse
Conduits auditifs internes droit et gauche	Scanographie fenêtre osseuse
Cristallins droit et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Hypophyse	IRM
Hippocampes droit et gauche	IRM, rajouter marge de 5 mm
Nerfs optiques droit et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Yeux droit et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Oreilles internes droite et gauche	Scanographie fenêtre osseuse
Parotide droite et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Rétine droite et gauche	Scanographie fenêtre parenchymateuse
Tronc cérébral	Scanographie/IRM

délimitation de l'hippocampe (www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=59vaU8vfgQc=) et de l'oreille interne [4,5].

2.3.1. Zones subventriculaires

Il a été montré chez l'animal [3,97] que les gliomes pouvaient se développer à partir des cellules souches contenues dans les zones subventriculaires [6]. De fortes doses délivrées (supérieures à 59,4 Gy) dans ces zones permettraient un meilleur taux de contrôle tumoral en détruisant les cellules souches cancéreuses [7,8]. Aderberg et al. ont montré que si la tumeur était située à proximité de la zone subventriculaire, les résultats de survie étaient diminués [9]. Le bénéfice de cette attitude est controversé, d'autant plus que cette irradiation entraînerait une détérioration des fonctions cognitives chez les survivants à long terme. En dehors d'études, ces volumes ne peuvent être considérés comme des cibles spécifiques en pratique courante.

2.3.2. Hippocampes

Le système limbique joue un rôle majeur dans un certain nombre de fonctions, comprenant : la concentration, la planification, l'orientation visiospatiale, l'acquisition et la consolidation de la mémoire, qu'elle soit événementielle, complexe ou à long terme. Une partie importante des troubles cognitifs radio-induits est liée à l'irradiation des hippocampes. Lors de l'irradiation des métastases cérébrales, des données récentes semblent montrer que la protection des hippocampes permettrait d'améliorer significativement la probabilité de survie sans dégradation cognitive et sans compromettre le contrôle local [10,11]. Le bénéfice clinique lors de l'irradiation des gliomes reste discuté [12,13].

3. Radiothérapie des tumeurs gliales de grade IV

La description du traitement des glioblastomes diffère selon l'âge des patients (sujets de moins de 70 ans ou sujets de plus de 70 ans) et selon l'état général des patients. Ces critères sont arbitraires et variables selon les publications (60, 65, ou 70 ans) [14–18]. Naturellement, l'âge physiologique du patient prime sur l'âge civil et une évaluation oncogériatrique peut être utile, bien que son intérêt pronostique ou prédictif n'ait pas été montré [19,20].

3.1. Indications de la radiothérapie

L'intérêt de la radiothérapie systématique après le geste neurochirurgical a été démontré dans des essais randomisés. Elle doit débuter dans les 4 à 6 semaines après la chirurgie [21–24].

3.1.1. Sujets âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de performance selon l'Organisation mondiale de la santé [OMS] de 0, 1, 2 ou indice de Karnofsky de 70 à 100 %)

Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie de 60 Gy en 30 fractions et six semaines associée à une chimiothérapie concomitante de 75 mg/m², j1–42, et adjuvante (6 cycles de 150–200 mg/m², j1–5, débutant tous les 28 jours) de témozolomide selon le schéma de l'essai du National Cancer Institute of Canada (NCIC) et de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [25–27].

3.1.2. Sujets âgés de plus de 70 ans en bon état général (indice de Karnofsky de 50 à 100 %)

Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie [14,16,28,29] qui apporte un bénéfice par rapport à des soins de supports seuls. L'association de radiothérapie et de témozolomide est une option [18,26]. L'étude de l'EORTC 26062-22061 et du NCIC évaluant la radiothérapie cérébrale hypofractionnée (40,5 Gy/15 fractions) avec ou sans témozolomide chez les patients âgés de 65 ans ou plus a été récemment clôturée. L'analyse des résultats précisera la place de l'association. La chimiothérapie est administrée pendant les trois semaines de la radiothérapie hypofractionnée. Le témozolomide seul serait aussi une option en cas de méthylation de la méthyle guanine méthyle transférase [15,17]. Cependant, le statut de la méthyle guanine méthyle transférase n'est pas utilisé en routine en raison des difficultés de standardisation des tests biologiques [30,31].

3.1.3. Sujets âgés de plus de 70 ans en mauvais état général (indice de Karnofsky inférieur à 50 %)

Un traitement hypofractionné peut être mis en balance avec les soins palliatifs ou le témozolomide [32]. L'association des neurooncologues d'expression française (Anocéf) propose que chez les sujets âgés (âge supérieur à 70 ans) ou en mauvaise situation clinique fonctionnelle (indice de Karnofsky inférieur à 70 %) un schéma de radiothérapie hypofractionnée accélérée soit appliqué : 40 à 50 Gy en 15 à 20 fractions [33].

3.2. Dose totale et fractionnement

3.2.1. Sujets âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de performance selon l'OMS de 0, 1, 2 ou indice de Karnofsky de 70 à 100 %)

La dose totale recommandée, déterminée à partir de trois essais randomisés, délivrée au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy, sur six semaines [26,34–36].

3.2.2. Sujets âgés de plus de 70 ans en bon état général (indice de Karnofsky supérieur ou égal à 50 ou 60 %)

Le schéma recommandé et le plus usité en France est le suivant : la dose totale est délivrée au point de l'ICRU de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy, sur trois semaines [14,98].

D'autres schémas ont été proposés :

- soit la dose totale délivrée au point de l'ICRU est de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy sur 5,5 semaines ;

- soit la dose totale délivrée au point de l'ICRU est de 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, sur 2 semaines.

Ces deux derniers schémas n'ont été évalués que dans une étude randomisée [15,16].

- soit la dose totale délivrée au point de l'ICRU est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy, sur 6 semaines [37]. Ce schéma n'est plus recommandé car il est considéré comme inférieur en termes de survie globale aux schémas hypofractionnés [15].

3.3. Délimitation des volumes cibles

L'irradiation des glioblastomes est classiquement focalisée au volume cible [38,39]. Plusieurs règles de délimitation ont été proposées. Les résultats sont globalement similaires et les rechutes des glioblastomes se situent majoritairement au niveau de zone de prise de contraste en IRM et dans les 2 cm alentour [40–43]. Aucune recommandation tranchée ne peut être établie à propos de la délimitation du volume cible [44].

3.3.1. Sujets âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de performance selon l'OMS de 0, 1, 2 ou indice de Karnofsky de 70 à 100 %)

Il existe plusieurs grandes écoles pour la définition du volume cible [42,43,45,46].

3.3.1.1. Schéma européen (EORTC). Ce schéma propose un volume unique à la dose de 60 Gy défini de la façon suivante [26] :

- volume tumoral macroscopique : prise de contraste sur l'IRM avant la biopsie ou la cavité opératoire (dont les berges pourraient être considérées comme un volume cible anatomoclinique en l'absence de prise de contraste) et prise de contraste résiduelle sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;
- volume cible anatomoclinique : marge de 20 à 30 mm autour du volume tumoral macroscopique, adaptée aux barrières anatomiques (telles que l'os, la tente du cervelet, la faux du cerveau), sans modification pour inclure l'hypersignal Flair tumoral. Toutefois, une attention sera portée aux voies d'extension anatomique (corps calleux avec passage vers l'hémisphère controlatéral, pédoncules cérébraux vers le tronc cérébral) ;
- volume cible prévisionnel : 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique (60 Gy).

3.3.1.2. Schéma français. Le schéma français de l'Anocéf propose un volume unique à la dose de 60 Gy défini de la façon suivante :

- volume tumoral macroscopique : sa définition est identique à celle de l'EORTC. Volume cible anatomoclinique avec gadolinium : marge de 10 mm autour du volume tumoral macroscopique avec les mêmes réserves que l'EORTC ;
- volume cible anatomoclinique Flair : totalité de l'hypersignal T2 Flair ;
- volume cible anatomoclinique : volume cible anatomoclinique avec gadolinium et volume cible anatomoclinique Flair ;
- volume cible prévisionnel : 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique (60 Gy).

3.3.1.3. Schéma américain (RTOG). Le schéma américain du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) propose un premier volume à 46 Gy suivi d'un complément de dose de 14 Gy (étude du RTOG 0825) [99] :

- GTV1 : anomalies T2 ou Flair incluant la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle ;
- CTV1 : marge de 20 mm autour du GTV1 ;
- PTV1 : 3 à 5 mm autour du CTV1 (46 Gy) ;
- en l'absence d'œdème, le PTV1 est défini par la prise de contraste avec une marge de 25 mm ;
- GTV2 : prise de contraste ou cavité opératoire et prise de contraste résiduelle en IRM ;
- CTV2 : marge de 20 mm autour du GTV2 ;
- PTV2 : 3 à 5 mm autour du CTV2 (60 Gy).

3.3.1.4. *Schéma du MD Anderson Cancer Center.* L'équipe du MD Anderson Cancer Center propose le schéma suivant [42] :

- volume tumoral macroscopique : prise de contraste sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;
- volume cible anatomoclinique : marge de 20 mm autour du volume tumoral macroscopique ;
- volume cible prévisionnel : 5 mm autour du volume cible anatomoclinique (60 Gy).

3.3.2. *Sujets âgés de plus de 70 ans en bon état général (indice de Karnofsky supérieur ou égal à 50 %)*

Les règles sont les mêmes mais la marge du volume cible anatomoclinique est réduite à 15 mm et l'hypersignal en séquence Flair (œdème) n'est pas pris en compte.

De la même façon, il existe plusieurs écoles.

3.3.2.1. *Schéma de l'EORTC.* Le groupe EORTC propose un volume unique (étude de l'EORTC 26062-22061) :

- volume tumoral macroscopique : prise de contraste et/ou cavité opératoire sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;
- volume cible anatomoclinique : marge de 15 mm autour du volume tumoral macroscopique adaptée aux barrières anatomiques (telles que l'os, la tente du cervelet, la faux du cerveau. Toutefois, une attention sera portée aux voies d'extension anatomique comme le corps calleux avec passage vers l'hémisphère controlatéral, ou les pédoncules cérébraux vers le tronc cérébral) ;
- volume cible prévisionnel : 5 mm autour du volume cible anatomoclinique (40 Gy).

3.3.2.2. *Schéma de l'Anocéf.* L'Anocéf propose un volume unique [33] :

- volume tumoral macroscopique : prise de contraste et/ou cavité opératoire sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;
- volume cible anatomoclinique : marge de 10 mm autour du volume tumoral macroscopique adaptée aux barrières anatomiques.

3.3.2.3. *Schéma d'autres équipes.* Minniti et al. et Nguyen et al. proposent un volume unique [18,47] :

- volume tumoral macroscopique : prise de contraste et/ou cavité opératoire sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;
- volume cible anatomoclinique : marge de 20 mm autour du volume tumoral macroscopique adaptée aux barrières anatomiques.

3.3.2.4. *Schéma du RTOG.* Le RTOG propose un volume unique [14] :

- GTV1 : anomalies T2 ou Flair incluant la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle ;
- CTV1 : marge de 20 mm autour du GTV1 ;
- PTV1 : 3 à 5 mm autour du CTV1 (46 Gy) ;
- en l'absence d'œdème, le PTV1 est défini par la prise de contraste avec une marge de 2,5 cm.

3.4. *Description des techniques d'irradiation*

3.4.1. *Technique de référence : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle*

La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [13]. La dose est prescrite au point de l'ICRU. En ce qui concerne la balistique et l'appareillage : au moins trois faisceaux, coplanaires ou non, délivrant des photons X d'énergie de 4 à 25 MV (accélérateur linéaire). Des collimateurs multilames et des filtres sont utilisés pour s'adapter aux courbures du crâne et aux éventuelles variations de densité.

3.4.2. *Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité*

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une option afin de mieux protéger les organes à risque [48,49]. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est à l'étude pour évaluer la possibilité d'augmenter la dose au sein de la tumeur (hypofractionnement, boost concomitant) avec ou sans utilisation d'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons [TEP], IRM multimodalités) pour améliorer le taux de contrôle local [7,13,50–54].

3.4.3. *Radiothérapie en conditions stéréotaxiques*

3.4.3.1. *Radiothérapie en conditions stéréotaxiques de première intention.* La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des gliomes de haut grade en première intention n'est pas envisageable en dehors d'essais thérapeutiques, car aucune étude randomisée ou prospective n'a montré son intérêt en termes de survie globale [55–57].

3.4.3.2. *Radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans les récurrences.* La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des gliomes de haut grade en récurrence est envisageable après discussion individuelle en réunion de concertation pluridisciplinaire [55–58].

3.4.3.2.1. *Facteurs de décision thérapeutiques.* Plusieurs facteurs peuvent être évoqués [58] :

- intervalle entre la première radiothérapie et la réirradiation : cet intervalle est variable selon les séries et ne ressort pas toujours comme un facteur pronostique. Il est habituel dans les essais cliniques de retenir un délai de six mois avant de proposer une réirradiation ;
- indice de Karnofsky : un indice d'au moins 70 % est souvent retrouvé comme facteur pronostique ;
- âge des patients : l'âge n'est pas retrouvé comme facteur pronostique ;
- volume tumoral : le volume tumoral n'apparaît pas comme un facteur pronostique en raison des valeurs variables dans les séries, valeurs liées aussi au type de radiothérapie. Le volume est plus un déterminant de la toxicité ;
- grade histologique : malgré des résultats contradictoires, les tumeurs de grade III ont un pronostic plus favorable que celles de grade IV après réirradiation.

3.4.3.2.2. *Techniques d'irradiation.* La principale technique utilisée est la radiothérapie en conditions stéréotaxiques : séance unique, ou multifractionnée (hypo- ou normofractionnée) en

sachant que les modalités plurifractionnées sont mieux tolérées [55–58]. Les doses–fractionnements proposés sont :

- 36 Gy à raison de 2 Gy par jour [59] ;
- 30 à 35 Gy à raison de 3 à 3,5 Gy par jour, soit 20–40 Gy en limitant les doses par fraction à au plus 5 Gy sur l'isodose d'enveloppe. Au-delà de 40 Gy de dose totale, le risque de complications augmente significativement [60,61] ;
- 15 à 20 Gy en une séance [62].

4. Radiothérapie des tumeurs gliales de grade III

Les gliomes de grade III sont définis par leur type cellulaire selon la classification de l'OMS de 2007. Ils se déclinent en astrocytomes, oligodendrogliomes et oligo-astrocytomes anaplasiques. La relecture anatomopathologique en cas de gliomes de grade III est recommandée. L'apport des études moléculaires est primordial et vient compléter l'analyse anatomopathologique [63].

La recherche de la codélétion 1p19q est systématique. La codélétion s'observe essentiellement dans les oligodendrogliomes anaplasiques (60 à 80 % des cas), les oligo-astrocytomes anaplasiques (20 à 30 % des cas) et très rarement dans les astrocytomes anaplasiques (0 à 5 % des cas). Cette codélétion indique un pronostic plus favorable en comparaison avec les tumeurs non codélétées [64–67]. Elle semble avoir un rôle propre pronostique et prédictif de sensibilité aux traitements.

La recherche de la mutation IDH1 est importante. Elle est pratiquement toujours associée à la codélétion 1p19q mais est instable en l'absence de codélétion 1p19q [68–72]. Quand la mutation est isolée, elle définit un sous-groupe de pronostic intermédiaire entre les tumeurs codélétées et mutées et les tumeurs non codélétées et non mutées.

Par conséquent, la description du traitement des gliomes anaplasiques suivra une stratification selon les données de la biologie moléculaire : oligodendrogliomes et oligo-astrocytomes codélétés 1p19q et mutés IDH1 ; oligodendrogliomes et oligo-astrocytomes non codélétés 1p19q et mutés IDH1 ; gliomes mixtes et astrocytomes non codélétés et non mutés.

4.1. Indications de la radiothérapie

4.1.1. Oligodendrogliomes et oligo-astrocytomes codélétés 1p19q et mutés IDH1

Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie et une chimiothérapie de type procarbazine-CCNU-vincristine (PCV), délivrée soit avant, soit après la radiothérapie [64–67].

4.1.2. Oligodendrogliomes et oligo-astrocytomes non codélétés 1p19q et mutés IDH1

Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie. Deux options associées sont envisageables : soit du témozolomide en concomitance (référentiel prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques) ; soit une chimiothérapie de type procarbazine-CCNU-vincristine, délivrée soit avant soit après la radiothérapie [64–67,73].

4.1.3. Oligo-astrocytomes et astrocytomes non codélétés 1p19q et non mutés IDH1

Le traitement de référence après chirurgie (exérèse ou biopsie) est une radiothérapie exclusive [65,67]. La place d'une chimiothérapie associée reste à définir. L'essai de l'EORTC 26053-26054 CATNON (NCT00626990) pour les gliomes anaplasiques non codélétés 1p19q comporte quatre bras de traitement : radiothérapie seule contre radiothérapie et témozolomide concomitant contre radiothérapie, puis témozolomide contre radiothérapie et

témozolomide concomitant, puis témozolomide. Cet essai est en cours.

4.1.4. Sujets de plus de 70 ans en mauvais état général (indice de Karnofsky inférieur à 50 %)

Une radiothérapie hypofractionnée peut être mise en balance avec des soins palliatifs seuls ou une chimiothérapie [74]. L'Anocef propose que chez les sujets âgés (de plus de 70 ans) ou en mauvaise situation clinique fonctionnelle (indice de Karnofsky de moins de 70 %), un schéma de radiothérapie hypofractionnée accélérée, soit appliqué : 40 à 50 Gy en 15 à 20 fractions [33].

4.2. Dose totale et fractionnement

La dose totale recommandée, délivrée au point de l'ICRU, est de 59,4–60 Gy en 30–33 fractions de 1,8 à 2 Gy, sur 6 à 6,5 semaines et cela, quel que soit le statut 1p19q et IDH [64–67,75].

4.3. Délimitation des volumes cibles

L'irradiation des gliomes anaplasiques est classiquement focalisée aux volumes cibles [38]. Il existe plusieurs écoles pour la définition du volume cible. Cependant, ces derniers sont très imparfaitement décrits [44].

4.3.1. Schéma européen (EORTC)

Le schéma européen (EORTC) propose deux volumes cibles, sans précision sur le volume tumoral macroscopique et le volume cible anatomoclinique [66,67] :

- volume cible prévisionnel 45 Gy : marge de 2,5 cm autour de l'hypersignal T2 Flair tumoral ;
- volume cible prévisionnel 59,4 Gy : marge de 1,5 cm autour de la prise de contraste.

4.3.2. Schéma américain (RTOG)

Les Américains du RTOG proposent un schéma à deux volumes sans précision sur le volume tumoral macroscopique, le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel [64,65] :

- volume 50,4 Gy : marge de 2 cm autour de l'anomalie T2 ;
- volume 59,4 Gy : marge de 1,5 cm autour de la prise de contraste ; en l'absence de prise de contraste, marge de 10 mm autour de la cavité opératoire.

4.3.3. Schéma selon Minniti et al.

Minniti et al. proposent un volume unique [75] :

- volume cible anatomoclinique 60 Gy : marge de 1 cm autour de la tumeur résiduelle (sans précision) ;
- volume cible prévisionnel 60 Gy : marge de 3 à 5 mm autour du volume cible anatomoclinique 60 Gy.

4.3.4. Schéma selon Wick et al.

Wick et al. proposent un volume unique [71] : volume cible anatomoclinique 60 Gy : marge de 20 cm autour du volume tumoral macroscopique (sans précision).

4.4. Description des techniques de radiothérapie

4.4.1. Technique de référence : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [13]. La dose est prescrite au point de

l'ICRU. En ce qui concerne la balistique : au moins trois faisceaux, coplanaires ou non, de 4 à 25 MV. Des collimateurs multilames et des compensateurs sont utilisés pour s'adapter aux courbures du crâne et aux éventuelles variations de densité.

4.4.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est une option non validée [48]. À ce jour, elle n'a rien apporté en termes de survie [76,77]. Sa place doit être définie dans des essais thérapeutiques. Son utilisation dans les essais a pour but d'évaluer soit l'effet protecteur sur les tissus sains sans nécessairement améliorer le taux de contrôle local, soit la possibilité d'augmenter la dose au sein de la tumeur (hypofractionnement, *boost* concomitant) avec ou sans utilisation d'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons, IRM multimodalités) pour améliorer le taux de contrôle local [7,13,50–54]. Des études de qualité de vie doivent être nécessairement associées.

Cependant, son caractère protecteur des tissus sains permet d'envisager son utilisation en cas de pronostic favorable et de longue espérance de vie comme les patients ayant des oligodendrogliomes et oligoastrocytomes codélétés 1p19q et mutés IDH1 ; oligodendrogliomes et oligoastrocytomes non codélétés 1p19q et mutés IDH1 [64,66,70,73,78]. Dans ces cas, la RCMI est une option possible, d'autant qu'elle améliore la conformation et la protection des organes à risque, sans toutefois augmenter la dose intégrale dans les tissus sains et leur exposition aux faibles doses [79].

4.4.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La technique a été décrite au paragraphe 3.4.3.

5. Radiothérapie des tumeurs gliales de grade II

Les gliomes de grade II de l'adulte représentent 15 % des gliomes. La chirurgie avec une exérèse complète ou subtotale représente la première option thérapeutique sachant que le recours à un autre traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) sera nécessaire à un moment ou à un autre, compte tenu du potentiel évolutif inéluctable à plus ou moins long terme de ces tumeurs. Les questions sont les suivantes [80,81] :

- nature du traitement à proposer (radiothérapie ou chimiothérapie) ?
- séquence de ces traitements, c'est-à-dire soit en postopératoire immédiat, soit de façon retardée ?

La place de la radiothérapie est encore discutée. Un essai randomisé a montré qu'une radiothérapie postopératoire précoce retarde les récurrences symptomatiques sans modifier la survie globale [82]. Les conséquences sur les fonctions supérieures à long terme sont mal évaluées [83].

5.1. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie est indiquée pour les gliomes de bas grade en cas de :

- tumeur non résécable ;
- tumeur récidivante résécable ;
- tumeur de pronostic défavorable (atteinte de la ligne médiane, diamètre supérieur à 6 cm, symptomatologie neurologique préopératoire, âge supérieur à 40 ans, astrocytome, résection partielle, épilepsie non contrôlée) ;
- tumeur évolutive après chimiothérapie [84–88] ;

- gliomes de bas grade décrits comme triple négatifs (sans mutation IDH, sans mutation P53, sans codélétion 1p19q) de pronostic défavorable [89].

À noter que certains proposent une chimiothérapie première en cas de gliomes de large volume [90].

5.2. Dose totale et fractionnement

Deux essais randomisés multicentriques incluant 592 patients ont comparé deux niveaux de dose : soit 45 Gy contre 59,4 Gy ; soit 50,4 Gy contre 64,8 Gy par fraction de 1,8 Gy [91,92]. Aucune différence en termes de survie globale n'apparaissait entre les différents schémas et la qualité de vie était meilleure avec la dose de 45 Gy [93]. La dose totale recommandée, délivrée au point de l'ICRU, est donc de 45 à 50,4 Gy en 25 à 28 fractions de 1,8 Gy, sur 5 à 5,5 semaines.

5.3. Délimitation des volumes cibles

L'irradiation des gliomes de grade II est focalisée aux volumes cibles [38]. Il existe plusieurs recommandations pour la définition des volumes cibles.

5.3.1. Schéma de l'EORTC

L'EORTC propose un schéma à volume unique [94] :

- volume cible anatomoclinique 50,4 Gy : marge de 1 à 1,5 cm autour de l'hypersignal T2 Flair tumoral ; de la prise de contraste et de la cavité opératoire ;
- volume cible prévisionnel 50,4 Gy : marge de 5 à 7 mm autour du volume cible anatomoclinique 50,4 Gy.

5.3.2. Schéma du RTOG

Le RTOG propose un schéma à volume unique sans précision sur le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel [95] :

- volume 54 Gy : marge de 2 cm entre les anomalies T2 Flair et les bords des faisceaux, soit un volume cible anatomoclinique approximativement à 10 mm du volume tumoral macroscopique (signal Flair).

En pratique, les recommandations du RTOG correspondent mieux aux habitudes mais la marge est souvent réduite pour des raisons de tolérance.

5.4. Description de la technique de référence

5.4.1. Technique de référence : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [13]. La dose est prescrite au point de l'ICRU. En ce qui concerne la balistique et l'appareil de traitement : au moins trois faisceaux, coplanaires ou non, photons X de 4 à 25 MV. Des collimateurs multilames et des filtres sont utilisés pour s'adapter aux courbures du crâne et aux éventuelles variations de densité.

5.4.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est une option pour protéger les organes à risque [79,96].

Tableau 2

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des gliomes.

Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Glioblastome</i>				
Irradiation externe systématique après chirurgie (biopsie ou exérèse)				
Sujets âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de performance selon l'OMS 0, 1, 2 ou indice de Karnofsky \geq 70)				
Irradiation en une phase				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique : prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
Volume cible anatomoclinique				
EORTC : volume tumoral macroscopique + 20–30 mm				
Anocef : volume tumoral macroscopique + 10 mm				
MD Anderson Cancer Center : volume tumoral macroscopique + 20 mm				
Volume cible prévisionnel : selon les centres				
Doses				
Volume cible prévisionnel : 60 Gy/30 fractions/5 fois par semaine				
Ou				
Irradiation en deux phases (RTOG)				
Volumes				
GTV1				
Hypersignal Flair et prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
GTV2				
Prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
CTV1 : GTV1 + 20 mm				
CTV2 : GTV2 + 20 mm				
PTV1 et 2 : selon les centres				
Doses				
PTV1 : 46 Gy/23 fractions/5 fois par semaine				
PTV2 : 60 Gy/30 fractions/5 fois par semaine				
Irradiation externe systématique après chirurgie (biopsie ou exérèse)				
Sujets âgés de plus de 70 ans en bon état général (indice de Karnofsky \geq 50 %)				
Irradiation en une phase				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique				
Prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
Volume cible anatomoclinique				
EORTC : volume tumoral macroscopique + 15 mm				
Anocef : volume tumoral macroscopique + 10 mm				
Minniti et al. : volume tumoral macroscopique + 20 mm				
RTOG : volume tumoral macroscopique (T1 gadolinium et hypersignal Flair) + 20 mm				
Volume cible prévisionnel : selon les centres				
Doses				
Volume cible prévisionnel : 40,05 Gy/15 fractions/5 fois par semaine				
Irradiation externe après chirurgie (biopsie ou exérèse)				
Sujets âgés de plus de 70 ans en mauvais état général (indice de Karnofsky < 50 %), si indication de radiothérapie retenue				
Irradiation en une phase				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique				
Prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
Volume cible anatomoclinique				
EORTC : volume tumoral macroscopique + 15 mm				
Anocef : volume tumoral macroscopique + 10 mm				
Minniti et al. : volume tumoral macroscopique + 20 mm				
RTOG : volume tumoral macroscopique (T1 gadolinium et hypersignal Flair) + 20 mm				
NORDIC : sans précision				
Volume cible anatomoclinique : selon les centres				
Doses				
Volume cible prévisionnel : 40,05 Gy/15 fractions/5 fois par semaine				
Sinon				

Tableau 2 (Suite)

Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Gliomes de grade III</i>				
Irradiation externe systématique après chirurgie (biopsie ou exérèse)				
Sujets en bon état général (indice de Karnofsky \geq 50 %)				
Irradiation en une phase				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique				
Hypersignal Flair et prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
Volume cible anatomoclinique				
Minniti et al. : volume tumoral macroscopique + 10 mm				
Wick et al. : volume tumoral macroscopique + 20 mm				
Volume cible prévisionnel : selon les centres				
Doses				
Volume cible prévisionnel : 59,4–60 Gy/30–33 fractions/5 fois par semaine				
Ou				
Irradiation en deux phases				
Volumes				
GTV1				
Hypersignal Flair et prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
GTV2				
Prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
CTVs				
EORTC				
CTV1 : GTV1 + 25 mm				
CTV2 : GTV2 + 25 mm				
RTOG				
CTV1 : GTV1 + 20 mm				
CTV2 : GTV2 + 15 mm				
PTV1 et 2 : selon les centres				
Doses				
EORTC				
PTV1 : 45 Gy/25 fractions/5 fois par semaine				
PTV2 : 59,4 Gy/33 fractions/5 fois par semaine				
RTOG				
PTV1 : 50,4 Gy/28 fractions/5 fois par semaine				
PTV2 : 59,4 Gy/33 fractions/5 fois par semaine				
Irradiation externe après chirurgie (biopsie ou exérèse)				
Sujets âgés de plus de 70 ans en mauvais état général (indice de Karnofsky < 50 %)				
Si indication de radiothérapie retenue				
Irradiation en une phase				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique				
Hypersignal Flair et prise de contraste (séquence T1 gadolinium)				
Volume cible anatomoclinique				
Anocéf : volume tumoral macroscopique + 10 mm				
Volume cible prévisionnel : selon les centres				
Doses				
Volume cible prévisionnel : 40,05 Gy/15 fractions/5 fois par semaine				
<i>Gliomes de grade II</i>				
Irradiation externe après chirurgie (biopsie ou exérèse), si indication de radiothérapie retenue				
Irradiation en une phase				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique				
Hypersignal Flair (et prise de contraste [séquence T1 gadolinium] s'il y a lieu)				
Volume cible anatomoclinique				
EORTC : volume tumoral macroscopique + 10–15 mm				
RTOG : volume tumoral macroscopique + 20 mm				
Volume cible prévisionnel : selon les centres				
Doses				
Volume cible prévisionnel : 45–50,4 Gy/25–28 fractions/5 fois par semaine				

5.4.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Pour les gliomes de bas grade, aucune recommandation ou option ne peut être proposée en raison du manque de données.

Le **Tableau 2** présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie des gliomes.

Déclaration de liens d'intérêts

L.F., D.A., J.B., G.N. et J.J.M déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

L'auteur G.T. n'a pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- Martin V, Moyal E, Delannes M, Padovani L, Sunyach MP, Feuvret L, et al. Radiothérapie des tumeurs cérébrales : quelles marges ? *Cancer Radiother* 2013;17:434–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.136>.
- Guarnaschelli JN, Vagal AS, McKenzie JT, McPherson CM, Warnick RE, Batra V, et al. Target definition for malignant gliomas: no difference in radiation treatment volumes between 1.5 T and 3 T magnetic resonance imaging. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:e195–201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2013.11.003>.
- Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.039>.
- Pacholke HD, Amdur RJ, Schmalfluss IM, Louis D, Mendenhall WM. Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. *Am J Clin Oncol* 2005;28:143–7.
- Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20 [ce numéro].
- Gil-Perotin S, Marin-Husstege M, Li J, Soriano-Navarro M, Zindy F, Roussel MF, et al. Loss of p53 induces changes in the behavior of subventricular zone cells: implication for the genesis of glial tumors. *J Neurosci* 2006;26:1107–16, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3970-05.2006>.
- Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, Kawasaki K, et al. Phase 2 trial of hypofractionated high-dose intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:793–800, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.011>.
- Lee P, Eppinga W, Lagerwaard F, Cloughesy T, Slotman B, Nghiemphu PL, et al. Evaluation of high ipsilateral subventricular zone radiation therapy dose in glioblastoma: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:609–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.01.009>.
- Ådeberg S, König L, Bostel T, Harrabi S, Welzel T, Debus J, et al. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone. *Int J Radiat Oncol* 2014;90:886–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.027>.
- Truc G, Martin É, Mirjolet C, Chamois J, Petitfils A, Créhange G. Quelle place pour l'irradiation panencéphalique avec épargne des hippocampes ? *Cancer Radiother* 2013;17:419–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.06.042>.
- Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a Phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810–6, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909>.
- Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ, Giolda BT, Turian JV. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:442–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1754-9485.2011.02282.x>.
- Brada M, Haylock B. Is current technology improving outcomes with radiation therapy for gliomas? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e89–94, http://dx.doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.e89.
- Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.06.082>.
- Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916–26.
- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Fenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527–35.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707–15.
- Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol* 2012;83:93–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1992>.
- Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:221–7.
- Balducci L, Cox CE, Greenberg H, Miguel RV, Karl R, Fabri PJ. Management of cancer in the older aged person. *Cancer* 1994;1:132–7.
- Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259–73.
- Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol* 2007;85:339–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-007-9426-z>.
- Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcayevsky D, Kanner AA, Bokstein F, Corn BW. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol* 2011;105:1–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-011-0589-2>.
- Noël G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, Le Rhun E, et al. Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: a French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol* 2012;109:167–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-012-0883-7>.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
- Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 2008;9:29–38, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70384-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70384-4).
- Scott J, Tsai Y-Y, Chinnaiyan P, Yu H-HM. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:206–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.033>.
- Scott JG, Suh JH, Elson P, Barnett GH, Vogelbaum MA, Peereboom DM, et al. Aggressive treatment is appropriate for glioblastoma multiforme patients 70 years old or older: a retrospective review of 206 cases. *Neuro-Oncol* 2011;13:428–36, <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nor005>.
- Weller M. Assessing the MGMT status in glioblastoma: one step forward, two steps back? *Neuro-Oncol* 2013;15:253–4, <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/not014>.
- Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, Carpentier C, Labussière M, Lesimple T, et al. Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 glioblastoma patients. *Cancer* 2012;118:4201–11, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27392>.
- Pérez-Larraya JG, Ducray F, Chinot O, Cattray-Thomas I, Taillandier L, Guillamo JS, et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3050–5.
- Taillandier L, Bauchet L, Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K, Duffau H, et al. Référentiel de l'Anocef pour les gliomes de l'adulte. Marseille: Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef); 2012 [accès le 6 décembre 2014] http://www.anocef.org/download.php?modele=anocef_referentiels.
- Bleehen NM, Stenning SP, The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 1991;64:769–74.
- Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1635–42.
- Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas-re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr Publ Natl Cancer Inst* 1988;279–84.
- Laperriere N, Weller M, Stupp R, Perry JR, Brandes AA, Wick W, et al. Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev* 2013;39:350–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.008>.
- Whitfield GA, Kennedy SR, Djoukhadar IK, Jackson A. Imaging and target volume delineation in glioma. *Clin Oncol* 2014;26:364–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.04.026>.
- Noël G, Guillemin R. Délimitation des glioblastomes : simplicité de la complexité, apport de l'imagerie. *Cancer Radiother* 2011;15:484–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2011.07.237>.

- [40] Kantor G, Loiseau H. Volumes-cibles anatomocliniques (CTV et CTV) des tumeurs gliales. *Cancer Radiother* 2005;9:230–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2005.04.002>.
- [41] McDonald MW, Shu H-KG, Curran WJ, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:130–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.048>.
- [42] Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebueno N, Spicer C, Garcia J, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:144–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.009>.
- [43] Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol* 2010;97:377–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.020>.
- [44] Fogh S, Wahl M, Anwar M, Haas-Kogan D, Clarke JL, Sneed PK. Standardization and quality assurance of radiation therapy volumes for adults with high-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2014;24:259–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.06.009>.
- [45] Sherriff J, Tamangani J, Senthil L, Cruickshank G, Spooner D, Jones B, et al. Patterns of relapse in glioblastoma multiforme following concomitant chemoradiotherapy with temozolomide. *Br J Radiol* 2013;86:20120414, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20120414>.
- [46] Wick W, Stupp R, Beule AC, Bromberg J, Wick A, Ernemann U, et al. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro-Oncol* 2008;10:1019–24, <http://dx.doi.org/10.1215/15228517-2008-058>.
- [47] Nguyen L, Touch S, Nehme-Schuster H, Antoni D, Eav S, Clavier JB, et al. Outcomes in newly diagnosed elderly glioblastoma patients after concomitant temozolomide administration and hypofractionated radiotherapy. *Cancers (Basel)* 2013;5:1177–98, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers5031177>.
- [48] Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenes Al* 2012;188:97–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-011-0015-x>.
- [49] Chen YD, Feng J, Fang T, Yang M, Qiu XG, Jiang T. Effect of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy on clinical outcomes in patients with glioblastoma multiforme. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2320–4.
- [50] Ammirati M, Chotai S, Newton H, Lamki T, Wei L, Grecula J. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2014;21:633–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.09.005>.
- [51] Hingorani M, Colley WP, Dixit S, Beavis AM. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: a strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol* 2012;85:e770–81, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/83827377>.
- [52] Reddy K, Damek D, Gaspar LE, Ney D, Waziri A, Lillehei K, et al. Phase II trial of hypofractionated IMRT with temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:655–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.035>.
- [53] Monjazeb AM, Ayala D, Jensen C, Case LD, Bourland JD, Ellis TL, et al. A phase I dose escalation study of hypofractionated IMRT field-in-field boost for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:743–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.018>.
- [54] Reddy K, Gaspar LE, Kavanagh BD, Chen C. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with temozolomide chemotherapy may alter the patterns of failure in patients with glioblastoma multiforme. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:714–21, <http://dx.doi.org/10.1111/1754-9485.12185>.
- [55] Sheehan JP, Lee CC. Stereotactic radiosurgery for recurrent high-grade gliomas. *World Neurosurg* 2014;82:e593–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2014.06.042>.
- [56] Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ, et al. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014;118:489–99, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-013-1337-6>.
- [57] Clavier JB, Voirin J, Kehrli P, Noël G. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des gliomes de haut grade : une revue de la littérature. *Cancer Radiother* 2010;14:739–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2010.03.021>.
- [58] Amichetti M, Amelio D. A review of the role of re-irradiation in recurrent high-grade glioma (HGG). *Cancers* 2011;3:4061–89, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers3044061>.
- [59] Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:8863–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4157>.
- [60] Laing RW, Warrington AP, Graham J, Britton J, Hines F, Brada M. Efficacy and toxicity of fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of recurrent gliomas (phase I/II study). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1993;27:22–9.
- [61] Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, Warrington AP, Hines F, Ashley SE, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:393–8.
- [62] Skieie BS, Enger PØ, Brøgger J, Ganz JC, Thorsen F, Heggdal JJ, et al. γ knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg* 2012;78:658–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.024>.
- [63] Gorlia T, Delattre JY, Brandes AA, Kros JM, Taphoorn MJB, Kouwenhoven MCM, et al. New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49:3477–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.039>.
- [64] Cairncross G. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707–14, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.3414>.
- [65] Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III Trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337–43, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2674>.
- [66] Van den Bent MJ. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715–22, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6078>.
- [67] Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31:344–50, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229>.
- [68] Labussière M, Sanson M, Idbaih A, Delattre JY. IDH1 gene mutations: a new paradigm in glioma prognosis and therapy? *Oncologist* 2010;15:196–9, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009.0218>.
- [69] Labussière M, Idbaih A, Wang XW, Marie Y, Boisselier B, Falet C, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology* 2010;74:1886–90, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e1cf3a>.
- [70] Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJB, Wesseling P, et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglioma tumors: a report of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res* 2010;16:1597–604, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2902>.
- [71] Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874–80.
- [72] Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007104, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007104.pub2>.
- [73] Cairncross G, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglioma tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:783–90, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3726>.
- [74] Ducray F, del Rio MS, Carpentier C, Psimaras D, Idbaih A, Dehais C, et al. Up-front temozolomide in elderly patients with anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neurooncol* 2011;101:457–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-010-0264-z>.
- [75] Minniti G, Scaringi C, Arcella A, Lanzetta G, Di Stefano D, Scarpino S, et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. *J Neurooncol* 2014;118:377–83, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1443-0>.
- [76] Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:892–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.067>.
- [77] Cho KH, Kim JY, Lee SH, Yoo H, Shin SH, Moon SH, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:390–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.029>.
- [78] Habets EJJ, Taphoorn MJB, Nederend S, Klein M, Delgado D, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol* 2014;116:161–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-013-1278-0>.
- [79] Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, Chang EL, Mahajan A, Woo SY. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1135–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.10.032>.
- [80] Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncol* 2014;17(3):332–42, <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nou153>.
- [81] Veeravagu A, Jiang B, Ludwig C, Chang SD, Black KL, Patil CG. Biopsy versus resection for the management of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD009319, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009319.pub2>.

- [82] Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomized trial. *Lancet* 2005;366:985–90, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67070-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67070-5).
- [83] Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8:810–8.
- [84] Waqar M, Hanif S, Rathi N, Das K, Zakaria R, Brodbelt AR, et al. Diagnostic challenges, management and outcomes of midline low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2014;120:389–98, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1563-6>.
- [85] Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–84.
- [86] Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:218–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.003>.
- [87] Youland RS, Schomas DA, Brown PD, Nwachukwu C, Buckner JC, Gianini C, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past 50 years. *Neuro-Oncol* 2013;15:1102–10, <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/not080>.
- [88] Kaya V, Aksu MG, Korcum AF, Ozdemir B, Ceçen Y, Sindir B, et al. Clinical prognostic factors of adjuvant radiation therapy for low-grade gliomas: results of 10 years survival. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1336–43.
- [89] Figarella-Branger D, Bouvier C, Paula AM, Mokhtari K, Colin C, Loundou A, et al. Molecular genetics of adult grade II gliomas: towards a comprehensive tumor classification system. *J Neurooncol* 2012;110:205–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-012-0953-x>.
- [90] Ducray F. Chemotherapy for diffuse low-grade gliomas in adults. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:673–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.08.006>.
- [91] Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:549–56.
- [92] Shaw E. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North central cancer treatment group/Radiation therapy oncology group/Eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2267–76, 10.1200/JCO.2002.09.126.
- [93] Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, Rutten EH, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 1998;34:1902–9.
- [94] Fairchild A, Weber DC, Bar-Deroma R, Gulyban A, Fenton PA, Stupp R, et al. Quality assurance in the EORTC 22033-26033/CE5 phase III randomized trial for low grade glioma: the digital individual case review. *Radiother Oncol* 2012;103:287–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.002>.
- [95] Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30:3065–70, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.35.8598>.
- [96] Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e487–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.021>.
- [97] Gondi V, Tomé WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol* 2010;97:370–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.013>.
- [98] Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Terrenato I, Esposito V, Arcella A, et al. Standard (60 Gy) or short-course (40 Gy) irradiation plus concomitant and adjuvant temozolomide for elderly patients with glioblastoma: a Propensity-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.013>.
- [99] Nelson DF, Curran WJ, Scott C, Nelson JS, Weinstein AS, Ahmad K, et al. Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma—possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:193–207.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 9

Radiothérapie des métastases cérébrales



Radiotherapy for brain metastases

I. Latorzeff^{a,b}, D. Antoni^c, S. Gaudaire-Josset^d, L. Feuvret^e, A. Tallet-Richard^f,
G. Truc^g, G. Noël^{c,*}

^a Centre régional de radiochirurgie stéréotaxique, CHU Rangueil, avenue Jean-Poulhès, 31052 Toulouse cedex, France

^b Service de radiothérapie, groupe Oncorad Garonne, clinique Pasteur, « L'Atrium », 1, rue de la Petite-Vitesse, 31300 Toulouse, France

^c Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, Unicancer, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67065 Strasbourg, France

^d Service de physique médicale, institut de cancérologie de l'Ouest, centre René-Gauducheau, Unicancer, 44805 Saint-Herblain, France

^e Service de radiothérapie, CHU Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris cedex, France

^f Département universitaire de radiothérapie, institut Paoli-Calmette, Unicancer, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13273 Marseille, France

^g Département universitaire de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, Unicancer, 1, rue Professeur-Marion, BP 77980, 21079 Dijon cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Métastases cérébrales
Cognition
Hippocampe
RCMI
Stéréotaxie

RÉSUMÉ

La radiothérapie des métastases cérébrales est devenue plus complexe. En effet, l'espérance de vie des patients ayant augmenté, les effets secondaires doivent être absolument évités et les retraitements sont monnaie courante. Les effets secondaires cognitifs doivent être prévenus et les techniques les plus modernes de radiothérapie sont utilisées de façon récurrente. Les nouvelles classifications des patients atteints de métastases cérébrales permettent d'orienter le traitement de façon plus pertinente. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques a supplanté l'irradiation encéphalique en totalité tant pour les patients atteints de métastases en place que pour ceux qui ont été opérés. La protection hippocampique est possible avec les traitements avec modulation d'intensité. Sa pertinence en termes de conservation des fonctions cognitives reste à démontrer clairement mais la demande est de plus en plus forte. Bien que s'adressant à des malades en phase palliative, la prise en charge des métastases cérébrales est l'une des localisations pour laquelle la réflexion technique est la plus exigeante.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Radiotherapy for brain metastases has become more multifaceted. Indeed, with the improvement of the patient's life expectancy, side effects must be undeniably avoided and the retreatments or multiple treatments are common. The cognitive side effects should be warned and the most modern techniques of radiation therapy are used regularly to reach this goal. The new classifications of patients with brain metastases help guiding treatment more appropriately. Stereotactic radiotherapy has supplanted whole brain radiation therapy both for patients with metastases in place and for those who underwent surgery. Hippocampus protection is possible with intensity-modulated radiotherapy. Its relevance in terms of cognitive functioning should be more clearly demonstrated but the requirement, for using it, is increasingly strong. While addressing patients in palliative phase, the treatment of brain metastases is one of the localisations where technical thinking is the most challenging.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Keywords:

Brain metastasis
Cognition
Hippocampus
IMRT
Stereotactic

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gnoel@strasbourg.unicancer.fr (G. Noël).

1. Indications de la radiothérapie

Vingt à 40 pour cent des patients cancéreux sont atteints de métastases cérébrales [1,2]. Leur incidence est en augmentation du fait du vieillissement de la population, entraînant un accroissement du nombre de cancers, de l'augmentation de l'incidence des cancers broncho-pulmonaires, des progrès des méthodes diagnostiques et de traitements systémiques plus efficaces allongeant la durée de vie des patients. Leur incidence est variable en fonction de la tumeur primitive et de son histologie. Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de métastases cérébrales (34 %), suivi du cancer du sein (30 %) et du mélanome [3–8].

La base de cet article, en particulier concernant les indications, est le référentiel de l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocéf) [11]. D'autres référentiels similaires concernant les métastases cérébrales ont été publiés sous l'égide de l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) ou l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [9,10]. Les classifications pronostiques ont fait l'objet d'une revue récente [12]. L'un des indices pronostiques est le score DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment) [13]. Ce score permet d'identifier quatre groupes de patients avec des durées médianes de survie significativement différentes, variant de 3,1 à 16,7 mois. Pour les patients qui n'entrent pas dans la classification DS-GPA, la classification RPA (Recursive Partitioning Analysis) reste la référence [14], avec potentiellement l'adaptation proposée pour la classe II du RPA [15].

1.1. Lésions en place

1.1.1. Irradiation de l'encéphale en totalité

Le traitement de référence des métastases cérébrales reste l'irradiation de l'encéphale en totalité [16]. Cependant, depuis plusieurs années, l'irradiation en conditions stéréotaxiques permet d'améliorer le taux de contrôle local des tumeurs et a pris une place croissante. L'irradiation de l'encéphale permet de traiter les métastases en place et d'avoir une action sur les lésions microscopiques. Cependant, dans les cas de tumeur primitive en place ou de métastases extracrâniennes présentes, l'irradiation de l'encéphale

ne prévient pas un ensemenement dans un second temps. D'autre part, les effets secondaires à court et long terme sont un des inconvénients majeurs de cette irradiation. Au-delà de trois métastases (voire de cinq métastases), l'irradiation de l'encéphale reste la référence (Fig. 1). Dans le cadre du cancer du rein et du mélanome, le bénéfice de l'irradiation de l'encéphale en termes de taux de contrôle local ou de survie sans récurrence ou globale reste incertain [17,18].

1.1.2. Compléments d'irradiation radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée après irradiation de l'encéphale en totalité

L'indication n'est retenue que pour les patients atteints d'une ou deux métastases cérébrales et qui ne peuvent pas bénéficier d'une radiothérapie stéréotaxique [19,20].

1.1.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Une analyse récente semble montrer que la qualité de vie des patients recevant une radiothérapie en conditions stéréotaxiques en première intention suivie d'une irradiation de l'encéphale au moment de la rechute est meilleure que lorsque le traitement mixte est délivré d'emblée [21]. La radiothérapie stéréotaxique peut être délivrée en dose unique ou être fractionnée. La majorité des publications concerne la radiothérapie en dose unique. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques en dose unique peut donc être recommandée quand le patient est atteint d'une à cinq métastases de moins de 3 cm [22]. Pour les métastases de plus de 3 cm, une radiothérapie en conditions stéréotaxiques fractionnée est préconisée (accord d'experts).

1.2. Irradiation prophylactique de l'encéphale en totalité

L'irradiation de l'encéphale en totalité prophylactique a démontré son efficacité en termes de réduction du taux de rechute cérébrale, survie sans progression et survie globale, chez les patients en situation de régression complète d'un carcinome bronchique à petites cellules, localisé au thorax. En cas de régression partielle ou de stabilité de la tumeur primaire, ou dans les cas

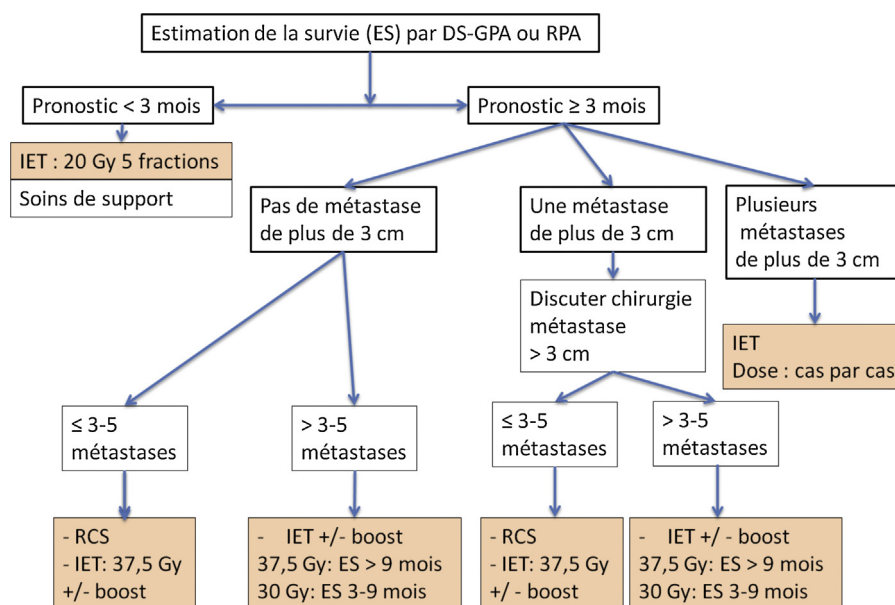


Fig. 1. Diagramme d'adaptation des traitements proposés en fonction du score DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment) ou de celui du RPA (Recursive Partitioning Analysis). Pour les métastases de plus de 3 cm, la radiothérapie conditions stéréotaxiques est fractionnée. IET : irradiation encéphalique en totalité ; RCS : radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

de tumeurs initialement étendues, les données sont plus limitées [23–25].

1.3. Irradiation postopératoire

La technique de radiothérapie postopératoire des métastases cérébrales a évolué ces dernières années. Si l'irradiation de l'encéphale en totalité garde des indications justifiées par des essais randomisés [26–28], la radiothérapie en conditions stéréotaxiques trouve son argumentaire dans des études rétrospectives et une méta-analyse [29]. Selon une méta-analyse, l'irradiation de l'encéphale en totalité permet de diminuer le nombre de récurrences en dehors de la cavité opératoire sans améliorer le taux de contrôle local ni ceux de survie. D'aucuns préconisent, à la place de l'irradiation de l'encéphale en totalité avec complément d'irradiation (*boost*) et en l'absence de radiothérapie en conditions stéréotaxiques disponible, une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée et limitée à la cavité tumorale jusqu'à une dose curative.

1.4. Radiothérapie de rattrapage ou de rechute

La radiothérapie de rattrapage répond à plusieurs situations :

- après une reprise évolutive de métastases cérébrales ayant précédemment répondu à une irradiation de l'encéphale en totalité ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques ;
- lors d'une poursuite évolutive de métastases cérébrales n'ayant pas répondu à une encéphale en totalité ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques ;
- lors de l'apparition de nouvelles métastases après une encéphale en totalité ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Cependant, après une irradiation en conditions stéréotaxiques, une suspicion de reprise évolutive ou de poursuite évolutive ne doit pas être confondue avec une augmentation passagère de la lésion ou une radionécrose (« fausse progression »).

La radiothérapie de rattrapage peut s'envisager des façons suivantes :

- radiothérapie en conditions stéréotaxiques après une radiothérapie en conditions stéréotaxiques ;
- radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée après une radiothérapie en conditions stéréotaxiques plus rarement après une précédente irradiation de l'encéphale en totalité ;
- radiothérapie en conditions stéréotaxique après une précédente radiothérapie en conditions stéréotaxique ou après une précédente irradiation de l'encéphale en totalité.

Cependant, il n'existe pas de recommandations en termes de délais à respecter, de schémas dose-fractionnement [30–32].

Après des séances d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou une irradiation de l'encéphale en totalité, de nouvelles lésions opérées peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques à titre adjuvant.

2. Description des protocoles d'acquisition des données anatomiques

2.1. Systèmes d'immobilisation

Pour l'irradiation de l'encéphale en totalité, des masques classiques « tête » ou « tête et cou » sont utilisés.

Pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, les systèmes utilisés sont :

- des masques bivalves plus rigides avec des renforts (front, nez) et éventuellement un appui dentaire [33,34] ;
- des cadres invasifs de stéréotaxie. Ils sont posés sous anesthésie locale dans les services de neurochirurgie et enlevés après la séance [33,34] ; ils sont utilisés pour le traitement par Gamma-Knife® ou la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en séance unique sous accélérateur linéaire (option).

2.2. Examens d'imagerie de repérage

La scanographie dosimétrique et l'IRM d'aide à la délimitation doivent être effectuées dans la semaine qui précède la première séance de radiothérapie, notamment en cas d'irradiation focalisée ou en conditions stéréotaxiques. Les données concernant la spécificité de l'imagerie en conditions stéréotaxiques et les recalage-fusions ont fait l'objet d'une revue récente [33].

2.2.1. Scanographie de repérage

La scanographie de repérage est systématique. L'épaisseur de coupes est de 1 à 3 mm pour l'irradiation de l'encéphale en totalité ou de 1 à 1,25 mm pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. L'emploi de produit de contraste est inutile dans la majorité des cas, mais possible en cas d'irradiation de la cavité opératoire et en cas de contre-indication à l'IRM.

2.2.2. Remnographie avant la radiothérapie

Avant de contre-indiquer une IRM à un patient porteur d'un *pacemaker*, il est utile de prendre avis auprès d'un cardiologue (cf. chapitre 36 [54]).

2.2.2.1. Indications. Les indications de l'IRM dépendent de la technique :

- radiothérapie en conditions stéréotaxiques : obligatoire ;
- radiothérapie conformationnelle focalisée et postopératoire : souhaitable ;
- irradiation de l'encéphale en totalité : conseillée.

2.2.2.2. Choix de la séquence. Une discussion avec le radiologue est primordiale [35–37]. Afin d'optimiser le recalage, une séquence T1 tridimensionnelle avec injection du crâne entier (type *neuro-navigation*) est préconisée.

2.2.2.3. Ordre des séquences. Une injection de produit de contraste avant la réalisation de séquences FLAIR ou T2 améliore la détection des métastases corticales de moins de 10 mm [38].

2.2.2.4. Dose de gadolinium. Si la double ou triple injection a pu montrer un intérêt [39], le risque de fibrose systémique néphrogénique ne permet pas de les recommander.

Les images (axiales, coronales, sagittales) ne sont pas systématiques et doivent être adaptées aux nécessités et aux potentialités de recalage des systèmes de planification des traitements (TPS).

2.2.3. Remnographie préopératoire

L'IRM préopératoire n'est pas systématiquement nécessaire ; elle est préconisée pour l'irradiation de cavité opératoire. La séquence tridimensionnelle de type « *neuronavigation* » est la plus utile.

2.2.4. Recalage-fusion d'images

Le recalage est systématique, en méthode manuelle, semi-automatique ou automatique. Le contrôle de la qualité du recalage est systématique quelle que soit la méthode.

La méthode préconisée est de délimiter le tronc cérébral, les cochlées et les conduits auditifs internes sur la scanographie et

sur l'IRM, puis de vérifier que les structures dessinées sur l'IRM se projettent correctement dans les contours effectués sur la scannographie. Une vérification de la projection de la faux du cerveau et des ventricules peut constituer des critères supplémentaires de vérification.

3. Délimitation des volumes d'intérêt

3.1. Irradiation de l'encéphale en totalité

Le volume cible anatomoclinique correspond à l'ensemble du cerveau ; la délimitation est faite coupe à coupe ou peut être automatique. Il s'étend de l'apex à la jonction crâne–C1. Le trou occipital ou l'absence de cervelet sur les coupes signe la limite inférieure. Une attention particulière est portée au cerveau au niveau de l'apophyse Crista Galli et des fosses temporales.

Le volume cible prévisionnel correspond au volume cible anatomoclinique auquel sont ajoutées 3 à 5 mm selon les conditions d'immobilisation.

3.2. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques et radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

3.2.1. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, une à cinq métastases cérébrales de moins de 3 cm de plus grand diamètre sont délimitées. Pour les métastases cérébrales de plus de 3 cm, il n'y a aucune préconisation [40].

3.2.2. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée

Pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée, une ou deux métastases cérébrales de moins de 3 cm de plus grand diamètre sont délimitées. Pour les métastases cérébrales de plus de 3 cm, il n'y a aucune préconisation.

3.2.3. Volumes

Le volume tumoral macroscopique est délimité sur l'IRM en séquence T1, avec l'aide de la séquence FLAIR.

Le volume cible anatomoclinique est classiquement égal au volume tumoral macroscopique ($CTV = GTV + 0 \text{ mm}$).

Le volume cible prévisionnel correspond au volume cible anatomoclinique avec des marges de 0 à 2 mm pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques [41]. Pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée, il correspond au volume cible anatomoclinique avec des marges de 3 à 5 mm [19,20].

3.3. Définition des volumes en cas d'irradiation postopératoire

La définition des volumes en cas d'irradiation postopératoire n'a pas fait l'objet de consensus internationaux. La Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) propose les volumes suivants (accord d'experts) :

- $CTV_{\text{scannographie cavité opératoire}}$: délimité sur la scannographie dosimétrique avec injection ;
- $CTV_{\text{IRM cavité opératoire}}$: délimité sur la séquence T1 tridimensionnelle de l'IRM avant radiothérapie ;
- $GTV_{\text{métastase}}$: délimité sur la séquence T1 tridimensionnelle de l'IRM préopératoire ;
- $CTV_{\text{cavité opératoire scannographie/IRM}}$: union des $CTV_{\text{cavité opératoire scannographie}}$ et $CTV_{\text{cavité opératoire IRM}}$;
- Ce volume est « comparé » au $GTV_{\text{métastase}}$ pour faire une correction manuelle du volume (déplacement des structures) ; un $CTV_{\text{cavité opératoire}}$ est alors obtenu ;

Tableau 1

Radiothérapie des métastases cérébrales : délimitation des organes à risque.

Organes à risque
Bandelettes optiques droite et gauche
Cerveau ^a
Chambres antérieures de l'œil droite et gauche ^b
Chambres postérieures de l'œil droite et gauche ^b
Chiasma optique
Cochlées droite et gauche
Conduits auditifs internes droit et gauche
Cristallins droit et gauche ^b
Hypophyse
Hippocampes droit et gauche
Nerfs optiques droit et gauche
Yeux droit et gauche
Oreilles internes droite et gauche
Parotides droite et gauche
Rétine droite et gauche ^b
Tronc cérébral

^a En France, il est classiquement admis que le cerveau comme organe critique inclut les hémisphères cérébraux, la fosse postérieure et le tronc cérébral.

^b Choix possibles (chambres antérieure et postérieure ou rétines et cristallins).

- $PTV_{\text{cavité opératoire}}$: il correspond au $CTV_{\text{cavité opératoire}}$ avec une marge 0 à 2 mm.

3.4. Définition des organes à risque

3.4.1. Indications

Les organes à délimiter sont listés dans le [Tableau 1](#). Leur délimitation n'est pas systématique mais dépend des objectifs thérapeutiques, de la technique (irradiation de l'encéphale en totalité ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques) et du pronostic.

3.4.2. Segmentation automatique

Un contrôle rigoureux doit être entrepris sur la qualité des contours et sur la projection des contours sur les examens fusionnés.

Les volumes cibles prévisionnels des organes à risque préconisés dans le rapport de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 83 [42] n'ont pas d'intérêt lors d'une irradiation de l'encéphale en totalité.

Les volumes cibles prévisionnels des organes à risque pour une radiothérapie en conditions stéréotaxiques d'une métastase cérébrale proche d'un organe critique peuvent être définis par chaque centre. Aucune marge ne peut être proposée. Les doses limites restent connues pour les organes critiques mais pas pour leur volume cible prévisionnel.

4. Dose totale et fractionnement

4.1. Lésions en place

4.1.1. Irradiation de l'encéphale en totalité

Le schéma normofractionné (40 à 44 Gy en 20 à 22 fractions de 2 Gy, une fraction par jour, cinq fractions par semaine) peut être proposé chez des patients à longue espérance de vie. Trois schémas déduits des essais du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [43,44] sont le plus souvent retenus :

- 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, une fraction par jour, cinq fractions par semaine (schéma optimisé pour le risque de complications tardives) ;
- 30 Gy en dix fractions de 3 Gy, une fraction par jour, cinq fractions par semaine (schéma classique) ;
- 20 Gy en cinq fractions de 4 Gy, une fraction par jour, cinq fractions par semaine (schéma alternatif au schéma classique pour les patients dont l'indice de performance est altéré).

4.1.2. Compléments focalisés d'irradiation conformationnelle tridimensionnelle après irradiation de l'encéphale en totalité

Les compléments focalisés d'irradiation conformationnelle tridimensionnelle sont délivrés immédiatement à la suite de l'irradiation de l'encéphale en totalité : après 37,5 Gy, un complément focalisé de 10 Gy est délivré en quatre fractions de 2,5 Gy, quatre jours de suite ; après 30 Gy, un complément focalisé de 9 Gy est délivré en trois fractions de 3 Gy, trois jours de suite.

4.1.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Les doses suivent les préconisations ci-dessous.

4.1.3.1. *Protocole du RTOG 90-05.* Ce protocole prévoit une dose unique dans le volume tumoral macroscopique correspondant au volume cible prévisionnel (GTV = PTV) [45] :

- taille de la métastase de 0 à 20 mm : dose minimale de 24 Gy sur l'isodose d'enveloppe ;
- taille de la métastase de 20 à 30 mm : dose minimale de 18 Gy sur l'isodose d'enveloppe ;
- taille de la métastase de plus de 30 mm : dose minimale de 15 Gy sur l'isodose d'enveloppe.

4.1.3.2. *Proposition de recommandations de la SFRO.* Le volume tumoral macroscopique est égal au volume cible prévisionnel (GTV = PTV ; avec ou sans marge).

Les doses précisées ci-dessous sont définies pour l'utilisation d'un accélérateur linéaire :

- séance unique :
 - dose prescrite : 20 à 24 Gy,
 - isodose de référence : 70 à 90 % ;
 - dose minimale dans l'isodose d'enveloppe : 14 à 21,6 Gy.
- séances multiples :
 - dose prescrite : 33 Gy en trois fractions de 11 Gy à j1, j3 et j5 ;
 - isodose de référence : 70 % ;
 - dose minimale dans l'isodose d'enveloppe : 23,1 Gy à raison de 7,7 Gy par fraction.

4.2. Irradiation de l'encéphale en totalité prophylactique

La dose actuellement acceptée est de 25 Gy en dix fractions de 2,5 Gy, à raison d'une fraction quotidienne, cinq jours par semaine.

4.3. Irradiation postopératoire

4.3.1. Irradiation de l'encéphale en totalité

Lorsque l'irradiation de l'encéphale en totalité est retenue, selon qu'il y ait ou non un reliquat tumoral, les modalités sont les suivantes :

- pas de reliquat tumoral : irradiation de l'encéphale en totalité délivrant 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, à raison d'une fraction par jour et cinq fractions par semaine [46] ;
- présence d'un reliquat tumoral : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée immédiatement à la suite de l'irradiation de l'encéphale en totalité délivrant 10 Gy en quatre fractions de 2,5 Gy, quatre jours de suite.

Cependant aucun protocole validé n'est actuellement disponible.

4.3.2. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Lorsque la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est retenue, elle est délivrée au cours de séances multiples [29,47], selon les modalités suivantes (proposition de la SFRO) :

- dose prescrite : 33 Gy en trois fractions de 11 Gy à j1, j3 et j5 ;
- isodose de référence : 70 % ;
- dose minimale dans l'isodose d'enveloppe ; pour un total 23,1 Gy, à raison de 7,7 Gy par fraction.

Cependant, aucun protocole validé n'est actuellement disponible.

4.4. Radiothérapie de rattrapage ou de rechute

4.4.1. Irradiation de l'encéphale en totalité

Pour l'irradiation de l'encéphale en totalité après une radiothérapie en conditions stéréotaxiques, les doses préconisées dépendent du statut du cancer primitif et de l'indice de performance du patient et de son espérance de survie :

- 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, une fraction par jour, cinq fractions par semaine ;
- 30 Gy en dix fractions de 3 Gy, une fraction par jour, cinq fractions par semaine ;
- 20 Gy en cinq fractions de 4 Gy, une fraction par jour, cinq fractions par semaine.

4.4.2. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée après irradiation de l'encéphale en totalité ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée après irradiation de l'encéphale en totalité ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques, il n'existe pas de consensus. L'avis d'experts recommande la dose de 25 Gy en dix fractions de 2,5 Gy à raison d'une fraction quotidienne, cinq jours par semaine.

4.4.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Les schémas sont identiques à ceux décrits au [paragraphe 4.1.3.](#)

4.4.4. Radiothérapie postopératoire

Les schémas sont identiques à ceux décrits au [paragraphe 4.3.](#)

5. Techniques d'irradiation

5.1. Irradiation de l'encéphale en totalité et irradiation de l'encéphale en totalité prophylactique

Les modalités de l'irradiation de l'encéphale en totalité sont les suivantes :

- mode de prescription de la dose : dose prescrite au point de l'ICRU ;
- balistique et appareil de traitement : deux faisceaux de photons opposés latéraux également pondérés en dose ;
- énergie : photons X 6 à 10 MV (accélérateur linéaire avec un collimateur multilames). Les énergies plus importantes doivent être évitées du fait du risque de sous dosage méningé ;
- collimateur multilames : les zones à protéger à l'aide du collimateur multilames sont les chambres antérieures oculaires ; il n'y a pas de protection du cuir chevelu.

5.2. Compléments d'irradiation conformationnelle tridimensionnelle focalisée

Les modalités pour les compléments d'irradiation conformationnelle tridimensionnelle sont les suivantes :

- mode de prescription de la dose : dose prescrite au point de l'ICRU ;
- balistique et appareil de traitement : deux à quatre faisceaux pondérés également ou non selon la localisation – une méthode non coplanaire peut cependant être pertinente ;
- énergie : photons X d'énergie de 4 à 25 MV (accélérateur linéaire) ;
- modificateurs de faisceaux : utilisation de compensateurs pour s'adapter aux courbures du crâne et aux éventuelles variations de densité.

5.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

5.3.1. Mode de prescription de la dose

La dose est prescrite dans l'isodose d'enveloppe (ou dose à la périphérie du volume cible prévisionnel) :

- pour un accélérateur linéaire : isodose d'enveloppe 70 à 90 % ; elle est souvent d'autant plus faible que la marge autour du volume tumoral macroscopique est importante (0 mm : isodose 85 % à 90 %, 1 mm : 85 % à 80 % ; 2 mm : 80 % à 70 %) ;
- pour le Gamma-Knife® : isodose d'enveloppe 50 %.

5.3.2. Balistique et appareil de traitement

Les techniques peuvent être coplanaires ou non. Pour les techniques non coplanaires, les modalités sont les suivantes :

- faisceaux multiples de photons gamma (Gamma-Knife®) ;
- arcs statiques multiples, photons X de 6 MV, collimateurs circulaires additionnels (accélérateurs linéaires dédiés ou non) ;
- arcs dynamiques multiples, photons X de 6 MV, collimateur micromultilames intégré (accélérateurs linéaires dédiés) ou additionnel ;

- faisceaux multiples de photons X de 6 MV, collimateurs circulaires (Cyberknife®).

5.3.3. Débit de dose

Le débit de dose est variable.

Pour la séquence d'irradiation de l'encéphale en totalité ou la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, il n'y a pas de préconisation.

Le délai entre l'irradiation de l'encéphale en totalité et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et inversement ne fait pas l'objet de préconisation.

5.4. Technique de protection des hippocampes

Les techniques de tomothérapie hélicoïdale, arcthérapie volumétrique modulée (VMAT) sont les techniques les plus adaptées pour cette protection [48–52]. Il n'y a pas de préconisation pour les indications.

5.5. Contraintes de dose aux organes à risques

Elles sont rapportées dans un chapitre spécifique du guide [53].

6. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Pour ce qui concerne l'irradiation de l'encéphale en totalité et la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée, le contrôle du positionnement se fait par l'imagerie portale ou embarquée de basse énergie (kV-kV).

Pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, l'imagerie et les systèmes sont spécifiques à chaque machine :

- la procédure doit être écrite ;
- la précision du positionnement doit être médicalement validée pour chaque localisation avant chaque séance.

La synthèse des recommandations pour la radiothérapie des métastases est présentée dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des métastases cérébrales selon l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef) [6].

Indication	Technique/Volumes/Doses/Fractionnement
Métastases en place non opérables	Estimation de survie < 3 mois : irradiation de l'encéphale en totalité ^a de 20 Gy/5 fractions Estimation de survie ≥ 3 mois et ≤ 3–5 métastases < 3 cm : radiothérapie en conditions stéréotaxiques de 15 à 24 Gy ^a /une séance ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques fractionnée de 33 Gy/4 ou 5 fractions ou irradiation de l'encéphale en totalité de 44 Gy/20–22 fractions ou 37,5 Gy/15 fractions ± boost de 10 Gy/5 fractions Estimation de survie ≥ 3 mois et > 3–5 métas < 3 cm : irradiation de l'encéphale en totalité de 37,5 Gy/15 fractions ± boost de 10 Gy/5 fractions (si estimation de survie > 9 mois) ou 30 Gy/10 fractions ± boost de 9 Gy/3 fractions (si estimation de survie de 3–9 mois) Estimation de survie ≥ 3 mois et ≤ 3–5 métastases dont une de plus de 3 cm : discuter chirurgie de la métastase de plus de 3 cm et radiothérapie en conditions stéréotaxiques fractionnée de 33 Gy/3 fractions ou irradiation de l'encéphale en totalité ^a de 37,5 Gy/15 fractions ± boost de 10 Gy/4 fractions Estimation de survie ≥ 3 mois et > 3–5 métastases dont une de plus de 3 cm : irradiation de l'encéphale en totalité ^a de 40–44 Gy/20–22 fractions ou 37,5 Gy/15f ou 30 Gy/10 fractions ± boost de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle de 10 Gy/4 fractions ou de 9 Gy/3 fractions Estimation de survie ≥ 3 mois et plusieurs métastase de plus de 3 cm : irradiation de l'encéphale en totalité
Après exérèse	Pas de consensus. Proposition donnée à titre indicatif : pas de résidu : irradiation de l'encéphale en totalité de 37,5 Gy/15 fractions, résidu : irradiation de l'encéphale en totalité ^a de 37,5 Gy/15 fractions ± boost de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle de 10 Gy/4 fractions, ou dans l'un ou l'autre des cas, radiothérapie en conditions stéréotaxiques fractionnée de 33 Gy/3 fractions
Radiothérapie « prophylactique » des carcinomes bronchiques à petites cellules	Irradiation de l'encéphale en totalité ^a de 25 Gy/10 fractions
Rattrapage ou rechute	Pas de consensus. Proposition donnée à titre indicatif : reprise évolutive après irradiation de l'encéphale en totalité ^b : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle focalisée de 25 Gy/10 fractions, reprise évolutive après radiothérapie en conditions stéréotaxiques ^b : irradiation de l'encéphale en totalité de 37,5 Gy/15 fractions ou de 30 Gy/10 fractions ou de 20 Gy/5 fractions

^aL'irradiation de l'encéphale en totalité est faite par une technique tridimensionnelle. La technique bidimensionnelle est déconseillée.

^b Diagnostic différentiel avec une radionécrose parfois difficile.

Déclaration de liens d'intérêts

IL, DA, LF, GN et SGJ déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
ATR, GT n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:477–87.
- [2] Cox JD, Yesner RA. Adenocarcinoma of the lung: recent results from the Veterans Administration Lung Group. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1025–9.
- [3] Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741–4.
- [4] Schouten LJ, Rutten J, Huvener HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705.
- [5] Dhermain F, Reyns N, Colin P, Métellus P, Mornex F, Noël G. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales. *Cancer Radiother* 2015;19:25–9.
- [6] Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. Recommandations de l'Anocéf pour la prise en charge des métastases cérébrales. *Cancer Radiother* 2015;19:66–71.
- [7] Métellus P, Tallet A, Dhermain F, Reyns N, Carpentier A, Spano JP, et al. Stratégie globale de prise en charge des métastases cérébrales : une approche multidisciplinaire. *Cancer Radiother* 2015;19:61–5.
- [8] Noël G, Tallet A, Truc G, Bernier V, Feuvert L, Assouline A, et al. Radiothérapie encéphalique en totalité des métastases cérébrales : intérêts et controverses dans le cadre d'un référentiel. *Cancer Radiother* 2015;19:30–5.
- [9] Ramakrishna N, Temin S, Chandraratna S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2100–8.
- [10] Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:210–25.
- [11] Le Scodan R, Massard C, Noël G. Facteurs pronostiques des métastases cérébrales. *Bull Cancer* 2013;100:45–50.
- [12] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the Graded Prognostic Assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011;30:419–25.
- [13] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419–25.
- [14] Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745–51.
- [15] Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, et al. Subclassification of recursive partitioning analysis class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1399–405.
- [16] Antoni D, Clavier JB, Pop M, Schumacher C, Lefebvre F, Noël G. Institutional, retrospective analysis of 777 patients with brain metastases: treatment outcomes and diagnosis-specific prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:630–7.
- [17] Noël G, Simon JM, Valéry CA, Cornu P, Boissier G, Ledu D, et al. Linac radiosurgery for brain metastasis of melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;79:245–55.
- [18] Noël G, Valéry CA, Boissier G, Cornu P, Hasboun D, Marc Simon J, et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:25–31.
- [19] Assouline A, Lévy A, Chargari C, Lamproglou I, Mazon JJ, Krzisch C. Whole brain radiotherapy: prognostic factors and results of a radiation boost delivered through a conventional linear accelerator. *Radiother Oncol* 2011;99:214–7.
- [20] Antoni D, Clavier JB, Pop M, Schumacher C, Lefebvre F, Noël G. 3D Radiation therapy boost improves the outcome of whole brain radiation therapy treated RPA II patients with one or two brain metastases. *Int J Mol Sci* 2014;15:7554–62.
- [21] Lester-Coll NH, Dosoretz AP, Yu JB. Decision analysis of stereotactic radiation surgery versus stereotactic radiation surgery and whole-brain radiation therapy for 1 to 3 brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:563–8.
- [22] Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev* 2014;40:48–59.
- [23] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
- [24] Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi99–105.
- [25] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664–72.
- [26] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134–41.
- [27] Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008;87:299–307.
- [28] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485–9.
- [29] Gans JH, Raper DM, Shah AH, Bregy A, Heros D, Lally BE, et al. The role of radiotherapy to the tumor bed after resection of brain metastases. *Neurosurgery* 2013;72:317–25 [discussion 25–6].
- [30] Kurtz G, Zadeh G, Gingras-Hill G, Millar BA, Laperriere NJ, Bernstein M, et al. Salvage radiosurgery for brain metastases: prognostic factors to consider in patient selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:137–42.
- [31] Noël G, Mazon JJ. Réirradiation cérébrale des tumeurs primitives malignes ou secondaires. *Cancer Radiother* 2010;14:421–37.
- [32] Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, Wells W, Dawson L, Millar BA, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases – single centre experience. *Clin Oncol* 2007;19:532–8.
- [33] Lotterie JA, Duthil P, Januel AC, Redon A, Menegalli D, Blond S, et al. Imagerie stéréotaxique et diagnostique en radiochirurgie. *Cancer Radiother* 2012;16:510–25.
- [34] Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362:1119–27.
- [35] Chappell PM, Pelc NJ, Foo TK, Glover GH, Haros SP, Enzmann DR. Comparison of lesion enhancement on spin-echo and gradient-echo images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:37–44.
- [36] Kato Y, Higano S, Tamura H, Mugikura S, Umetsu A, Murata T, et al. Usefulness of contrast-enhanced T1-weighted sampling perfection with application-optimized contrasts by using different flip angle evolutions in detection of small brain metastasis at 3 T MR imaging: comparison with magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:923–9.
- [37] Tractnig S, Pinker K, Ba-Ssalamah A, Nobauer-Huhmann IM. The optimal use of contrast agents at high field MRI. *Eur Radiol* 2006;16:1280–7.
- [38] Chen W, Wang L, Zhu W, Xia L, Qi J, Feng D, et al. Multicontrast single-slab 3D MRI to detect cerebral metastasis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:27–32.
- [39] Van Dijk P, Sijens PE, Schmitz PI, Oudkerk M. Gd-enhanced MR imaging of brain metastases: contrast as a function of dose and lesion size. *Magn Reson Imaging* 1997;15:535–41.
- [40] Feuvert L, Vinchon S, Martin V, Lamproglou I, Halley A, Calugaru V, et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer Radiother* 2014;18:97–106.
- [41] Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon 2nd JE, Allen KJ, et al. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:100–8.
- [42] Hodapp N. [The ICRUreport 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol* 2012;188:97–9.
- [43] Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1–9.
- [44] Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1633–8.
- [45] Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radio-surgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291–8.
- [46] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 2004;363:1665–72.
- [47] Wiggensraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol* 2011;98:292–7.
- [48] Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244–52.
- [49] Gutierrez AN, Westerly DC, Tome WA, Jaradat HA, Mackie TR, Bentzen SM, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously

- integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:589–97.
- [50] Hsu F, Carolan H, Nichol A, Cao F, Nuraney N, Lee R, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1–3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1480–5.
- [51] Prokic V, Wiedenmann N, Fels F, Schmucker M, Nieder C, Grosu AL. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:264–70.
- [52] van Kesteren Z, Belderbos J, van Herk M, Olszewska A, Lamers E, De Ruyscher D, et al. A practical technique to avoid the hippocampus in prophylactic cranial irradiation for lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:225–7.
- [53] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032> [ce numéro].
- [54] Barillot I, Mazon R, Mornex F, Giraud P. Patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur implantable. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.022> [ce numéro].



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 10

Radiothérapie des tumeurs intracrâniennes bénignes



Radiotherapy of benign intracranial tumors

M. Delannes^{a,*}, I. Latorzeff^{b,c}, M.E. Chand^d, A. Huchet^e, C. Dupin^e, P. Colin^f

^a Service de radiothérapie, institut Claudius-Regaud, IUCT-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Service de radiothérapie, groupe Oncorad Garonne, clinique Pasteur, bâtiment Atrium, 1, rue de la Petite-Vitesse, 31300 Toulouse, France

^c Centre régional de radiochirurgie stéréotaxique, CHU Rangueil, avenue Jean-Poulhès, 31052 Toulouse cedex, France

^d Service de radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France

^e Centre de radiothérapie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex, France

^f Service de radiothérapie, polyclinique Courlancy, 38 bis, rue de Courlancy, 51100 Reims, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Tumeurs cérébrales bénignes
Radiothérapie
Stéréotaxie
Méningiomes
Schwannomes vestibulaires
Adénomes hypophysaires
Craniopharyngiomes
Parangliomes

Keywords:

Benign cerebral tumors
Radiotherapy
Stereotaxy
Meningiomas
Vestibular schwannomas
Pituitary adenomas
Craniopharyngiomas
Glomus tumors

RÉSUMÉ

Les tumeurs bénignes intracrâniennes sont essentiellement représentées par les méningiomes, les schwannomes vestibulaires, les adénomes hypophysaires, les craniopharyngiomes et les parangliomes. Certaines d'entre elles sont à croissance lente et peuvent bénéficier d'une simple surveillance clinique et radiologique, en particulier si elles sont de découverte fortuite. En présence de symptômes, ou en cas d'évolution avérée, le traitement de référence est chirurgical, compte tenu de leur bénignité. La radiothérapie peut être proposée comme une alternative à la chirurgie en cas de localisation en zone fonctionnelle, de contre-indication d'ordre général, ou en complément de celle-ci s'il existe un résidu évolutif ou une récurrence. Les indications doivent être posées en réunion de concertation pluridisciplinaire, après évaluation précise du rapport bénéfice-risque. Les techniques d'irradiation utilisées doivent faire appel aux modalités les plus actuelles de radiothérapie, avec l'utilisation de l'imagerie multimodalités, de la radiothérapie guidée par l'image. Elles font une large place à la stéréotaxie, soit fractionnée, soit en dose unique en fonction de la taille et de la topographie de la lésion, dans l'objectif de limiter le plus possible les risques de toxicité tardive.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Most of the benign intracranial tumors are meningiomas, vestibular schwannomas, pituitary adenomas, craniopharyngiomas, and glomus tumors. Some of them grow very slowly, and can be observed without specific treatment, especially if they are asymptomatic. Symptomatic or growing tumors are treated by surgery, which is the reference treatment. When surgery is not possible, due to the location of the lesion, or general conditions, radiotherapy can be applied, as it is if there is a postoperative growing residual tumor, or a local relapse. Indications have to be discussed in polydisciplinary meetings, with precise evaluation of the benefit and risks of the treatments. The techniques to be used are the most modern ones, as multimodal imaging and image-guided radiation therapy. Stereotactic treatments, using fractionated or single doses depending on the size or the location of the tumors, are commonly realized, to avoid as much as possible the occurrence of late side effects.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Les tumeurs intracrâniennes bénignes les plus fréquentes sont les méningiomes, qui représentent 20 % des tumeurs primitives cérébrales. D'autres types de tumeurs bénignes intracrâniennes

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : delannes.martine@iuct-oncopole.fr (M. Delannes).

peuvent se rencontrer, telles des schwannomes, essentiellement vestibulaires, des adénomes hypophysaires, et plus rarement des craniopharyngiomes et des paragangliomes.

Certaines d'entre elles ont une évolution très lente, sur plusieurs années, pouvant justifier dans certains cas, en l'absence de symptômes, une simple surveillance. En cas de progression ou de lésions symptomatiques, le traitement de référence compte tenu de leur bénignité est l'exérèse chirurgicale.

Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), la radiothérapie peut être indiquée en première intention, en cas de risque fonctionnel de la chirurgie ou en cas de résidu postopératoire évolutif ou de récurrence après exérèse. Les techniques modernes de radiothérapie doivent permettre la meilleure protection possible du tissu cérébral et des organes à risque avoisinants pour limiter les risques d'altérations fonctionnelles secondaires, et font donc préférentiellement appel à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, non fractionnée (radiochirurgie) ou fractionnée (radiothérapie fractionnée stéréotaxique).

En raison du caractère bénin de ces tumeurs, cette radiothérapie ne doit tolérer aucun risque de toxicité tardive.

2. Préparation technique de la radiothérapie des tumeurs cérébrales bénignes

2.1. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

2.1.1. Examen tomодensitométrique de radiothérapie

Il est réalisé sur l'ensemble de la boîte crânienne, y compris la base du crâne. Il doit être pratiqué avec le système de contention, en position de traitement.

L'épaisseur des coupes est de 1 à 1,5 mm. L'injection de produit de contraste n'est pas systématique, sauf s'il existe une contre-indication à l'IRM.

2.1.2. IRM avant la radiothérapie

Elle est effectuée préférentiellement avec une IRM de 1,5 T pour éviter les distorsions, sans le système de contention.

Elle doit être réalisée sur l'ensemble de la boîte crânienne, y compris la base du crâne, avec une acquisition volumétrique (tridimensionnelle).

Les séquences standard réalisées sont les suivantes : T1, T2, FLAIR et T1 avec injection de gadolinium.

Des séquences particulières peuvent être rajoutées selon le type de tumeur considéré (cf. infra).

Une séquence T1 tridimensionnelle avec injection est systématiquement réalisée pour optimiser le recalage – fusion entre la scanographie de planification et l'IRM.

2.1.3. IRM préopératoire

Elle n'est pas systématiquement utilisée dans le cadre de la prise en charge des tumeurs strictement bénignes, mais aide à préciser le volume cible dans tous les autres cas.

2.1.4. IRM postopératoire

Elle permet d'évaluer le résidu tumoral, les éventuelles modifications induites par la chirurgie.

2.1.5. Recalage – fusion d'images

Il est systématiquement réalisé, manuellement ou automatiquement. Un contrôle de qualité doit systématiquement être effectué pour valider cette étape préalablement à la délimitation du volume cible, en vérifiant la projection de certaines structures anatomiques facilement identifiables de l'IRM sur la scanographie (tronc cérébral, cochlées, conduits auditifs internes, tronc basilaire, etc.).

2.2. Description de la position de traitement et de la contention

2.2.1. Position de traitement

Les patients sont installés en décubitus dorsal, les bras le long du corps, avec un coussin repose-genoux.

L'extrémité céphalique est immobilisée avec un système de contention adapté à la technique de radiothérapie programmée, solidarisé à la table de traitement.

2.2.2. Contention

Elle est assurée par un masque de contention thermoformé classique si une irradiation conformationnelle tridimensionnelle ou une irradiation avec modulation d'intensité est envisagée, par un masque thermoformé spécifique pour les irradiations en conditions stéréotaxiques, ou par un cadre invasif si nécessaire en fonction de la technique et de l'appareil de radiothérapie utilisés.

2.3. Définition des organes à risque et contraintes de dose

Les organes à risque à délimiter sont, au minimum : l'encéphale, le tronc cérébral, les hippocampes, les cochlées, les conduits auditifs internes, l'appareil optique (globes oculaires, cristallins, chiasma, région des bandelettes optiques, nerfs optiques), l'hypophyse, les glandes parotides.

Un outil de segmentation automatique peut être utilisé, mais les contours générés doivent toujours faire l'objet d'une validation médicale.

Le chiasma et la région des bandelettes optiques, les hippocampes, l'hypophyse sont systématiquement délimités sur l'IRM.

S'agissant de maladies bénignes, les contraintes les plus restrictives de dose aux organes à risque doivent être utilisées. Elles sont résumées dans le [Tableau 1 \[1–4\]](#).

2.4. Description des techniques d'irradiation

Les techniques utilisées dépendent de l'objectif clinique, fonction du type de la cible, de son volume, de sa forme plus ou moins complexe et de ses rapports avec les organes à risque.

L'irradiation en conditions stéréotaxiques¹ doit être considérée actuellement comme la technique de référence, dans l'objectif de réduire les risques de complications neurologiques secondaires pour ces patients atteints de maladie bénigne en zones fonctionnelles [5]. Le principe de cette irradiation est basé sur la fiabilité et la précision du repositionnement en trois dimensions, autorisant à réduire les marges du volume cible prévisionnel au minimum, ainsi que la multiplication de la porte d'entrée des faisceaux et le choix de l'isodose de prescription, générant une chute rapide de la dose en périphérie du volume cible.

Ces irradiations sont réalisées sur des appareils de type Gamma Knife® ou CyberKnife®, réservés aux traitements non ou hypofractionnés, ou des accélérateurs linéaires dédiés équipés de collimateurs micromultilames, voire au moyen d'accélérateurs classiques pouvant délivrer des irradiations stéréotaxiques non, hypo- ou normofractionnées.

Les choix techniques sont dictés dans certains cas par le type d'appareil utilisé (Gamma Knife®, CyberKnife®). Pour les accélérateurs linéaires, l'irradiation fait appel à un seul isocentre et à une arthrothérapie conformationnelle utilisant trois à cinq arcs non coplanaires.

¹ Dans le chapitre 2, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques suppose un hypofractionnement élevé (plus de 6 Gy par fraction). Pour les tumeurs bénignes, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut aussi être utilisée avec un fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par fraction).

Tableau 1

Radiothérapie des tumeurs bénignes intracrâniennes : contraintes de doses utilisées pour les organes à risque.

Organe à risque	Dose unique	Irradiation fractionnée (1,8–2 Gy/fraction)	Irradiation hypofractionnée 3 fractions	Irradiation hypofractionnée 5 fractions
Encéphale	$V_{12 \text{ Gy}} < 5\text{--}10 \text{ cm}^3$			
Tronc cérébral	$D_{\text{max}}^a < 12,5 \text{ Gy}$ $V_{10 \text{ Gy}} < 1 \text{ cm}^3$	$D_{\text{max}} < 54 \text{ Gy}$ $V_{59 \text{ Gy}} \leq 1\text{--}10 \text{ cm}^3$	$D_{\text{max}}^a 23 \text{ Gy}$ $V_{18 \text{ Gy}} < 1 \text{ cm}^3$	$D_{\text{max}}^a 31 \text{ Gy}$ $V_{26 \text{ Gy}} < 1 \text{ cm}^3$
Hippocampes		$D_{40 \%} \leq 7,4 \text{ Gy}$		
Cochlées	$D_{\text{max}}^a < 4\text{--}6 \text{ Gy}$	$D_2 \% \leq 40 \text{ Gy}$	$D_{\text{max}}^a < 20 \text{ Gy}$	$D_{\text{max}}^a < 25 \text{ Gy}$
Voies optiques	$D_{\text{max}}^a < 10 \text{ Gy}$ $V_8 \text{ Gy} < 0,2 \text{ cm}^{3b}$	$D_{\text{max}} < 55 \text{ Gy}$	$D_{\text{max}}^a 19,5 \text{ Gy}$ $V_{15 \text{ Gy}} < 0,2 \text{ cm}^3$	$D_{\text{max}}^a 25 \text{ Gy}$ $V_{20 \text{ Gy}} < 0,2 \text{ cm}^3$
Rétine		$V_{45} \leq 50 \%$		
Cristallin		$D_{\text{mean}} < 5\text{--}10 \text{ Gy}$		
Hypophyse		$D_{\text{max}} < 45 \text{ Gy}$		
Parotide		$D_{\text{mean}} < 20 \text{ Gy}$		

$V_x \text{ Gy}$: volume recevant $x \text{ Gy}$; $D_x \%$: dose dans $x \%$ du volume.

^a La notion de dose maximale (D_{max}) est définie de façon hétérogène dans la littérature (D_{max} calculée par le logiciel, D_{max} à un volume maximum, etc.). La proposition de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) est de prendre en compte la dose à 2 % ($D_{\text{near max}}$) du volume de l'organe considéré. Sauf spécification contraire c'est cette proposition qui est retenue.

^b En raison de l'irradiation d'une lésion bénigne, les auteurs recommandent de limiter la dose délivrée au chiasma et aux voies rétrochiasmiques à la borne basse de 8 Gy pour ne pas générer de risque de lésion optique radio-induite.

Certaines lésions de forme complexe sont préférentiellement traitées avec modulation d'intensité, statique (RCMI) ou dynamique (archthérapie volumétrique modulée [VMAT]). En cas d'irradiation statique, un minimum de cinq faisceaux non coplanaires sera utilisé.

Une vérification radiologique du positionnement sera systématiquement réalisée avant le début du traitement et renouvelée à chaque changement de position de table.

3. Radiothérapie des méningiomes

3.1. Indications de la radiothérapie

Bénins dans 90 % des cas (grade 1 de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), beaucoup de méningiomes sont asymptomatiques et de découverte fortuite. En l'absence de menace fonctionnelle, ils peuvent bénéficier d'une surveillance active. La chirurgie est le standard de prise en charge quand un traitement est indiqué, si elle peut être réalisée sans risque fonctionnel majeur, permettant le plus souvent une guérison définitive après exérèse macroscopiquement complète (Simpson grades 1, 2 et 3).

L'exérèse complète peut s'avérer difficile, voire impossible, sans risque fonctionnel démesuré dans certaines situations anatomiques (sinus caverneux, région pétroclivale, aile du sphénoïde, région parasagittale), contre-indiquée pour des raisons fonctionnelles (gaine du nerf optique) ou d'état général, ou refusée par le patient. La radiothérapie constitue une alternative thérapeutique dans ces situations, pour enrayer la croissance tumorale ou à visée symptomatique. Les indications de radiothérapie des grades 1 de l'OMS sont donc : les lésions considérées inextirpables en réunion de concertation pluridisciplinaire et évolutives et/ou symptomatiques, les résidus postopératoires (Simpson grades 3 et 4), sans qu'il y ait de consensus sur le délai de réalisation de la radiothérapie, ou les récurrences après chirurgie.

Les méningiomes de grade 2 de l'OMS ont un risque de récurrence locale de 40 à 50 % à 5 ans après chirurgie macroscopiquement complète. Les données actuelles de la littérature, reposant sur des études rétrospectives, ne permettent cependant pas de standardiser l'indication d'une radiothérapie postopératoire, les niveaux de preuve restant insuffisants. L'indication doit donc être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en l'attente des résultats d'une étude prospective randomisant radiothérapie postopératoire et surveillance dans cette situation [6].

En revanche, un consensus se dégage pour proposer une irradiation systématique pour les méningiomes de grade 2 après exérèse

incomplète, et pour ceux de grade 3, quelle que soit la qualité de l'exérèse, qui présentent un risque de récurrence locale majeur [7].

3.2. Dose totale et fractionnement

Pour les méningiomes de grade 1, en irradiation fractionnée, la dose recommandée est de 50,4 à 54 Gy à raison de 1,8 ou 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine. La dose considérée comme standard dans les essais internationaux en cours est de 54 Gy, prescrite habituellement sur l'isodose 95 %.

Ces doses correspondent aux limites de tolérance des voies optiques, voire au-delà de cette tolérance, pour 54 Gy, posant un réel problème pour les méningiomes de la gaine du nerf optique et surtout un risque méconnu de toxicité pour les méningiomes du sinus caverneux, en particulier en cas d'extension vers le canal optique.

La radiochirurgie est réservée aux lésions de moins de 35 mm, la plus grande dimension étant le plus souvent limitée à 30 mm, situées à distance des voies optiques. La dose prescrite à l'isodose d'enveloppe (50 à 80 %) est de 12 à 16 Gy [8].

Pour les méningiomes de grade 2, la dose recommandée en irradiation fractionnée est de 54 à 60 Gy.

Pour les méningiomes de grade 3, la dose minimale en irradiation fractionnée est de 60 Gy, avec éventuel complément de dose additionnel dans un volume réduit à la tumeur macroscopique résiduelle.

Des essais d'escalade de dose sont en cours au sein de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [8].

Les données bibliographiques disponibles sont insuffisantes pour valider des indications de radiochirurgie exclusive pour les méningiomes de grade 3 [8].

La place de l'hypofractionnement n'est pas formellement établie dans cette indication, et son utilisation reste en évaluation.

3.3. Délimitation des volumes cibles

L'imagerie tomodynamométrique (TDM) et l'IRM sont complémentaires dans la définition des volumes cibles. Les deux modalités doivent donc être utilisées. La scanographie est supérieure à l'IRM dans l'évaluation de l'atteinte osseuse, qui doit être recherchée sur les coupes en fenêtre adaptée. L'IRM injectée permet de mieux définir la composante tumorale dans les tissus mous. La tomographie par émission de positons à un analogue de la somatostatine marqué (^{68}Ga -dotatoc) apparaît prometteuse et pourrait être proposée en

complément dans les cas difficiles, permettant d'aider à la détection d'une infiltration d'un sinus veineux, de préciser une atteinte osseuse de la base du crâne, de mieux définir une extension tumorale dans le raccordement à la dure-mère (aspect en « queue de comète »). Son intérêt n'est cependant pas validé et sa disponibilité reste limitée.

Les définitions des volumes cibles et des marges à adopter n'obéissent pas à des standards validés par des études prospectives [9].

Les méningiomes de grade 1 sont souvent bien définis avec des limites nettes. Le volume tumoral macroscopique correspond à la prise de contraste sur l'IRM pondérée en T1 après injection. L'inclusion de la totalité de la queue de comète, si elle est présente, est controversée. Les essais de l'EORTC et du RTOG préconisent l'inclusion dans le volume tumoral macroscopique uniquement de sa composante nodulaire [9]. Une atteinte osseuse associée, se traduisant par une hyperostose sur les coupes tomomodernométriques en fenêtre osseuse, est systématiquement recherchée et incluse dans le volume tumoral macroscopique. Pour les résidus postopératoires et les récidives, le volume tumoral macroscopique correspond à la seule lésion macroscopique présente au moment de l'irradiation, mais peut éventuellement être étendu après discussion avec le neurochirurgien en fonction de la procédure chirurgicale.

Certaines équipes préconisent d'appliquer une marge différentielle en ajoutant au volume tumoral macroscopique défini par la prise de contraste sur l'IRM une marge de 1 à 2 mm vers le parenchyme cérébral, 3 mm vers l'os adjacent, 5 mm vers la dure-mère, définissant à la fois le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel en irradiation fractionnée avec système de repositionnement stéréotaxique [10].

Pour les méningiomes de grades 2 et 3, après la chirurgie ou en cas de récurrence postopératoire, l'ensemble du lit tumoral initial peut constituer le premier volume cible anatomoclinique, les anomalies macroscopiques résiduelles constituant le deuxième volume cible anatomoclinique. Une marge de 1 à 2 mm est rajoutée, respectant les barrières anatomiques, pouvant être réduite à 5 mm pour le deuxième volume cible anatomoclinique.

Le volume cible prévisionnel correspondra à une expansion géométrique de 1 mm en cas de radiochirurgie, parfois de 2 mm quand l'irradiation stéréotaxique est fractionnée, jusqu'à 5 mm selon la technique utilisée, en fonction de la précision attendue de repositionnement.

4. Radiothérapie des schwannomes vestibulaires

4.1. Indications de la radiothérapie

Les schwannomes (anciennement neurinomes) représentent les tumeurs bénignes les plus fréquentes des nerfs crâniens (environ 8 % des tumeurs intracrâniennes) et peuvent se développer sur tous les nerfs, exceptés les nerfs I et II, qui sont dépourvus de cellules de Schwann. Les schwannomes vestibulaires (8^e paire crânienne) sont les tumeurs les plus fréquentes, avec une incidence d'environ 2 cas pour 100 000 habitants par an, en augmentation depuis l'avènement de l'IRM diagnostique [11]. L'âge médian au moment du diagnostic demeure autour de 55 ans. Dans environ 90 % des cas, il s'agit d'une tumeur unilatérale, mais dans 10 % des cas, la présentation peut être bilatérale en relation avec une neurofibromatose autosomique dominante de type 2 (NF2). Avec une croissance lente de 1,2–1,9 mm par an, associée à un potentiel évolutif incertain, la simple surveillance clinique et radiologique peut être proposée pour les lésions asymptomatiques de petite taille [12].

Cependant, la dégradation auditive est inéluctable. Pour certains, l'activation précoce de la radiothérapie peut s'inscrire dans une stratégie de conservation de l'audition [13].

La classification en grades de Koos est utilisée pour déterminer l'extension de la lésion par rapport au conduit auditif interne et ses rapports avec le tronc cérébral. Le grade 1 est purement intracanaulaire, le grade 2 se rapporte à une lésion canalaire se développant dans l'angle pontocérébelleux sans contact avec le tronc cérébral, le grade 3 est une lésion venant au contact du tronc cérébral sans le déformer et le grade 4 correspond à une déformation du tronc cérébral pouvant s'accompagner de troubles neurologiques [14].

La microchirurgie de ces tumeurs est réalisable par différentes voies d'abord (translabirynthique, rétrosigmoidienne ou une voie plus médiane par la fosse postérieure) afin d'effectuer l'exérèse la plus complète possible [15]. Cette chirurgie expose le patient à des risques de perte d'audition, de paralysie faciale ou d'atteinte trigéminal, de séquelles neurologiques à type de vertiges et d'acouphènes. La radiochirurgie (principalement avec le Gamma Knife[®]) a montré prospectivement par rapport à la microchirurgie, pour les schwannomes vestibulaires de petite ou moyenne taille, un taux de contrôle tumoral à long terme similaire, avec des risques fonctionnels inférieurs (probabilité de conservation d'une motricité faciale normale, meilleure conservation d'acuité auditive fonctionnelle) [16]. La radiothérapie stéréotaxique fractionnée est aussi proposée dans cette indication et la comparaison avec la radiochirurgie dans des séries monocentriques importantes ou multicentriques rétrospectives a montré des taux de contrôle local similaires et des taux de préservation auditive, au moins équivalents à stade égal [13,17]. La radiochirurgie de première intention se limite en volume tumoral à une taille lésionnelle autour de 3 cm, à un contact cochléaire au fond du conduit auditif interne limité en cas de nécessité de préservation de l'audition et à un contact maximum au tronc cérébral de grade 3 [18]. Pour le grade 4, l'impact clinique du schwannome oriente vers la chirurgie décompressive maximale et en cas de contre-indication vers la radiothérapie stéréotaxique fractionnée. Le *debulking* chirurgical d'un schwannome de grade 4, en évitant le risque de paralysie faciale suivi d'une radiochirurgie sur le résidu, est défendu par certaines équipes [19].

Ainsi, pour les patients asymptomatiques avec un schwannome de petite taille se discute un traitement conservateur par observation ou irradiation en cas de progression avérée, avec un gain en nombre de séances pour le patient en faveur de la radiochirurgie. Pour les schwannomes vestibulaires avec perte auditive prononcée, les trois techniques de traitement sont proposées, les indications variant selon la taille, le grade lésionnel et le choix du patient, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Pour les schwannomes opérés, la taille du reliquat, son impact clinique, les séquelles postopératoires, son évolution et ses rapports avec les organes à risque guident le choix de la technique de radiothérapie complémentaire la mieux adaptée [20].

4.2. Dose totale et fractionnement

Pour la radiochirurgie, après des essais historiques de doses uniques de 16 à 20 Gy délivrées, il existe un consensus depuis 2004 pour proposer une dose de 12–13 Gy à l'isodose d'enveloppe (50–80 %) afin de limiter les taux de complication aux nerfs facial et trijumeau et de mieux préserver l'audition [21]. La radiochirurgie est réservée aux lésions de moins de 35 mm, la plus grande dimension étant le plus souvent limitée à 30 mm, pour les schwannomes vestibulaires de grades 1–3 et sur résidu postopératoire. Dans tous les cas, les doses à la cochlée (moins de 4–6 Gy) en cas de nécessité de préservation de l'audition, et au tronc cérébral (dose maximale [D_{max}] inférieure à 12 Gy et volume recevant 10 Gy [$V_{10 Gy}$] inférieure à 0,5 cm³) sont des facteurs limitant cette indication de radiothérapie [19].

En irradiation fractionnée, la dose recommandée est ≥ 45 Gy, 50 Gy à raison de 2 Gy par fraction ou 54 Gy à 57,6 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction, 5 fractions par semaine. La dose est prescrite

habituellement sur l'isodose 95 % et délivrée en technique conformationnelle dynamique, ou avec modulation d'intensité [20].

Enfin, avec le CyberKnife®, la radiothérapie hypofractionnée par 3 séances de 6 Gy ou 5 séances de 5 Gy est parfois proposée sur l'isodose d'enveloppe 90 % [22].

4.3. Délimitation des volumes cibles

Comme pour les méningiomes, l'utilisation de la tomodesintométrie et de l'IRM est nécessaire pour la définition du volume cible et des organes à risque et la planification du traitement. Pour les schwannomes vestibulaires, l'IRM stéréotaxique est réalisée avec une séquence supplémentaire T2 haute résolution demimillimétrique de type *Constructive Interference in Steady State* (CISS) avec et sans injection pour une visualisation optimisée de l'angle pontocérébelleux, des septième et huitième paires crâniennes, de la cochlée et du conduit auditif interne [18,19].

En radiochirurgie, la marge prise pour le volume cible prévisionnel est de 0 à 1 mm par rapport au volume tumoral macroscopique (CTV = GTV). Le volume cible prévisionnel en radiothérapie fractionnée est de 1 à 2 mm par rapport au volume tumoral macroscopique (CTV = GTV) [23]. Il n'existe pas de recommandations publiées dans la littérature mais des consensus d'experts comme celui de l'IRSA (International RadioSurgery Association, www.irsa.org).

5. Radiothérapie des adénomes hypophysaires et des craniopharyngiomes

5.1. Indications de la radiothérapie

Les adénomes hypophysaires sont les tumeurs cérébrales bénignes les plus fréquentes après les méningiomes. Ils ont souvent une longue histoire naturelle et peuvent être ainsi de découverte fortuite et ne pas justifier de prise en charge immédiate [24].

Les adénomes de moins de 10 mm ou micro-adénomes sont généralement révélés par l'hypersécrétion hormonale. Le traitement est, en règle, médical et/ou chirurgical. La radiothérapie n'est que rarement évoquée en première intention en cas de micro-adénomes à *adrenocorticotrophique hormone* (ACTH) ou *growth hormone* (GH), parfois non visibles en IRM. Dans la majorité des cas, elle est discutée après la chirurgie, d'emblée ou en cas de récurrence, dans les hypersécrétions non contrôlées quel que soit le reliquat, ou en cas d'inefficacité du traitement médicamenteux [25].

Les macro-adénomes sont le plus souvent découverts par des signes compressifs, neurologiques et/ou hormonaux et sont, en règle des indications chirurgicales, souvent au minimum à visée décompressive des voies optiques. La radiothérapie peut être discutée après la chirurgie selon l'âge et l'histoire du patient, son aptitude à une surveillance prolongée et le risque de récurrence. La plupart des experts s'accordent pour ne pas la retenir en cas de chirurgie complète et de risque faible de récurrence. Elle peut être indiquée en cas de résidu, selon la morphologie du résidu (taille, localisation par rapport aux structures à risque), son anatomopathologie (immunohistochimie, Ki67, p53, indice mitotique), son caractère évolutif et le niveau de sécrétion résiduelle pour les adénomes fonctionnels. La prédiction du comportement tumoral reste toutefois très difficile en l'absence de marqueurs spécifiques reconnus [26]. Enfin, la radiothérapie est bien sûr discutée en cas de récurrences, en cas de contre-indications chirurgicales liées à l'extension tumorale ou aux comorbidités du patient, et en cas de refus du patient d'être opéré.

Les craniopharyngiomes sont des malformations embryonnaires partiellement kystiques et calcifiées de la région sellaire ou

parasellaire, rares et de faible grade histologique. Si la localisation le permet, le traitement de référence est la résection chirurgicale complète. En revanche, en cas de trop grande proximité avec l'hypothalamus ou les voies optiques, l'attitude reste controversée entre la résection complète et une résection limitée suivie de radiothérapie. La littérature récente paraît plus en faveur de la seconde attitude. Et en cas de radiothérapie, les données des études disponibles ne permettent pas non plus de définir d'attitude claire, notamment en ce qui concerne le délai, immédiatement après la chirurgie ou seulement en cas de progression du résidu. La discussion peut bien sûr être orientée selon l'âge parfois très jeune du patient et les caractéristiques tumorales, notamment sa localisation et sa vitesse de progression [27].

5.2. Dose totale et fractionnement

En irradiation fractionnée, la dose délivrée est de 45 à 50 Gy à raison de 1,8–2 Gy. L'irradiation fractionnée doit être retenue pour les adénomes volumineux > 3 cm, irréguliers, d'extension diffuse et/ou aux structures critiques tels le tronc cérébral ou les voies optiques [28].

La radiochirurgie est réservée aux lésions de moins de 3 cm, situées à plus de 3 mm des voies optiques, avec une dose aux voies optiques inférieure à 8–10 Gy. La dose marginale est de 12–18 Gy pour les adénomes non fonctionnels et de 15–30 Gy pour les adénomes fonctionnels.

Pour les craniopharyngiomes, la dose délivrée en irradiation fractionnée est de 50 à 54 Gy par fractions de 1,8 à 2 Gy. En radiochirurgie, la dose marginale varie, dans les différentes séries, de 3 à 25 Gy [29,30].

L'irradiation hypofractionnée est encore en évaluation tant pour les adénomes hypophysaires que pour les craniopharyngiomes. Les équipes ayant utilisé le CyberKnife® ont retenu des doses de 18 à 38 Gy en 3 à 10 fractions [31,32]. Cependant, le risque de neuropathie optique, outre la dose totale, semble très dépendant de la dose par fraction au-delà de 2 Gy ; les techniques stéréotaxiques sur accélérateurs utilisant des balistiques de type RCMI et archthérapie volumétrique modulée permettent de réduire ce risque radiobiologique.

Enfin, comme dans toute situation où la toxicité est un enjeu majeur, beaucoup d'espérances sont placées dans l'utilisation des protons. Les études disponibles n'ont pas le recul suffisant pour évaluer le bénéfice présumé sur la toxicité neurologique et hypophysaire à long terme [33].

5.3. Délimitation des volumes cibles

L'IRM est le meilleur examen pour visualiser les adénomes hypophysaires et leurs extensions extra. Il en est de même pour les craniopharyngiomes ; la scanographie permet toutefois de mieux repérer les calcifications.

La définition des volumes cibles ne fait pas l'objet de consensus.

Pour les adénomes comme pour les craniopharyngiomes, le volume tumoral macroscopique correspond à la zone de prise de contraste sur les séquences pondérées en T1 de l'IRM. Certaines équipes considèrent que le volume cible anatomoclinique égale le volume tumoral macroscopique [34]. D'autres prennent en compte les données de l'imagerie préopératoire. Pour les adénomes, le volume cible anatomoclinique inclut souvent au minimum la selle turcique, le sinus sphénoïdal et les deux sinus caverneux [35]. Pour les craniopharyngiomes, le volume cible anatomoclinique inclut le volume tumoral macroscopique plus une marge de 5 à 10 mm pour tenir compte des variations tumorales pendant l'irradiation, notamment les progressions kystiques. Elles sont en effet fréquentes et seule une radiothérapie adaptative permettrait de diminuer ces marges.

Le volume cible prévisionnel correspond à une expansion du volume cible anatomoclinique dans les trois dimensions de l'espace, de 0 à 1 mm en cas de radiochirurgie, et de 1 à 5 mm en cas d'irradiation stéréotaxique fractionnée, selon le système de contention et les modalités de contrôle du repositionnement.

6. Radiothérapie des paragangliomes de la base du crâne

6.1. Indications de la radiothérapie

Les paragangliomes cervicaux sont des tumeurs le plus souvent rattachées au système parasymphatique [36]. À la différence des paragangliomes abdominaux ou thoraciques, ils sont le plus souvent non sécrétants. Dans 70 % des cas, les paragangliomes surviennent de façon sporadique dans la population, sans qu'une prédisposition génétique n'ait été identifiée. Les 30 % restants sont génétiquement déterminés. Une mutation des gènes des sous-unités de la succinate déshydrogénase, *succinate dehydrogenase complex subunit B*, *succinate dehydrogenase complex subunit C* et *succinate dehydrogenase complex subunit D* notamment, ou les mutations *von-Hippel-Lindau* et *rearranged during transfection* (RET) peuvent être responsables de leur genèse [37].

On distingue trois localisations anatomiques préférentielles de paragangliomes : les formes carotidiennes (60 % des cas), pris en charge quasi exclusivement par chirurgie, les formes tympano-jugulaires (20 à 30 % des cas) et les formes vagues, plus rares.

Les paragangliomes sont rarement malins, entre 3 % pour les paragangliomes tympano-jugulaires et 12,5 % pour les paragangliomes carotidiens, et seule l'évolution clinique métastatique permet de faire le diagnostic [38]. Une mutation de la *succinate dehydrogenase complex subunit B* est alors fortement à suspecter [37]. Les paragangliomes peuvent aussi être multifocaux, particulièrement en cas de mutation de la *succinate dehydrogenase complex subunit D, C ou B* [37]. En cas d'histoire familiale ou de multifocalité, l'âge de révélation est plus jeune [39].

La biopsie des paragangliomes est impossible du fait de leur vascularisation importante, et l'exérèse chirurgicale est l'unique moyen d'obtenir une anatomopathologie. Le caractère très spécifique de l'imagerie peut justifier la réalisation d'une radiothérapie en l'absence de preuve histologique, comme on peut le voir dans de nombreuses séries [40,41].

Les signes révélateurs dépendent de la localisation. On retrouve le plus souvent des signes auditifs (atteinte de continuité, ou atteinte du nerf VIII), des troubles de la déglutition (nerfs IX, X, XI), ou un syndrome de masse.

On distingue plusieurs indications de radiothérapie :

- radiothérapie exclusive pour les petits paragangliomes tympaniques ;
- radiothérapie exclusive des paragangliomes inextirpables, où pour lesquels une chirurgie incomplète serait visible ;
- radiothérapie pour paragangliomes bilatéraux ;
- radiothérapie postopératoire, en adjuvant ou à la récurrence ;
- contre-indication opératoire.

Il existe deux modalités d'irradiation : la radiothérapie stéréotaxique non (radiochirurgie) hypo- ou normofractionnée, et la radiothérapie conformationnelle [9]. La radiothérapie stéréotaxique non ou hypofractionnée concerne des tumeurs sensiblement plus petites, essentiellement intracrâniennes pour des raisons techniques de repositionnement. Le volume moyen rapporté est compris entre 5,2 cm³ et 13,2 cm³ en radiothérapie stéréotaxique contre 23 cm³ à 30 cm³ en cas de radiothérapie conformationnelle [42,43].

6.2. Dose totale et fractionnement

6.2.1. Radiothérapie conformationnelle

En radiothérapie fractionnée les doses s'échelonnent de 45 à 50,4 Gy en 25 à 30 fractions de 1,8 à 2 Gy [39,41]. L'utilisation du repérage stéréotaxique avec cadre repositionnable au cours d'une radiothérapie fractionnée est une option possible. L'utilisation de la modulation d'intensité semble licite pour protéger les glandes salivaires, ou en cas de lésions bilatérales, notamment. Il n'existe pas de limite de taille supérieure a priori pour ce type de radiothérapie.

En termes d'efficacité, dans la première méta-analyse publiée en 1990 par Springate, la radiothérapie fractionnée exclusive a permis d'obtenir un contrôle local satisfaisant dans 93 % des cas contre 86 % en cas de chirurgie seule [44]. Le taux de complication postradique était dans cette série de 3 % [44]. Pour les séries publiées depuis 1989, Dupin et al. ont retrouvé pour les paragangliomes tympano-jugulaires un taux de contrôle local de 93 % (394–424) [39].

6.2.2. Radiothérapie stéréotaxique

La radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique non, hypo- ou normofractionnée, sont utilisées pour le traitement de localisations de petit volume. Dans la méta-analyse de Guss et al., les doses marginales moyennes utilisées pour la radiochirurgie des paragangliomes oscillent entre 13,6 et 17,3 Gy [42]. En termes d'efficacité, Gottfried et al. ont montré une diminution de taille dans 37 % des cas, une stabilisation dans 61 % et une progression dans 2 % [45]. Les taux de contrôle obtenus entre les différentes techniques de stéréotaxie sont du même ordre.

6.2.3. En cas de paragangliome malin

Une augmentation de dose semble indiquée du fait du caractère agressif de la pathologie. Certains auteurs recommandent une dose de 70 Gy [46].

6.3. Délimitation des volumes cibles

L'imagerie tomographique et l'IRM sont complémentaires dans la détermination des volumes cibles. La scanographie cervicoencéphalique précise la localisation : carotidienne, vagale, tympanique ou jugulaire. Il définit les rapports aux structures vasculonerveuses et recherche des localisations à distance ganglionnaires. Il se fait en position de traitement, si possible avec une contention de cinq points immobilisant les épaules du patient en cas d'extension extracrânienne. À la scanographie, le paragangliome se caractérise par une intense prise de contraste homogène, intense et fugace, du fait des phénomènes de lavage vasculaire, ce qui nécessite une acquisition immédiate après la fin de l'injection.

L'IRM est réalisée idéalement en position de traitement, si possible en utilisant la même contention que pour la scanographie de centrage afin de limiter les erreurs de recalage d'image lié à position du cou du patient. À l'IRM la tumeur est iso-intense ou hypo-intense en pondération T1, iso-intense ou discrètement hyper-intense en pondération T2. L'IRM permet, en cas de volumineuse tumeur, de déterminer l'extension intracrânienne et la visualisation des rapports avec les organes intracrâniens.

Le volume tumoral macroscopique correspond à l'ensemble des extensions du paragangliome avec une attention particulière vers les trous de la base du crâne. Il n'existe pas de consensus concernant la définition d'un volume cible anatomoclinique. Son extension se fait néanmoins plutôt le long des axes vasculaires. Le volume cible prévisionnel dépend lui de la technique utilisée, millimétrique si un recalage stéréotaxique est employé, de l'ordre de 0,5 cm dans les autres cas.

Le Tableau 2 présente la synthèse de ces recommandations.

Tableau 2
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des tumeurs bénignes intracrâniennes.

Indications	Volume cible/dose T/dose par fraction	Technique recommandée	Technique possible ou acceptable	Technique déconseillée	Technique en cours d'évaluation
<i>Méningiomes</i>					
Grade 1	Volume tumoral résiduel postopératoire ou total si traitement exclusif Dose : 50,4–54 Gy, 1,8–2 Gy/fraction ou 12–15 Gy/1 séance	Stéréotaxie RCMI (faisceaux fixes ou dynamiques) avec guidage par l'image	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec imagerie portale ou guidage par l'image	Radiochirurgie si ≥ 35 mm Ou si ≤ 3 mm voies optiques	Hypofractionnement
Grade 2	Volume tumoral initial \pm boost Volume tumoral résiduel + marge 0,5 à 1 cm Dose : 54–60 Gy, 1,8–2 Gy/fraction ou 12–15 Gy/1 séance	Stéréotaxie RCMI (faisceaux fixes ou dynamiques) avec guidage par l'image	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec imagerie portale ou guidage par l'image	Radiochirurgie si ≥ 35 mm Ou si ≤ 3 mm voies optiques	Hypofractionnement
Grade 3	Volume tumoral initial + marge 1 à 2 cm Dose : 60 Gy 2 Gy/fraction	RCMI (faisceaux fixes ou dynamiques) avec guidage par l'image Stéréotaxie	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec imagerie portale ou guidage par l'image	Radiochirurgie exclusive	Escalade de dose au-delà de 60 Gy
<i>Schwannomes</i>	Volume tumoral total si traitement exclusif, ou résidu postopératoire Dose : 50 Gy 2 Gy/fraction ou 12–13 Gy/1 séance ou 25 Gy/5 f	Stéréotaxie fractionnée RCMI (faisceaux fixes ou dynamiques) avec guidage par l'image	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec imagerie portale ou guidage par l'image	Radiochirurgie si ≥ 35 mm	
<i>Adénomes hypophysaires</i>	Volume tumoral total si traitement exclusif, ou résidu postopératoire, ou selle turcique Dose : 45–50 Gy, 1,8–2 Gy/fraction ou 12–18 Gy/1 séance	Stéréotaxie	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec imagerie portale ou guidage par l'image RCMI	Radiochirurgie si ≤ 3 mm voies optiques	Hypofractionnement
<i>Craniopharyngiomes</i>	Volume tumoral total si traitement exclusif, ou résidu postopératoire Dose : 50–54 Gy 1,8–2 Gy/fraction Pas de consensus de dose en séance unique	Stéréotaxie	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec imagerie portale ou guidage par l'image RCMI	Radiochirurgie si ≤ 3 mm voies optiques	RT adaptative Hypofractionnement
<i>Parangliomes</i>	Volume tumoral total si traitement exclusif, ou résidu postopératoire Dose : 45–50,4 Gy 1,8–2 Gy/fraction ou 13,6–17,3 Gy/1 séance	Stéréotaxie RCMI (faisceaux fixes ou dynamiques) avec guidage par l'image	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec imagerie portale ou guidage par l'image	Radiochirurgie si ≥ 35 mm	

Déclaration de liens d'intérêts

M.D., I.L., M.E.C., A.H. et C.D. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

P.C. n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient G. Noël, J.J. Mazon et D. Antoni pour leur relecture.

Références

- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:10–9.
- Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of Seminars in Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:215–22.
- Marchand V, Dendale R. Doses de tolérance à l'irradiation des tissus sains de l'œil. *Cancer Radiother* 2010;14:277–83.
- Haberer S, Assouline A, Mazon JJ. Doses de tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse. *Cancer Radiother* 2010;14:236–68.
- Delannes M, Maire JP, Sabatier J, Thillays F. Radiothérapie stéréotaxique des méningiomes intra-crâniens. *Cancer Radiother* 2012;165:579–89.
- Jenkinson MD, Weber DC, Haylock BJ, Mallucci CL, Zakaria R, Javadpour M. Atypical meningioma: current management dilemmas and prospective trials. *J Neuro Oncol* 2015;121:1–7.
- Kaur G, Sayegh ET, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun MZ, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro Oncol* 2014;16:628–36.
- Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015;122:4–23.
- Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol* 2014;26:51–64.
- Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:809–1611.
- Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Kim I, Silverman JS. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. *Neuro Oncol* 2015;17:29–44.
- Noël G, Bauer N, Clavier JB, Guihard S, Lim O, Jastaniah Z. Stereotactic radiotherapy of intracranial benign tumors. *Cancer Radiother* 2012;16:410–7.
- Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P, Wdowczyk D, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. A prospective monocenter study of about 138 cases. *Radiother Oncol* 2013;106:169–74.
- Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *J Neurosurg* 1998;88:506–12.
- Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurg Focus* 2012;33:E8.
- Régis J, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2002;97:1091–100.
- Combs SE, Engelhard C, Kopp C, Wiedenmann N, Schramm O, Prokic V, et al. Long-term outcome after highly advanced single-dose or fractionated radiotherapy in patients with vestibular schwannomas – pooled results from 3 large German centers. *Radiother Oncol* 2015;114:378–83.
- Murphy ES, Barnett GH, Vogelbaum MA, Neyman G, Stevens GH, Cohen BH, et al. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery in patients with vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2011;114:432–40.
- Régis J, Carron R, Moucharrarfen S, Delsantin C, Porcheron D, Thomassin JM, et al. Radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique des schwannomes vestibulaires. *Cancer Radiother* 2012;16:570–8.

- [20] Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:985–97.
- [21] Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjana A, Maitz A, Voynov G, Lunsford LD. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:225–30.
- [22] Morimoto M, Yoshioka Y, Kotsuna T, Adachi K, Shiomi H, Suzuki O, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in three to five fractions for vestibular schwannoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:805–12.
- [23] Martin V, Moyal É, Delannes M, Padovani L, Sunyach MP, Feuvret L, et al. Radiothérapie des tumeurs cérébrales : quelles marges ? *Cancer Radiother* 2013;17:434–43.
- [24] Chand-Fouché ME, Colin P, Bondiau PY. Adénomes hypophysaires : mise au point sur la pathologie et les techniques d'irradiation modernes. *Cancer Radiother* 2012;16:S90–100.
- [25] Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Sav MA, Restrepo LM, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:97.
- [26] Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Coche Dequéant B, Desailoud R, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:228–38.
- [27] Müller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev* 2014;35:513–43.
- [28] Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurol Oncol* 2014;117:445–57.
- [29] Greenfield BJ, Okcu MF, Baxter PA, Chintagumpala M, Teh BS, Dauser RC, et al. Long-term disease control and toxicity outcomes following surgery and intensity modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric craniopharyngioma. *Radiother Oncol* 2015;114:224–9.
- [30] Harrabi SB, Adeberg S, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, Debus J, et al. Long-term results after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with craniopharyngioma: maximal tumor control with minimal side effects. *Radiat Oncol* 2014;9:203.
- [31] Iwata H, Sato K, Tatewaki K, Yokota N, Inoue M, Baba Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. *Neuro Oncol* 2011;13:916–22.
- [32] Iwata H, Tatwaki K, Inoue M, Yokota N, Baba Y, Nomura R, et al. Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife® for craniopharyngioma. *J Neurooncol* 2012;106:571–7.
- [33] Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nachtigall LB, et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:532–9.
- [34] Yamazaki H, Shiomi H, Tsubokura T, Kodani N, Nishimura T, Aibe N, et al. Quantitative assessment of inter-observer variability in target volume delineation on stereotactic radiotherapy treatment for pituitary adenoma and meningioma near optic tract. *Radiat Oncol* 2011;6:10.
- [35] Maire JP, Liguoro D, San Galli F. Volume tumoral macroscopique (GTV) et volume-cible anatomoclinique (CTV) dans la radiothérapie des tumeurs bénignes de la base du crâne. *Cancer Radiother* 2001;5:581–96.
- [36] Manolidis, Shohet JA, Jackson CG, Glasscock 3rd ME. Malignant glomus tumors. *Laryngoscope* 1999;109:30–4.
- [37] Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Lebouilleux S, Darrouzet V, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2817–27.
- [38] Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002;94:730–7.
- [39] Dupin C, Lang P, Dessard-Diana B, Simon JM, Cuenca X, Mazeran JJ, et al. Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:353–9.
- [40] Pryzant RM, Chou JL, Easley JD. Twenty year experience with radiation therapy for temporal bone chemodectomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1303–7.
- [41] Galland-Girodet S, Maire JP, De-Mones E, Benec J, Bouhoreira K, Protat B, et al. The role of radiation therapy in the management of head and neck paragangliomas: impact of quality of life versus treatment response. *Radiother Oncol* 2014;111:463–7.
- [42] Guss ZD, Batra S, Li G, Chang SD, Parsa AT, Rigamonti D, et al. Radiosurgery for glomus jugulare: history and recent progress. *Neurosurg Focus* 2009;27:E5.
- [43] Lightowlers S, Benedict S, Jefferies SJ, Jena R, Harris F, Burton KE, et al. Excellent local control of paraganglioma in the head and neck with fractionated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:382–9.
- [44] Springate SC, Weichselbaum RR. Radiation or surgery for chemodectoma of the temporal bone: a review of local control and complications. *Head Neck* 1990;12:303–7.
- [45] Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Comparison of radiosurgery and conventional surgery for the treatment of glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus* 2004;17:E4.
- [46] Gilbo P, Tariq A, Morris CG, Mendenhall WM. External-beam radiation therapy for malignant paraganglioma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2015;36:692–6.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 11

Chapitre commun à la prise en charge et à la procédure de préparation des traitements des cancers de la tête et du cou^{☆,☆☆}



Common chapter dedicated to taking care about the preparation of irradiation of head and neck carcinoma

P. Maingon^{a,*}, P. Giraud^b, Y. Pointreau^c

^a Département de radiothérapie centre Georges-François Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21034 Dijon, France

^b Service de radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^c Centre Jean-Bernard, clinique Victor-Hugo, 9, rue Beauverger, 72000 Le Mans, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie avec modulation d'intensité
Volumes cibles
Soins dentaires
Surveillance

Keywords:

Intensity modulated radiotherapy
Target volumes
Dental care
Follow-up

RÉSUMÉ

La radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie ou thérapie ciblée, nécessite une préparation du malade rigoureuse, parfois complexe, souvent chronophage, mais indispensable pour garantir au malade de réduire autant que possible les risques d'intolérance aiguë et les complications tardives. Elles s'appliquent quelle que soit la localisation dans la sphère maxillo-faciale avec quelques adaptations anatomiques. L'acquisition des volumes d'intérêts, tumoraux ou tissus sains, obéit aux mêmes règles. La radiothérapie avec modulation d'intensité et les principes qui régissent son utilisation sont devenus des standards pour cette localisation tumorale. Les règles de surveillance des patients en cours de traitement sont identiques.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The treatment of head and neck carcinoma by radiotherapy with or without chemotherapy or targeted agents requires a rigorous preparation, sometimes complex, frequently time consuming to guaranty to the patient to reduce as much as possible acute toxicity as well as late complications. These rules are valuable whatever the location of the primary with some anatomic variations. Intensity modulated radiotherapy and its rules are currently the standard of care for this disease. The follow-up of the patients during their treatment is similar.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Ce chapitre a été rédigé afin de regrouper les procédures communes de diagnostic, de préparation, de conduite et de surveillance de la radiothérapie des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx. Les particularités de chacune de ces localisations sont développées dans le chapitre spécifique les concernant. Les éléments décrits dans ce chapitre ne s'appliquent que partiellement aux varié-

tés tumorales (nasopharynx, sinus de la face, glandes salivaires) en raison de leurs caractéristiques propres.

1. Examens complémentaires à la préparation de la radiothérapie

1.1. Examens complémentaires

Un examen sous anesthésie générale comportant une laryngoscopie et une œsophagoscopie documenté par un schéma annoté et daté permet de disposer d'informations essentielles à la définition des volumes cibles.

[☆] Deuxième partie : recommandation par localisation tumorale.

^{☆☆} Sous-partie : encéphale, voies aérodigestives supérieures.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pmaingon@cgfl.fr (P. Maingon).

Une scanographie cervicothoracique avec injection de produit de contraste est réalisée pour apprécier plus particulièrement l'extension tumorale profonde et les atteintes ganglionnaires, en complément d'un examen clinique complet de la sphère ORL. L'IRM est essentielle pour les lésions de l'oropharynx et recommandée pour celles de la cavité buccale. La tomographie par émission de positons (TEP) – scanographie au (^{18}F) -fluorodésoxyglucose (FDG) peut être utilisée pour les patients à haut risque métastatique ou dans le cadre d'études cliniques pour l'aide à la délimitation tumorale.

1.2. Mise en état dentaire

Avant le début de la radiothérapie, un bilan dentaire avec remise en état dentaire, le cas échéant, est obligatoire. Ce bilan comprend :

- un détartrage ;
- soins des caries (endodontie) ;
- exodontie (extraction dentaire) si nécessaire, pour les dents délabrées, mobiles, avec atteintes de la furcation, ou situées dans les futurs faisceaux d'irradiation ;
- conservation, si possible, des dents utiles pour la réhabilitation prothétique future ;
- confection de gouttières fluorées pour applications quotidiennes à vie de gel fluoré en fin d'irradiation (fluorothérapie) ;
- surveillance rigoureuse après traitement, tous les 3 mois ;
- réhabilitation fonctionnelle prothétique dès que possible.

2. Position de traitement et scanographie de préparation

Le patient est positionné en décubitus dorsal, les bras le long du corps avec la tête en extension (le degré d'extension étant adapté à la localisation) dans une cale mousse adaptée à la courbure du cou. Les épaules sont en position basse. Dans le cas de tumeurs de la base de langue, un espaceur de langue, si possible, personnalisé à l'arcade dentaire, permet l'épargne des glandes salivaires accessoires du palais dur. Des grains peuvent éventuellement être posés afin de délimiter la tumeur suivant le tatouage réalisé par l'ORL. Un système de contention thermoformée personnalisée à cinq points est confectionné. Il est recommandé de veiller à l'immobilisation des épaules. Une scanographie cervicale de simulation, avec injection de produit de contraste si possible, en deux temps (60 mL de produit de contraste en 1 mL/s puis après 3 minutes 50 mL de produit de contraste en 1,5 mL/s avec démarrage de la scanographie à la fin de la deuxième injection), est ensuite réalisée avec une épaisseur de coupe de 3 mm ou moins, du sommet du crâne jusqu'à la bifurcation trachéale. L'IRM et la TEP au FDG peuvent éventuellement être recalées (ou fusionnées) avec la scanographie de simulation, notamment en cas d'artéfact dentaire pour aider à la délimitation des volumes tumoraux.

3. Délimitation des volumes d'intérêt

3.1. Définition du volume tumoral macroscopique et du volume cible anatomoclinique

Le volume cible macroscopique (*gross tumour volume* [GTV]) est défini d'après les données cliniques et paracliniques du bilan préthérapeutique (examen clinique, panendoscopie, scanographie, IRM, TEP-scanographie au FDG). Il se décompose en un volume tumoral macroscopique (GTV_T) et un volume ganglionnaire en cas d'envahissement ganglionnaire (GTV_N).

Le volume cible anatomoclinique (*clinical target volume* [CTV]) se divise en un volume à haut risque ou thérapeutique et un volume à bas risque ou prophylactique, eux-mêmes décomposés en volumes

tumoral et ganglionnaire. Certains auteurs différencient un volume cible anatomoclinique tumoral à risque intermédiaire.

Ainsi, les volumes sont dénommés comme ci-dessous :

- GTV_T et GTV_{N+} ;
- CTV_T et CTV_{N+} ;
- CTV_{T, haut risque} et CTV_{N, haut risque} ;
- CTV_{T, bas risque} et CTV_{N, bas risque} ;
- CTV_{T, risque intermédiaire} et CTV_{N, risque intermédiaire}.

La délimitation porte le plus souvent directement sur le volume cible anatomoclinique.

3.2. Définition du volume cible prévisionnel

Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel (PTV).

3.3. Définition des organes à risque

Les principaux organes à risque (OAR) à délimiter, selon les recommandations sont :

- la moelle épinière et/ou le canal médullaire ;
- le tronc cérébral ;
- les glandes salivaires : parotides, glandes sous maxillaires ;
- l'articulation temporomandibulaire ;
- le larynx ;
- la cavité buccale ;
- l'oreille interne ;
- le plexus brachial ;
- la mandibule ;
- les constricteurs du pharynx.

3.3.1. Volume prévisionnel des organes à risque

Pour les organes à risque en série ou en parallèle de petit volume situés près des courbes de distribution de haute dose, l'erreur aléatoire (σ) (0,5) liée à la variation de positionnement doit être prise en compte en sus de l'erreur systématique (Σ) (1,3). Pour les organes à risque de plus grands volumes, seule l'erreur systématique (Σ) (1,3) doit être retenue de façon simplifiée :

- le volume prévisionnel des organes à risque (PRV) de petit volume est égal à l'organe à risque + $1,3 \Sigma + 0,5 \sigma$;
- le volume prévisionnel des organes à risque (PRV) de grand volume est égal à l'organe à risque + $1,3 \Sigma$.

Concernant le canal médullaire et le tronc cérébral, compte tenu des variations de position et des variations de la délimitation externe au cours du temps, une marge plus importante est proposée, à savoir de 4 à 5 mm au minimum.

3.3.2. Volume d'optimisation

Ce sont des volumes optionnels qui permettent d'optimiser la distribution de dose par le processus de planimétrie inverse afin de limiter l'irradiation de tissus sains et de prévenir la constitution de zones de surdosages. Ainsi, des couronnes peuvent être faites autour des volumes cibles prévisionnels (à 5 mm et 1 cm autour par exemple) et des volumes peuvent également être rajoutés au niveau des lèvres, de la partie postérieure du cou, au niveau de la cavité buccale, etc.

Les volumes cibles prévisionnels avant optimisation sont modifiés en appliquant un retrait du volume cible prévisionnel de 2 ou 3 mm de la surface de la peau pour éviter les surdosages cutanés.

4. Contraintes sur les organes à risque

Les valeurs suivantes (cf. aussi chapitre 6) ont été établies pour des fractionnements de 1,8 à 2 Gy par fraction. Les contraintes de dose sur les organes à risque lors de la planification sont à prendre en compte selon la présentation clinique de la maladie, en respectant les critères princeps de l'optimisation ($D_x\%$: dose dans $x\%$ du volume ; $D_{moyenne}$: dose moyenne) :

- la moelle épinière = $D_2\% < 45$ Gy ;
- le canal médullaire = $D_2\% < 50$ Gy ;
- le tronc cérébral = $D_2\% < 50$ Gy ;
- les parotides, au moins une = $V_{26} < 50\%$ et $D_{moy} < 26$ Gy ;
- les glandes sous-maxillaires = $D_{moyenne} < 30$ Gy ;
- l'articulation temporomandibulaire = $D_2\% < 65$ Gy ;
- le larynx = $D_{50}\% < 30$ Gy ;
- l'oreille interne = $D_2\% < 60$ Gy ;
- la cochlée = $D_2\% < 54$ Gy ;
- le plexus brachial = $D_2\% < 55$ à 60 Gy.

5. Techniques d'irradiation

5.1. Description de la technique de référence avec modulation d'intensité (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)

5.1.1. Nombre et angulation des faisceaux

En fonction du volume à irradier, une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RMCI) par cinq ou sept faisceaux peut être proposée en « *step and shoot* » ou en « dynamique ». Cette technique a montré son intérêt dans la préservation de la fonction salivaire, améliorant sur la qualité de vie des patients en rémission avec une couverture optimale des volumes.

5.1.2. Objectifs et contraintes de dose (rapport 83 de l'International Commission and Measurements)

Les objectifs de la planification sont la couverture optimale des volumes tumoraux et la préservation des tissus sains. En cas d'impossibilité, un compromis est possible avec en priorité l'obtention de la couverture optimale des volumes tumoraux.

Le rapport 83 de l'International Commission and Measurements (ICRU), Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam, faisant suite au 62, apporte des considérations particulières concernant la dose absorbée, la prescription de dose volumique et l'établissement du compte rendu de fin de traitement dans le cadre de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

La prescription de la dose se fait à la médiane du volume du volume cible prévisionnel, soit $D_{50}\% = 100\%$ de la dose prescrite.

Quatre points sur l'histogramme dose-volume (HDV) des volumes cibles prévisionnels sont importants :

- la $D_{98}\%$, qui correspond au minimum de dose absorbée ;
- la $D_{95}\%$, qui correspond à 95 % du volume du volume cible prévisionnel qui doit recevoir au moins 95 % de la dose prescrite ;
- la $D_{50}\%$, est la dose reçue par 50 % du volume du volume cible prévisionnel, qui doit correspondre à la 100 % de la dose prescrite ;
- et la $D_2\%$, qui correspond au maximum de dose absorbée.

Ainsi, pour le volume cible prévisionnel, il convient de rapporter ces quatre points : $D_{98}\%$, $D_{95}\%$, $D_{50}\%$ et la $D_2\%$. Ces points permettent également de calculer l'homogénéité d'un plan défini par le rapport 83 de l'ICRU de la façon suivante : Homogeneity Index (HI)_{ICRU} = $(D_2\% - D_{98}\%) / D_{50}\%$ qui doit tendre vers 0. Pour ce qui concerne les organes à risque, dans ceux dits en « parallèle », il convient de rapporter la D_{moy} et un point dose-volume (V_D) de l'histogramme dose-volume. Dans ceux dits « en série », seule la $D_2\%$ doit être reportée.

5.2. Description de l'arcthérapie

L'arcthérapie volumique modulée est une évolution de la modulation d'intensité associant mouvement du bras de l'accélérateur (dont la vitesse peut être variable), variation du débit de dose et du nombre de rotations afin de délivrer la dose en un ou plusieurs arcs. Pour augmenter l'homogénéité dans les tumeurs des voies aérodigestives supérieures, deux arcs sont généralement utilisés. La tomothérapie, qui fait appel à une rotation hélicoïdale du faisceau, permet également une irradiation homogène, notamment pour les grands volumes.

La prescription et l'optimisation reposent sur les mêmes principes que la radiographie conformationnelle avec modulation d'intensité.

5.3. Contrôle du positionnement

Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont vérifiés par la réalisation d'une imagerie embarquée de contrôle (clichés orthogonaux par *on-board image* [OBI] [kV–kV] ou tomographie conique [CBCT] pour l'arcthérapie et la scanographie de haute énergie [MVCT] pour la tomothérapie), les trois premiers jours puis à un rythme au moins hebdomadaire. La fréquence des contrôles et leurs natures sont fonction de l'indication clinique, de la compliance du patient, des résultats des évaluations initiales des déplacements, des performances mesurées de l'équipe.

La dose résultante des imageries de contrôle est prise en compte.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 12

Radiothérapie des cancers des cavités nasosinusiennes



Nasal cavity and paranasal sinus cancer

G. Peyraga^{a,*}, C. Lafond^a, Y. Pointreau^a, P. Giraud^b, P. Maingon^c

^a Département de radiothérapie, institut oncologique de l'Ouest (ICO), site Paul-Papin, 15, rue André-Boquel, 49055 Angers cedex 02, France

^b Service de radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^c Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Pr-Marion, 21000 Dijon, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Tumeurs nasosinusiennes
Cancer nasosinusal
Radiothérapie
Adénocarcinome de l'ethmoïde
Carcinome épidermoïde des fosses nasales
Carcinome épidermoïde du sinus maxillaire

R É S U M É

Les tumeurs nasosinusiennes sont rares (10 % des tumeurs de la tête et du cou) et sont principalement représentées par les carcinomes épidermoïdes des fosses nasales ou du sinus maxillaire et les adénocarcinomes de l'ethmoïde (maladie professionnelle, poussière de bois). Le signe clinique le plus fréquent est l'obstruction nasale, mais on peut aussi retrouver une rhinorrhée et/ou une épistaxis (signes à présentation le plus souvent unilatérale). Une imagerie par résonance magnétique du massif facial est systématique dans le bilan initial avant traitement. La prise en charge consiste en une chirurgie première si le patient est opérable et la tumeur résecable. Si ce n'est pas le cas, le traitement consiste en une radiothérapie associée à une chimiothérapie, en fonction des données initiales (stade T3/T4 ou atteinte ganglionnaire). Après chirurgie première, une radiothérapie est indiquée (sauf si stade T1N0 avec résection complète), associée à une chimiothérapie en fonction des données postopératoires (rupture capsulaire ou résection incomplète). Une irradiation ganglionnaire est à discuter au cas par cas, mais est indiquée devant tout envahissement ganglionnaire. La radiothérapie doit être délivrée avec modulation d'intensité (RCMI), statique ou dynamique, et guidée par l'imagerie (IGRT). Selon le rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), les doses reçues par les organes à risque et les volumes cibles doivent être rapportées. Enfin, après une imagerie de référence post-thérapeutique entre 2 et 4 mois, le suivi est alterné avec le chirurgien ORL tous les 2 à 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 4 à 6 mois pour 5 ans au minimum.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:

Paranasal sinus tumor
Paranasal sinus cancer
Radiation Therapy
Adenocarcinoma of the ethmoid sinus
Squamous cell carcinoma of the nasal cavity
Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus

The nasal cavity and paranasal cancer are rare (10% of tumors of the head and neck) and are mainly represented by squamous cell carcinoma of the nasal cavity or the maxillary sinus and adenocarcinoma of the ethmoid sinus (occupational disease, wood dust). The most common clinical sign is nasal obstruction, but tumors can also manifest as rhinorrhea and/or epistaxis (usually unilateral signs). A magnetic resonance imaging of the facial structure is systematic for staging before treatment. The treatment consists of a first surgery if the patient is operable with a resectable tumor. If it is not the case, the treatment consists of radiotherapy (RT) associated with chemotherapy (CT) according to the initial data (T3/T4 or N+). After first surgery, RT is indicated (except T1N0 with complete resection) associated with a CT based on postoperative data (capsular effraction or incomplete resection). Lymph node irradiation is considered case by case, but is indicated in any nodal involvement. RT must be an intensity modulated RT (IMRT), static or dynamic, and must be imagery guided (IGRT). According to ICRU 83, doses to organs at risk and target volumes must be carried. Finally, after a post-treatment baseline imaging between 2 and 4 months, monitoring will be alternated with the ENT surgeon every 2 or 3 months for 2 years, then every 4 to 6 months for 5 years.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.peyraga@hotmail.com (G. Peyraga).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.035>

1278-3218/© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

1.1. Épidémiologie et facteurs de risque

Les tumeurs des sinus de la face sont des entités rares. Elles représentent 5 % des cancers de la tête et du cou, avec une incidence mondiale d'environ 1/100 000 habitants [1]. Les types histologiques sont divers, mais principalement représentés par deux grands sous-types : les carcinomes épidermoïdes du sinus maxillaire et des fosses nasales et les adénocarcinomes de l'ethmoïde. Les carcinomes épidermoïdes des fosses nasales ou du sinus maxillaire sont majoritaires puisqu'ils représentent 80 % des tumeurs des sinus de la face. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont plus rares (20 %). Le ratio homme/femme est de 2/1.

Les facteurs de risque sont principalement l'exposition à la poussière de bois pour les adénocarcinomes de l'ethmoïde, reconnue comme maladie professionnelle (alinéa 2 de l'article 1 461-1 du Code de la sécurité sociale, Tableaux 37ter et 47B des maladies professionnelles pour le régime général, et 36C pour le régime agricole). Les autres carcinogènes reconnus sont le tabac, l'infection par les papillomavirus humains (HPV), les agents toxiques industriels (colles, nickel – reconnu également en tant que maladie professionnelle –, formaldéhyde, cuir de synthèse, chrome et autres).

1.2. Signes cliniques

La symptomatologie clinique la plus souvent observée est une obstruction nasale ou une rhinorrhée, parfois une épistaxis. Ces signes sont les plus fréquemment unilatéraux. La triade classique en cas de tumeur évoluée associe une asymétrie faciale, une tumeur endonasale à la rhinoscopie antérieure et une masse palpable bombant dans la cavité buccale. En cas de tumeur localement évoluée, des signes d'atteinte oculaire (diplopie, exophtalmie), des troubles de l'odorat, voire des signes d'atteinte neurologique (hypertension intracrânienne, syndrome frontal), peuvent survenir.

1.3. Drainage vasculaire et lymphatique

Les cavités nasales sont vascularisées à la fois par les artères carotides interne et externe. L'artère principale est l'artère sphéno-palatine, branche terminale de l'artère maxillaire, branche de division terminale de l'artère carotide externe. Les autres artères accessoires intervenant dans la vascularisation des cavités nasosinusiennes sont :

- les artères ethmoidales antérieure et postérieure, issues de l'artère ophtalmique, elle-même branche de l'artère carotide interne ;
- les artères labiales supérieures et nasales latérales, issues de l'artère faciale, branche de l'artère carotide externe.

Il est à noter que ces différentes branches artérielles s'anastomosent largement entre elles dans leurs portions terminales. Les veines drainant les cavités nasales sont par ailleurs satellites des artères.

Les cavités nasosinusiennes, contrairement au cavum, se caractérisent par un drainage lymphatique limité. Les tumeurs malignes des cavités nasales sont par conséquent peu lymphophiles. Le drainage lymphatique de la partie antérieure des cavités nasales se fait vers les nœuds lymphatiques sous-mentaux (Ia), sous-mandibulaires (Ib) et préauriculaires. Le drainage lymphatique des sinus paranasaux se fait vers les nœuds lymphatiques cervicaux profonds (jugulocarotidiens supérieurs [II]) et en particulier au niveau du groupe jugulodigastrique ainsi que vers les aires rétro-pharyngées.

Des adénopathies cervicales doivent systématiquement être recherchées, même si elles sont rares pour les carcinomes épidermoïdes des fosses nasales ou du sinus maxillaire (10 %) et exceptionnelles pour les adénocarcinomes de l'ethmoïde (5 %) [2,3].

2. Examens complémentaires

Dans le cadre du bilan initial, un examen clinique ORL complet sera effectué avec nasofibroscopie. Une endoscopie rigide doit être systématique. Un bilan dentaire classique avant irradiation peut être demandé. Des examens d'imagerie sont indispensables pour compléter le bilan d'extension : une tomодensitométrie de la tête et du cou, une tomодensitométrie thoracique, ainsi qu'une IRM du massif facial. Une tomодensitométrie couplée à une tomographie par émission de positons (TEP) au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG) n'est pas indiquée dans cette localisation pour le bilan clinique. Elle peut, dans certaines circonstances, améliorer la précision de la délimitation des volumes tumoraux [4]. La classification officielle des tumeurs des sinus est la classification Tumor Node Metastasis (TNM) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) de 2006. Elle est peu utilisée.

En fonction de la présentation clinique de la maladie et de ses extensions, en tenant compte du risque potentiel de complications liées à la prise en charge, le bilan initial est complété par un bilan neurologique, auditif ou ophtalmologique qui sert de référence pour le suivi du malade.

3. Indications

La discussion des indications thérapeutiques doit se tenir en milieu spécialisé disposant d'une équipe neurochirurgicale avec laquelle la résecabilité et les voies d'abord sont discutées. La prise en charge repose sur la chirurgie par voie latéronasale préférentielle [5]. Les techniques endonasales assistées ou non par robot sont de plus en plus utilisées pour des tumeurs encloses si la tumeur est résecable et le patient opérable [6]. L'intervention peut parfois nécessiter la présence conjointe d'un neurochirurgien devant des extensions tumorales hautes nécessitant un abord neurochirurgical avec incision bicoronale. La radiothérapie peut s'inscrire soit dans une démarche exclusive si le patient est inopérable ou si la tumeur n'est pas résecable, soit dans une stratégie postopératoire en fonction des caractéristiques cliniques, iconographiques ou anatomopathologiques pré- et postopératoires. Il est à noter que certains auteurs recommandent une réévaluation à 56 Gy (radiothérapie préopératoire d'induction) pour les tumeurs initialement non résecables afin de discuter d'une éventuelle résecabilité devant une réponse précoce de plus de 50 %. Une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est en 2015 la technique de référence [7–9].

L'objectif de ce texte est de détailler la prise en charge des tumeurs du sinus maxillaire, des fosses nasales, et de l'ethmoïde.

4. Radiothérapie des tumeurs en place

4.1. Indications

La radiothérapie est préconisée quand le patient est inopérable ou la tumeur non résecable. La chimiothérapie première d'induction pour des tumeurs très évoluées (stade T4) ne se conçoit à l'heure actuelle que dans le cadre d'essai clinique ou après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire.

4.2. Position de traitement

Le traitement est réalisé en décubitus dorsal, bras le long du corps (et épaules abaissées au maximum), avec un masque thermofonné à cinq points (un masque thermofonné à trois points

est envisageable si les aires ganglionnaires ne sont pas traitées). L'acquisition d'une scanographie dosimétrique est réalisée en coupes fines de 2 à 3 mm d'épaisseur, du vertex jusqu'à la carène, après injection de produit de contraste en absence de contre-indication.

4.3. Doses et fractionnement

Une dose de 66 à 70 Gy est prescrite dans le volume tumoral macroscopique (tumeur et ganglions), et une dose prophylactique de 50 à 56 Gy dans le volume microscopique (tumoral et ganglionnaire). Un fractionnement standard est préféré, soit cinq fractions de 1,8 à 2 Gy par fraction par semaine.

4.4. Volumes

L'objectif de ce référentiel n'est pas de détailler la construction des volumes cibles anatomo-cliniques, cette dernière étant complexe et non consensuelle, mais d'en donner les principes généraux [10–12].

4.4.1. Volume tumoral macroscopique tumoral et ganglionnaire

Le volume tumoral macroscopique est délimité selon les données cliniques et l'imagerie scanographique dosimétrique, en prenant en compte les différentes imageries réalisées dans le cadre du bilan initial (scanographie de la tête et du cou après injection de produit de contraste, IRM du massif facial, et avec ou sans TEP au FDG). Des fusions entre les différentes imageries sont possibles.

4.4.2. Volume cible anatomo-clinique tumoral

Le volume cible anatomo-clinique peut être divisé en deux niveaux : risque élevé de récurrence (CTVT2, 66 à 70 Gy) et faible risque de récurrence (CTVT1, 50 à 56 Gy). Le volume de risque élevé (CTVT2) correspond au volume tumoral macroscopique auquel on additionne une marge systématique de 0,5 à 1 cm (limitée aux barrières anatomiques), et le volume à faible risque (CTVT1) aux zones à risque d'extension qui sont fonction des données cliniques et de l'imagerie initiale, et des extensions tumorales selon les zones anatomiques de faiblesse.

Le volume cible tumoral avec ses extensions microscopiques comprend uniquement l'ensemble du sinus atteint si l'extension tumorale est strictement limitée au sinus. Il est élargi aux structures avoisinantes en cas d'effraction avérée (via des zones anatomiques de vulnérabilité), comme l'orbite en cas de franchissement périosté de la paroi orbitaire, la fosse ptérygomaxillaire et les muscles ptérygoïdiens en cas de franchissement périosté postérieur, la fosse nasale via l'ostium depuis le sinus maxillaire ou via le méat moyen pour l'ethmoïde.

4.4.3. Volume cible anatomo-clinique ganglionnaire

L'irradiation ganglionnaire prophylactique est indiquée, quelle que soit l'histologie, dans les cas suivants : envahissement ganglionnaire clinique, radiologique, ou anatomopathologique.

Pour les carcinomes épidermoïdes :

- atteinte du mur pharyngé postérieur (riche réseau lymphatique dans cette région) ;
- les tumeurs antérieures ou avec atteinte du rhinopharynx ont également un risque plus important d'envahissement ganglionnaire, faisant justifier une irradiation prophylactique.

Dans les autres cas, une irradiation ganglionnaire prophylactique n'est pas recommandée en routine.

Le volume tumoral macroscopique peut être divisé en deux niveaux : risque élevé de récurrence (CTVN2, 66 à 70 Gy) et faible risque de récurrence (CTVN1, 50 à 56 Gy). Le volume de risque élevé

Tableau 1

Radiothérapie des cancers des cavités nasosinusiennes : différentes contraintes pour les organes à risque.

Organes à risque	D ₂ % (Gy)	Dose moyenne (Gy)	Autre dose d'intérêt
Moelle épinière	45		
Tronc cérébral	54		
Chiasma optique	54		
Nerfs optiques	50		Jusqu'à 54–55 Gy homolatéral
Hypophyse	55		
Globes oculaires	35		
Cristallins	15		Dose la plus faible possible
Cochlée		40	Dose la plus faible possible
Articulations temporo-mandibulaires	60		
Lobes temporaux	60		
Parotide homolatérale			Dose la plus faible possible
Parotide controlatérale		< 26	
Thyroïde			D ₁₀₀ % : dose rapportée
Cavité buccale		< 30	
Larynx	60	< 40	

D_x% : dose dans x % du volume.

correspond au volume tumoral macroscopique auquel on additionne une marge systématique de 0,5 à 1 cm et le volume à faible risque aux aires ganglionnaires homolatérales Ib, II et éventuellement III (bilatérale si franchissement de la ligne médiane).

4.4.4. Volume cible prévisionnel

Le volume cible prévisionnel est prescrit en fonction de la contention et doit tenir compte des conditions de réalisation du contrôle du positionnement. La marge additionnelle autour du volume cible anatomo-clinique est généralement de 3 à 5 mm avec une contention par masque thermoformé.

4.4.5. Organes à risque

Les organes à risque sont délimités sur les acquisitions de la scanographie dosimétrique, et une aide par l'IRM peut être nécessaire (voies optiques) (Tableau 1). Une attention particulière est portée sur les organes à risque suivants : nerfs optiques, chiasma optique, hypophyse, lobes temporaux, orbites et cristallins, moelle épinière et tronc cérébral. L'atlas de délimitation des organes à risque publié par Brouwer et al. sert de référence anatomique [13]. Les doses délivrées à ces organes sont rapportées conformément aux recommandations du rapport 82 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) avec la dose maximale (D₂ %) pour les organes en série et la dose moyenne ainsi qu'une dose à intérêt (V_x) de l'histogramme dose-volume pour les organes en parallèle.

Le Tableau 1 résume les différentes contraintes pour les organes à risque (cf. chapitre 6) [14] :

Le volume prévisionnel des organes à risque est créé en ajoutant une marge choisie en fonction de la technique et des modalités de réalisation des imageries de contrôle. Il est généralement de 3 à 5 mm avec une contention par masque thermoformé.

4.5. Techniques d'irradiation et imageries de contrôle

En 2015, une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est celle de référence. Elle peut être « statique » (« step and shoot »), dynamique par faisceaux fixes ou rotationnelle. En radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité statique, on utilise de cinq à sept faisceaux, éventuellement non coplanaires.

En radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, comme défini dans le rapport de l'ICRU 83, la dose sera prescrite et rapportée à la médiane du volume cible prévisionnel, soit $D_{50\%} = 100\%$ de la dose prescrite [15]. Il convient également de rapporter dans le rapport final dosimétrique, à la fois pour le volume cible prévisionnel et les différents volumes cibles anatomocliniques, la dose maximale ($D_{2\%}$), la dose minimale ($D_{98\%}$) et la $D_{95\%}$. Il est souhaitable que les indices de conformité (IC) et d'homogénéité (IH) soient également rapportés (cf. chapitre 11) [16].

La radiothérapie sera guidée par l'image. L'imagerie de contrôle du positionnement doit être quotidienne. Elle se fait par des clichés orthogonaux de basse énergie (kV–kV) ou par tomographie conique (*cone beam computed tomography* [CBCT]) ou par scanographie de haute énergie (*mega-volt computed tomography* [MVCT]), pour la tomothérapie hélicoïdale.

5. Radiothérapie postopératoire

5.1. Indications

Elle est systématiquement préconisée après la chirurgie, sauf pour les tumeurs de stade T1 avec marges de résection suffisantes. Il n'y a aucune étude d'un niveau de preuve suffisant permettant de recommander une chimioradiothérapie dans cette indication pour cette localisation.

5.2. Imagerie nécessaire

Une IRM du massif facial et une scanographie cervicothoracique sans et avec injection de produit de contraste sont indispensables pour définir avec précision les volumes cibles. Des fusions sont notamment réalisées avec la scanographie dosimétrique afin de mieux repérer les volumes cibles (tumoraux et organes à risque).

Tableau 2

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers des sinus de la face.

Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe des cancers des sinus de la face en place</i>				
Volumes				
CTV _T	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes [5–7 faisceaux] ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire			Radiothérapie adaptative
CTV _{T, haut risque} : marge de 5–10 mm en fonction de la sous-localisation, de l'extension et des barrières anatomiques				
CTV _{T, bas risque} en fonction de la localisation tumorale				
Doses				
Fractionnement classique 2 Gy/fraction, 3 niveaux de doses : 46–50, 50–60 et 60–70 Gy				
Boost intégré simultané : 70 Gy (2 Gy/fraction), 63 Gy (1,8 Gy/fraction) et 56 Gy (1,6 Gy/fraction)				
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers des sinus de la face</i>				
Volumes				
CTV _{T, haut risque} : correspond au lit opératoire avec une marge de 10 mm en cas de berges atteintes ou limites	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes [5–7 faisceaux] ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire			Radiothérapie adaptative
CTV _{T, bas risque} : correspond au risque microscopique en fonction de la sous-localisation				
Volume cible prévisionnel : avec marges de 5 mm				
Doses				
2 Gy/fraction				
Si résection incomplète de la tumeur : 66 Gy				
Si résidu macroscopique de la tumeur : 70 Gy				
Si adénopathie en rupture capsulaire : 66 Gy dans l'aire ganglionnaire				
Sur les aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy				
Sur le PTV _{T, bas risque} : 50 Gy				
Possibilité de boost intégré simultané				

CTV_T : volume tumoral macroscopique ; CTV_T : volume cible anatomoclinique tumoral ; PTV_T : volume cible prévisionnel tumoral.

Les imageries préopératoires sont utilement exploitées pour définir les territoires de faiblesses d'extension potentielle de la tumeur.

5.3. Position de traitement

Le traitement sera réalisé en décubitus dorsal, bras le long du corps (et épaules abaissées au maximum), avec un masque thermoformé à cinq points (un masque thermoformé à trois points est envisageable si les aires ganglionnaires ne sont pas traitées). La scanographie dosimétrique est réalisée en coupes fines de 2 à 3 mm d'épaisseur, du vertex jusqu'à l'articulation sternoclaviculaire, avec et/ou sans injection de produit de contraste.

5.4. Doses et fractionnement

Une dose de 60 Gy (si résection R0) ou 66 Gy (si R1), voire 70 Gy (si R2), est préconisée dans le volume macroscopique (tumoral et ganglionnaire), et une dose prophylactique de 50 à 56 Gy dans le volume microscopique (tumoral et ganglionnaire). Un fractionnement standard est préféré, soit cinq fractions de 1,8 à 2 Gy par semaine.

5.5. Volumes

La définition des volumes, les contraintes de dose aux organes à risque, la technique d'irradiation (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité), l'installation du malade, l'imagerie de contrôle répondent aux mêmes critères que ceux décrits pour l'irradiation exclusive.

6. Surveillance

Elle est réalisée en alternance avec le chirurgien ORL. La société française d'ORL a publié en 2008 un calendrier de suivi (www.orlfrance.org/article.php?id=20). Le suivi clinique est

rapproché pendant 2 ans (tous les 2 à 3 mois), puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les 1 à 2 ans. Il cherche à mettre en évidence une récurrence tumorale et une complication des traitements, notamment sensorielle (voies optiques). Une imagerie post-thérapeutique est souhaitable dans les 2 à 4 mois, puis renouvelée seulement en fonction des points d'appel cliniques.

Le **Tableau 2** présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers des cavités nasosinusiennes.

Déclaration de liens d'intérêts

GP, CL, YP, PG déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

PM : Rapports d'expertise pour SPH Conseil, FNRS Belgique, SHAM, tribunaux, Commission de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux, AGRM ; Intervenant à la Rencontre Uro-oncologie Grand-Est, 11^e Biennale Monaco 2014, Cours Varian – Ateliers de contourage.

Remerciements

Les auteurs remercient Pierre Gustin et Pauline Rives pour leur relecture.

Références

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
- [2] Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001;92:3012–29.
- [3] Choussy O, Ferron C, Védrine P-O, Toussaint B, Liétin B, Marandas P, et al. Adenocarcinoma of Ethmoid: a GETTEC retrospective multicenter study of 418 cases. *Laryngoscope* 2008;118:437–43.
- [4] Bourguet P. Place actuelle de la TEP dans l'évaluation des traitements en oncologie. *Cancer Radiother* 2006;10:334–7.
- [5] Brasnu D, Laccourreye O, Ménard M, Devaux B, Roux FX. Les voies d'abord transfaciales des cancers de l'ethmoïde. *Neurochirurgie* 1997;43:88–91.
- [6] Lund V, Howard DJ, Wei WI. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. *Am J Rhinol* 2007;21:89–94.
- [7] Combs SE, Konkell S, Schulz-Ertner D, Münter MW, Debus J, Huber PE, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinomas of the paranasal sinuses: clinical benefit for complex shaped target volumes. *Radiat Oncol* 2006;1:23.
- [8] Daly ME, Chen AM, Bucci MK, El-Sayed I, Xia P, Kaplan MJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:151–7.
- [9] Madani I, Bonte K, Vakaet L, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:424–32.
- [10] Chargari C, Bauduceau O, Védrine L, Haen P, Fayolle M, Ceccaldi B, et al. Radiothérapie des carcinomes des sinus maxillaires : l'état de l'art. *Cancer Radiother* 2009;13:195–204.
- [11] Servagi-Vernat S, Ali D, Espinoza S, Houle A, Laccourreye O, Giraud P. Organes à risque en radiothérapie conformationnelle des tumeurs de la tête et du cou : aspect pratique de leur délimitation et des contraintes de dose. *Cancer Radiother* 2013;17:695–704.
- [12] Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, Vander Poorten V, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:998–1004.
- [13] Brouwer CL, Steenvakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Gregoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIN CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2015;117:83–90.
- [14] Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in intensity-modulated radiation therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555–9.
- [15] Chavaudra J, Bridier A. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. *Cancer Radiother* 2001;5:472–8.
- [16] Maingon P, Giraud P, Pointreau Y. Chapitre commun à la prise en charge et à la procédure de préparation des traitements des cancers de la tête et du cou. *Cancer Radiother* 2016;20 [ce numéro] <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.001>.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 13

Radiothérapie des cancers du nasopharynx



Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

P. Maingon^{a,*}, P. Blanchard^b, F. Bidault^c, L. Calmels^d

^a Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon cedex, France

^b Département de radiothérapie, institut Gustave-Roussy, 94800 Villejuif, France

^c Service de radiophysique médicale, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon cedex, France

^d Service de radiophysique médicale, institut Gustave-Roussy, 94800 Villejuif, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Nasopharynx
Radiothérapie avec modulation d'intensité
Radiothérapie adaptative
Radio-chimiothérapie

Keywords:

Nasopharynx
Intensity modulated radiotherapy
Chemoradiation
Adaptive radiotherapy

RÉSUMÉ

Les cancers du nasopharynx constituent une entité rare. Le diagnostic clinique de la maladie est très souvent obtenu devant une tumeur évoluée. Celles localisées, classées T1 T2 N0 sont de pronostic favorable et sont contrôlées localement dans plus de 90 % des cas par la radiothérapie seule. Le traitement standard est une chimioradiothérapie avec du cisplatine dans les formes localement évoluées. Une vigilance particulière de la fonte des ganglions nombreux et souvent volumineux en cours de traitement, parfois associés à un amaigrissement du patient, peut conduire à une adaptation dosimétrique. Le traitement des récurrences locales a une importance particulière. La place de la chirurgie est limitée mais peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire lorsqu'elle est possible. Un curage ganglionnaire doit être proposé pour une récurrence ganglionnaire, en alternative à une ré-irradiation. Enfin, une ré-irradiation est proposée lorsque techniquement possible.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

A B S T R A C T

Nasopharyngeal carcinoma is a rare disease. Oftenly, the diagnostic is made for advanced disease. Localized tumors, T1 or T2 NO observed a good prognosis and are locally controlled in more than 90 % of the cases by radiotherapy alone. The standard treatment of locally advanced disease is combined chemoradiation. A special vigilance of fast decrease of the volume of the pathological lymph nodes, sometimes associated to loss of weight might indicate an adaptive dosimetric revision. The treatment of recurrent disease is of great importance. Surgical indications are limited but should be discussed in multidisciplinary tumor board when possible. Surgical nodal sampling has to be proposed for nodal recurrence as well as reirradiation, which could be indicated according to the technical issues.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Les cancers du nasopharynx constituent une entité rare, dont l'incidence est estimée autour de 300 cas par an en France. Ils

comprennent, dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2005, deux groupes : les carcinomes non kératinisants (démembrés en carcinome différencié non kératinisant et carcinome indifférencié, dit « *undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type* » [UNCT]) et les carcinomes kératinisants. Une nouvelle entité a été ajoutée à ces deux groupes, les carcinomes épidermoïdes à cellules basaloïdes [1]. Les carcinomes indifférenciés sont caractérisés sur le plan pronostique par un meilleur

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pmaingon@cgfl.fr (P. Maingon).

taux de contrôle local mais avec une probabilité plus importante d'évolution métastatique. Ils sont constamment associés à une infection par le virus Epstein-Barr (EBV). La classification Tumor, Node Metastasis (TNM), dans sa septième édition de l'union internationale contre le cancer (UICC) de 2010, ne s'applique que pour les tumeurs épithéliales. Les autres variétés histopathologiques sont beaucoup plus rares. Elles concernent des adénocarcinomes de type papillaire, des carcinomes de type salivaire, des localisations de maladies hématologiques et des tumeurs des os et des tissus mous. Lors de la septième révision de la classification de l'union internationale contre le cancer, l'ajustement a essentiellement porté sur les stades T1–T2a et T2b. L'envahissement des tissus mous de l'oropharynx et de la fosse nasale a été réintégré dans la catégorie T1. Le T2b (atteinte de l'espace parapharyngé) a été conforté dans sa valeur pronostique. La deuxième révision importante prend en considération les ganglions rétropharyngés dans le système TNM. Il a été montré dans différentes séries que les patients atteints d'envahissements ganglionnaires dans ces territoires, isolément, ont un risque d'extension métastatique à distance qui est similaire à ceux atteints de maladie classée N1, quelle que soit sa latéralité [2,3].

Le diagnostic clinique de la maladie est très souvent obtenu devant un stade avancé, secondaire à une extension vers la base de crâne, voire associé à une paralysie des nerfs crâniens, qui est observée dans 10 à 20 % des cas. Trois voies d'extension locorégionales sont décrites : superficielle, le long des muqueuses et de la sous-muqueuse ; le long des muscles et insertions musculaires, des plans fibrograisseux et périmusculaires ; le long des gaines vasculaires et nerveuses et à travers les foramens osseux (transfixion osseuse basicrânienne) et le long des surfaces périostées [4]. La présentation de la maladie ganglionnaire avec une évolution cervicale est fréquente au moment du diagnostic, bilatérale dans 50 % des cas. Trois voies principales sont identifiées : premièrement vers l'espace rétropharyngé à proximité des nerfs crâniens IX à XII, en direction des chaînes jugulocarotidiennes et jugulaires profondes et enfin, de manière plus caractéristique, vers les chaînes spinales localisées autour du processus mastoïdien.

Cette affection présente trois zones d'endémie classique que sont l'Asie du Sud-Est, le bassin méditerranéen et l'Alaska. Elle est plus fréquemment observée chez les sujets après 50 ans. Son sex-ratio est de deux, trois hommes pour une femme. Le rôle du tabac est controversé mais reste évoqué dans une méta-analyse publiée en 2013, qui retenait une augmentation du risque de 60 % pour les fumeurs, et ce même pour les formes indifférenciées [5].

La prise en charge de ces malades rares, nécessitant une approche spécifique et complexe, doit être organisée sur le plan national autour de centres de références garants d'une optimisation des démarches diagnostiques, thérapeutiques et de suivi adapté aux challenges qu'elles posent.

2. Indications

La radiothérapie est la pierre angulaire du traitement du cancer du nasopharynx. Il s'agit d'un cancer radiosensible, entouré de nombreux organes à risque majeur comme le tronc cérébral et les voies optiques. Elle fait le plus souvent appel à une irradiation effectuée en totalité par voie externe. Les techniques intégrant la curiethérapie de haut débit de dose sont parfois pratiquées pour des tumeurs localisées avec un ballonnet intracavitaire [6]. Si ces techniques sont développées et pratiquées dans des zones asiatiques de forte endémie, elles ne sont que très rarement pratiquées dans les centres européens [7]. Les tumeurs localisées, classées T1–T2–N0, sont de pronostic favorable et sont contrôlées localement dans plus de 90 % des cas par la radiothérapie seule

[8]. Le pronostic locorégional et, surtout, le risque de dissémination métastatique, constituant la principale cause de mortalité pour les tumeurs localement évoluées, nécessitent l'introduction de traitement systémique. Plusieurs études randomisées ont défini la place et les modalités optimales d'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie pour les tumeurs évoluées. Une méta-analyse sur données individuelles a démontré en 2006 l'absence de bénéfice de la chimiothérapie d'induction sur la survie globale des patients, ainsi que le net bénéfice de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie [9,10]. Si le traitement standard est l'association concomitante de chimiothérapie de cisplatine et de radiothérapie dans les formes localement évoluées, la question actuelle concerne le bénéfice de faire en plus une chimiothérapie adjuvante ou une chimiothérapie d'induction avec de nouvelles associations. En effet, le premier essai à avoir montré un bénéfice de la chimiothérapie concomitante, l'essai intergroupe 0099, associait en fait à une radiothérapie bidimensionnelle du cisplatine en concomitance à trois cycles de l'association 5-fluoro-uracile cisplatine adjuvants. La difficulté de délivrer cette chimiothérapie après la chimioradiothérapie concomitante explique également sa faible diffusion. Une actualisation récente de la méta-analyse sur données individuelles a inclus 19 essais et 4806 patients [11]. Elle a permis de confirmer le bénéfice de la chimiothérapie concomitante en termes de survie globale, survie sans maladie, contrôle locorégional et contrôle métastatique. Elle n'a pas permis en revanche de montrer de rôle à la chimiothérapie d'induction ou adjuvante.

Dans cette indication, le traitement des récives locales a une importance particulière, la place de la chirurgie est limitée mais peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) lorsqu'elle est possible. Un curage ganglionnaire doit être proposé pour une récive ganglionnaire, en alternative à une réirradiation. Enfin, une réirradiation est proposée lorsque c'est techniquement possible (doses précédemment délivrées aux organes à risque tels que moelle épinière, chiasma, nerfs optiques). Une curiethérapie et une irradiation en condition stéréotaxique exclusive avec ou sans CyberKnife® sont d'autres options possibles.

3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Les procédures d'explorations cliniques de routine comportent un interrogatoire détaillant les antécédents des patients, l'enregistrement des signes généraux et des signes fonctionnels. L'examen clinique doit comporter une évaluation neurologique complète, notamment à la recherche de déficits des paires crâniennes avec un bilan auditif. Il doit être associé à un bilan biologique sanguin, une exploration des paramètres ioniques et des fonctions rénale et hépatique. Le bilan endoscopique repose sur une exploration ORL complète. Le bilan d'imagerie est désormais basé sur l'exploration par IRM, indispensable pour les extensions périnerveuses. Cet examen permet une étude appropriée des espaces parapharyngés et de la base du crâne, dont l'envahissement a une valeur pronostique établie, particulièrement en cas d'envahissement ganglionnaire [12]. La scanographie garde toute sa place pour l'étude des structures osseuses de la base du crâne et des premières vertèbres cervicales. Elle permet de plus d'obtenir une évaluation ganglionnaire cervicale et thoracique importante dans l'évaluation à distance du risque métastatique. L'indication d'une scintigraphie osseuse et d'une scanographie étendue jusqu'à la partie haute de l'abdomen incluant l'aire hépatique doit être retenue pour des sujets à haut risque atteints d'un envahissement ganglionnaire massif (N3). Tous ceux pour lesquels une anomalie clinique ou biologique est retenue nécessitent un bilan d'exploration adapté. Actuellement, la tomographie par émission de positons (TEP)-scanographie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose

(FDG) remplace en pratique courante les examens traditionnels suscités pour détecter une maladie métastatique dans la mesure où elle présente une sensibilité et une spécificité supérieures au couple scintigraphie osseuse/échographie abdominale et qu'elle permet également de préciser le bilan ganglionnaire cervical. Enfin, l'évaluation plasmatique et sérique de la charge en ADN du virus Epstein-Barr a démontré sa valeur pronostique et doit être réalisée en avant la thérapeutique afin de constituer une valeur de référence également valable pour le suivi des patients [13].

4. Radiothérapie

4.1. Dose totale et fractionnement

Le consensus est établi pour considérer que la dose de 70 Gy en fractionnement classique est nécessaire pour l'éradication de la tumeur macroscopique, et que l'irradiation des sites potentiels électifs des disséminations ganglionnaires de la maladie est comprise entre 46 et 60 Gy. Les territoires ganglionnaires prophylactiques doivent recevoir une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy ou une dose de 55,5 Gy en 30 fractions de 1,85 Gy. Un volume à risque intermédiaire est parfois proposé, recevant une dose de 60 Gy en 30 fractions.

Afin de réduire le risque de complications tardives, particulièrement vis-à-vis des structures neurologiques, l'utilisation des schémas accélérés ou hyperfractionnés doit être évitée [14–16].

Le patient doit bénéficier d'une exploration panoramique dentaire et d'une consultation odontologique spécialisée pour effectuer les soins appropriés et mettre en place les mesures adaptées à l'état local et à l'étendue des volumes traités.

4.2. Position de traitement et scanographie de préparation

Le patient doit avoir bénéficié d'une information complète, claire et détaillée de l'ensemble des procédures nécessaires à l'acquisition des plans dosimétriques, de la conduite de la préparation du traitement et des modalités particulières de délivrance de l'irradiation.

Le repérage du volume à irradier et des territoires ganglionnaires prophylactiques, associés à la définition des organes sains, doit être effectué sur une scanographie à visée dosimétrique. Le patient doit être allongé en décubitus dorsal et bénéficier d'une contention adaptée à son anatomie et permettant d'inclure dans un même volume l'ensemble des structures de la base de crâne jusqu'au territoire sus-claviculaire inclus.

En l'absence de contre-indication et devant une fonction rénale normale, chez un patient non allergique à l'iode, une scanographie, si possible après injection, est indispensable pour repérer les structures ganglionnaires cervicales. L'injection de produit de contraste doit être effectuée en deux temps : l'un permettant d'identifier au mieux le volume tumoral, l'autre permettant de repérer les structures vasculaires et d'identifier les ganglions latérocervicaux. Les coupes scanographiques doivent être au maximum de 2,5 mm, jointives, incluant l'encéphale en totalité et descendant jusqu'au médiastin moyen afin de bénéficier d'une délimitation des organes sains propice à une évaluation pertinente des histogrammes dose-volume.

Le recalage (ou fusion) de la scanographie dosimétrique avec une IRM et éventuellement une TEP au FDG préthérapeutique sont une aide à la délimitation. Ces examens sont idéalement réalisés en position de traitement, mais compte tenu des repères osseux fiables dans la base du crâne, la fusion avec les examens diagnostiques est généralement de bonne qualité.

4.3. Délimitation des volumes d'intérêt

4.3.1. Définition des volumes cibles

4.3.1.1. Définition des volumes cibles anatomocliniques. La définition des volumes cibles doit suivre les recommandations des rapports 50 et 62 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), complétés par le rapport 83, rendu nécessaire par l'utilisation systématique de la radiothérapie avec modulation d'intensité [17].

Le volume cible macroscopique comprend le nasopharynx et les ganglions cervicaux et rétropharyngés atteints qui sont définis sur les données cliniques d'imagerie et endoscopiques. L'importance de l'envahissement des ganglions rétropharyngés a été démontrée dans de nombreuses publications, autant que le niveau IIb qui sont les deux échelons à intérêt premier dans les carcinomes du nasopharynx. L'incidence d'envahissement de ces ganglions rétropharyngés décroît depuis la vertèbre C1 jusqu'à la vertèbre C3. Elle est corrélée avec l'envahissement des espaces parapharyngés et à l'existence d'adénopathies dans les niveaux II, III, IV et V. Elles ne sont par contre pas associées au stade T de présentation de la maladie [18]. Il est d'ailleurs démontré dans ce même article que la fréquence d'atteinte des ganglions du niveau I est inférieure à 3,9 %. Ils peuvent donc être épargnés en l'absence d'envahissement important du groupe II, préservant ainsi la glande sous-maxillaire des conséquences d'une irradiation excessive.

La définition des volumes ganglionnaires doit respecter le consensus publié dans Radiotherapy Oncology par Grégoire et al. [19]. Le premier volume cible anatomoclinique (CTV1) inclut les aires ganglionnaires à faible risque, à savoir les aires Ib, III, IV et Vb en l'absence d'envahissement important de l'aire à haut risque, les territoires potentiellement à risque et le deuxième volume cible anatomoclinique (CTV2). Pour les patients atteints de cancer classé N0, l'aire Ib et la partie basse du cou (niveau IV et sus-claviculaire) peuvent éventuellement être épargnées [20]. Le deuxième volume cible anatomoclinique, correspondant au volume cible anatomoclinique à haut risque d'envahissement microscopique, est défini avec un volume tumoral macroscopique (GTV) auquel est additionnée une marge de 5 à 10 mm pour l'extension microscopique potentielle [21]. Ce volume est adapté à chaque tumeur et doit inclure au minimum les ganglions rétropharyngés bilatéraux, le clivus et la base du crâne jusqu'aux foramens ovales, la fosse ptérygoïde, les espaces parapharyngés, la partie inférieure du sinus sphénoïdal et l'angle postérieur de la cavité nasale et des sinus maxillaires [22]. Il peut être réduit à proximité des organes critiques tels que le tronc cérébral, la moelle épinière ou le chiasma optique. Il doit concerner la totalité de la muqueuse nasopharyngée plus la sous-muqueuse avec une épaisseur de 5 mm pour les tumeurs classées T1. Les aires ganglionnaires à haut risque (II, Va, rétropharyngées) peuvent être légitimement incluses en l'absence d'envahissement dans un volume anatomoclinique à risque intermédiaire dans lequel une dose de 60 Gy est délivrée.

4.3.1.2. Définition du volume cible prévisionnel. Le volume cible prévisionnel prend en considération une marge additionnelle au volume cible anatomoclinique qui varie selon les performances du système de contention proposé aux patients et mesuré dans chaque institution, de la rigidité de la table et de la probabilité de mouvement du patient et la reproductibilité de son positionnement sur la table entre chaque fraction. Il est couramment admis qu'une valeur minimale de 3–5 mm doit être respectée pour une précision adéquate suffisante. Cette marge peut être réduite sur le deuxième volume cible anatomoclinique pour respecter les contraintes de doses délivrées aux organes à risque neurologiques.

4.3.2. Définition des organes à risque

Aux structures neurologiques habituelles concernées par l'irradiation des tumeurs des voies aérodigestives supérieures (moelle cervicale et tronc cérébral) doivent être ajoutés les lobes temporaux, le chiasma optique, la partie postérieure de la cavité orbitaire et le nerf optique, la chambre antérieure de l'œil couramment définie comme la moitié antérieure du globe oculaire, les deux glandes parotides, les deux glandes sous-maxillaires et les articulations temporomandibulaires. Il peut également être utile de proposer une délimitation complète de l'arc mandibulaire afin de connaître la distribution de dose qui autorisera, secondairement, une restauration prothétique dentaire adaptée. Des organes additionnels devant être protégés, comme la cavité orale, la face interne des joues, les glandes sublinguales. Leur définition bénéficie d'un guide pragmatique publié par Hoebbers et al. [23]. Il peut parfois être utile chez les patients pour lesquels la glande parotide ne remonte pas jusqu'au niveau des conduits auditifs externes de les considérer dans les volumes devant être protégés ainsi que l'articulation temporomandibulaire. Cette précaution permet de réduire le trismus post-thérapeutique chez les patients traités pour cette affection [24]. Dans la partie basse du cou, l'utilisation de la modulation d'intensité sur la totalité des chaînes ganglionnaires en un seul volume conduit à considérer les structures laryngées, les muscles constricteurs moyens et inférieurs du pharynx, la partie haute de la trachée et la glande thyroïde dans les organes à risque devant être protégés au cours de l'irradiation avec modulation d'intensité. Des atlas de délimitation des organes à risque impliqués dans cette indication thérapeutique sont disponibles [25].

4.4. Techniques d'irradiation

4.4.1. Description de la technique de référence par modulation d'intensité

Le traitement des cancers du nasopharynx a bénéficié des développements de la radiothérapie conduisant à améliorer la conformité de la couverture du volume tumoral avec une épargne optimisée des structures normales grâce à la modulation d'intensité [26–28]. Cette dernière technique doit désormais être considérée comme le standard de traitement. Elle peut être appliquée avec des faisceaux fixes ou avec une technique rotationnelle. Il est désormais acquis que les développements de cette dernière technique permettent une meilleure gestion des fluences et des gradients qui caractérisent les traitements de ces affections [28]. Cette radiothérapie doit concerner en un seul volume la tumeur primitive et les aires ganglionnaires depuis la base du crâne jusqu'au volume sus-claviculaire, sans recoupe de faisceaux et en abandonnant la technique du faisceau cervical antérieur direct avec une protection médiane. Celui-ci expose en effet à des risques de recoupe de faisceaux en profondeur et à une incertitude de dose délivrée au point de concours des faisceaux.

Les contraintes de doses devant être respectées au niveau des glandes salivaires majeures et accessoires sont de 24 à 26 Gy pour les doses moyennes délivrées à ces organes. Les contraintes imposées au logiciel de dosimétrie inverse pour le larynx doivent être de

30 Gy en dose moyenne. Les doses limites dans les structures neurologiques comme la moelle, le tronc cérébral, les nerfs optiques, sont de 45 Gy pour la moelle et pour les nerfs optiques, elles peuvent être acceptées jusqu'à 50 Gy par fraction inférieure à 2 Gy dans le tronc cérébral [29].

4.4.2. Contrôle du positionnement

Le contrôle du positionnement du patient doit être ajusté et adapté aux habitudes, aux performances et à l'ensemble du dispositif de contention propre à chaque établissement, voire à chaque appareil de traitement. Une parfaite équation entre les conditions d'installation lors de la scanographie de simulation et leur report sur la table des traitements doit faire l'objet d'un programme d'assurance de qualité spécifique. Il est conseillé d'utiliser des systèmes personnalisés, confortables, rigides, reproductibles, ainsi que d'une contention incluant la tête, le cou et les épaules dans un même volume permettant d'éviter les incertitudes de positionnement des épaules et de la partie basse du cou, en réduisant les risques de rotation.

La vérification du positionnement du patient doit faire l'objet de plusieurs évaluations. Le protocole suivant peut être recommandé : trois alignements successifs avec mesure des déplacements sont enregistrés à j1, j2 et j3. Si les déplacements sont supérieurs à la marge qui a été ajoutée autour du volume cible prévisionnel pour prendre en considération ce risque dans la définition du volume cible prévisionnel, des corrections de positionnement de table doivent être réalisées afin de corriger cette erreur systématique. Leur amplitude est déterminée en fonction de celle mesurée lors des trois premières séquences. Si les valeurs des déplacements dépassent la valeur de la marge utilisée pour créer le volume cible prévisionnel, il convient alors soit d'envisager une réinitialisation de l'ensemble des étapes de préparation du traitement avec un nouveau dispositif plus sûr, soit de refaire le plan de traitement en utilisant une marge supplémentaire. Enfin, une vérification sur un rythme hebdomadaire, voire quotidien, est décidée à l'issue de cette phase initiale d'évaluation. Le nasopharynx étant un organe creux parfaitement fixe et entouré de structures osseuses visibles sur des scanographies de haute énergie (MVCT), celles-ci peuvent être privilégiées de telle façon que les deux clichés orthogonaux vérifiant la position de l'isocentre et corrigeant les incertitudes de déplacement permettent d'obtenir une précision nécessaire et suffisante pour la délivrance du traitement.

Une attention particulière doit être portée à ces patients recevant, dans la grande majorité des cas, une chimioradiothérapie, et atteints de ganglions latérocervicaux nombreux et souvent volumineux, car l'évolution en cours de traitement est souvent marquée par un amaigrissement et une réduction de volume des adénopathies.

Si les écarts mesurés et les corrections dépassent les valeurs de la marge ajoutée au volume cible anatomoclinique, il convient de reprogrammer en urgence une réévaluation de l'ensemble de la procédure dosimétrique d'acquisition des volumes, de délimitation des volumes cibles et des organes à risque et d'une constitution d'un second plan de traitement qui permettra d'adapter le bilan dosimétrique à la redéfinition des volumes anatomiques ainsi considérés.

La synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du nasopharynx est présentée dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du nasopharynx.

Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<p><i>Indication : chimioradiothérapie exclusive</i></p> <p>Volumes Nasopharynx en totalité Les aires ganglionnaires initialement envahies Irradiation ganglionnaire prophylactique des aires II, III, V, VIIa, VIIb pour N0, étendue aux Ib, IVa et IVb pour N > 1</p> <p>Doses 50 Gy en 25 fractions (recommandé) dans le volume cible prévisionnel prophylactique 70 Gy en 35 fractions dans le volume cible prévisionnel thérapeutique 55,5 Gy en 30 fractions de 1,85 Gy en technique SIB Volume intermédiaire possible à 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy ou équivalent en technique SIB</p>	<p>Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou archthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire</p>		<p>Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans modulation d'intensité</p>	<p>Radiothérapie adaptative</p>

SIB : *simultaneous integrated boost*.

Déclaration de liens d'intérêts

P.M. : SPH Conseil, FNRS Belgique, SHAM, tribunaux, Commission de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux, AGRM ; Bard, Biennale Monaco Varian.

PB : Astellas, Merck, Sanofi.

Les auteurs [F.B., L.C.] déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient les Drs Karen Benezery, Marc Alfonsi, les Prs Gilles Calais, Philippe Giraud, et le Dr Yann Pointreau pour leur relecture.

Références

- [1] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organisation classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2005.
- [2] Tham IW, Hee SW, Yap SP, Tuan JK, Wee J. Retropharyngeal nodal metastasis related to higher rate of distant metastasis in patients with N0 and N1 nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 2009;31:468–74.
- [3] Tang L, Li L, Mao Y, Liang S, Chen Y, Sun Y, et al. Retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging: prognostic value and staging categories. *Cancer* 2008;113:347–54.
- [4] Marcy PY, Zhu Y, Bensadoun RJ. Volumes cibles en radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) des carcinomes du cavum : aspects pratiques de la délimitation des volumes cibles et des organes critiques. *Cancer Radiother* 2005;9:240–50.
- [5] Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, Shugart YY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol* 2013;178:325–38.
- [6] Lu JJ, Shakespeare TP, Tan LK, Goh BC, Cooper JS. Adjuvant fractionated high-dose-rate intracavitary brachytherapy after external beam radiotherapy in T1 and T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2004;26:389–95.
- [7] Wang CC. Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991;14:5–8.
- [8] Lee AW, Ng WT, Chan LL, Hung WM, Chan CC, Sze HC, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer – success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014;110:377–84.
- [9] Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004329.
- [10] Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:47–56.
- [11] Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16:645–55.
- [12] Tang LL, Sun Y, Mao YP, Chen Y, Li WF, Chen L, et al. Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;110:404–8.
- [13] Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii83–5.
- [14] Siala W, Mnejja W, Khabir A, Ben Mahfoudh K, Boudawara T, Ghorbel A, et al. Toxicité neurologique tardive après traitement des carcinomes nasopharyngés. *Cancer Radiother* 2009;13:709–14.
- [15] Lee AW, Kwong DL, Leung SF, Tung SY, Sze WM, Sham JS, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:75–85.
- [16] Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, et al. Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1311–22.
- [17] Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555–9.
- [18] Wang XS, Hu CS, Ying HM, Zhou ZR, Ding JH, Feng Y. Patterns of retropharyngeal node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:194–201.
- [19] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.
- [20] Tang L, Mao Y, Liu L, Liang S, Chen Y, Sun Y, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009;115:680–8.
- [21] Sun X, Su S, Chen C, Han F, Zhao C, Xiao W, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 2014;110:398–403.
- [22] Fleury B, Biston MC, Montbarbon X, Pommier P. Cancers du cavum de l'adulte. *Cancer Radiother* 2010;14:S23–33.
- [23] Hoebbers F, Yu E, Eisbruch A, Thorstad W, O'Sullivan B, Dawson LA, et al. A pragmatic contouring guideline for salivary gland structures in head and neck radiation oncology: the MOIST target. *Am J Clin Oncol* 2013;36:70–6.
- [24] Chen YY, Zhao C, Wang J, Ma HL, Lai SZ, Liu Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces radiation-induced trismus in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study with > 5 years of follow-up. *Cancer* 2011;117:2910–6.
- [25] Sun Y, Yu XL, Luo W, Lee AW, Wee JT, Lee N, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;110:390–7.
- [26] Ma L, Guo Q, Zhang Y, Kong X, Yang L, Lin S, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy on quality of life

- in patients with nasopharyngeal cancer: a cross-sectional study. *Head Neck Oncol* 2013;5:8.
- [27] Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981–91.
- [28] Wang TJC, Riaz N, Cheng SK, Lu JJ, Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: a review. *J Radiat Oncol* 2012;1:129–46.
- [29] Maingon P, Mammar V, Peignaux K, Truc G, Barillot I. Les contraintes aux organes à risque en radiothérapie par modulation d'intensité des cancers ORL. *Cancer Radiother* 2004;8:234–47.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad: chapitre 14

Radiothérapie des cancers de l'oropharynx



Radiotherapy of oropharynx carcinoma

S. Servagi Vernat^{a,*}, F. Tochet^b, L. Vieilleveigne^c, Y. Pointreau^d, P. Maingon^e, P. Giraud^{f,g}

^a Département de radiothérapie, institut Jean-Godinot, 1, rue Koenig, 51056 Reims, France

^b Service d'oncologie radiothérapie, centre hospitalier universitaire, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France

^c Service de radiothérapie, institut Claudius-Regaud, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

^d Centre Jean-Bernard, clinique Victor-Hugo, 9, rue Beauverger, 72000 Le-Mans, France

^e Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

^f Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^g Université Paris-Descartes, Sorbonne, Paris-Cité, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer
Oropharynx
Radiothérapie
RCMI

Keywords:

Cancer
Oropharynx
Radiotherapy
IMRT

RÉSUMÉ

Les indications, doses, techniques de radiothérapie, association à une chimiothérapie concomitante des cancers de l'oropharynx sont présentées. Les recommandations de délimitation des volumes cibles et organes à risques sont détaillés.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Indication, doses, technique of radiotherapy and concomitant chemotherapy for oropharynx carcinoma are presented. The recommendations for delineation of the target volumes and organs at risk are detailed.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'oropharynx est la partie du pharynx comprise entre la ligne des papilles du v lingual et du voile du palais et se termine au niveau de l'épiglotte et de la paroi pharyngée postérolatérale à hauteur de l'épiglotte. Il comprend cinq localisations anatomiques : les vallécules, la base de langue, la région amygdalienne, le voile du palais dont la face postérieure haute fait partie du rhinopharynx et la paroi pharyngée postérieure. Le choix du traitement est fonction de la localisation et des séquelles fonctionnelles, esthétiques prévisibles, ainsi que des maladies associées du patient.

1. Radiothérapie des tumeurs de l'oropharynx (luette, amygdale, voile du palais, base de langue, vallécules)

Les examens complémentaires préalables à la préparation de la radiothérapie, communs aux tumeurs de la tête et du cou, la technique de référence avec modulation d'intensité avec ses

variantes, la description des organes à risque, les contrôles de la précision du traitement sont décrits dans le chapitre 11.

1.1. Indications de la radiothérapie

De façon synthétique, pour les tumeurs « superficielles » classées T1–T3 N0–1, deux stratégies thérapeutiques sont équivalentes : soit une radiothérapie externe sur la tumeur primitive et les aires ganglionnaires, soit une chirurgie de la tumeur et un curage ganglionnaire. En fonction de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire et du curage ganglionnaire, une radiothérapie postopératoire plus ou moins associée à une chimiothérapie concomitante peut être indiquée.

Pour les tumeurs classées T1–T2 N2–3 et T3–T4 N0–3, une radiothérapie externe associée à une chimiothérapie concomitante peut être proposée en première intention ou après une chirurgie [1,2].

1.2. Dose totale et fractionnement

Les deux protocoles de radiothérapie exclusive les plus couramment utilisés sont :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephanie.servagi@gmail.com (S. Servagi Vernat).

- une irradiation classique à 2 Gy par fraction de 46 à 50 Gy dans le volume cible prévisionnel à bas risque, 50 à 60 Gy dans le volume cible prévisionnel de risque intermédiaire et 70 Gy dans le volume cible prévisionnel tumoral et ganglionnaire, à raison de cinq fractions par semaine ;
- une irradiation avec modulation d'intensité avec boost intégré (*simultaneous integrated boost* [SIB]) avec 56 Gy (1,6 Gy par fraction) dans le volume cible prévisionnel à bas risque, 63 Gy dans le volume cible prévisionnel de haut risque (1,8 Gy par fraction) et 70 Gy dans le volume cible prévisionnel tumoral et ganglionnaire (2 Gy par fraction) à raison de cinq fractions par semaine [3–8]. Il est possible d'accélérer le traitement, sans chimiothérapie concomitante, en délivrant 30 fractions de 2,5 Gy dans la tumeur (75 Gy) et 1,85 Gy dans le volume prophylactique (55 Gy) [9].

1.3. Délimitation des volumes d'intérêt

1.3.1. Définition des volume tumoral macroscopique et volume cible anatomoclinique

Le volume tumoral macroscopique (*gross tumour volume* [GTV]) est défini d'après les données cliniques et paracliniques du bilan préthérapeutique. Il se décompose en un volume tumoral et un volume ganglionnaire en cas d'atteinte [7,8,10]. En cas de fonte tumorale après chimiothérapie d'induction, le volume tumoral macroscopique à délimiter correspond au volume tumoral macroscopique avant la chimiothérapie, incluant les structures ou régions atteintes initialement [11].

Le **Tableau 1** propose un volume cible anatomoclinique tumoral de bas risque en fonction des localisations tumorales. Le volume cible anatomoclinique tumoral de haut risque consiste à ajouter une marge de 3 à 10 mm en fonction de la sous-localisation, de l'extension et des barrières anatomiques [1,12]. De même, le volume cible anatomoclinique ganglionnaires à haut risque consiste à ajouter une marge de 5 à 10 mm à l'adénopathie envahie ; en cas d'adénopathie de plus de 3 cm et/ou de suspicion de rupture capsulaire, la totalité de l'aire est à délimiter avec la totalité du muscle au contact de l'adénopathie [13]. Le **Tableau 2** propose un volume cible anatomoclinique ganglionnaire à bas risque en fonction de la localisation de(s) l'adénopathie(s) envahie(s) [12,13]. Les aires ganglionnaires sont définies selon la classification de Robbins, actualisée en 2003 et en 2014 [14–16]. L'individualisation du volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire est controversée. Ce volume est inclus dans le volume cible anatomoclinique à faible risque. Quand il est délimité de façon indépendante, la dose à délivrer dans le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire varie entre 59,4 Gy en 33 fractions, 60 Gy en 30 fractions et 63 Gy en 35 fractions. Le concept de volume cible anatomoclinique de risque intermédiaire repose sur la notion de marge de sécurité autour du volume cible anatomoclinique à haut risque au sein duquel il existe un risque de diffusion de la maladie infraclinique en quantité plus importante. Les arguments pour délivrer une dose plus grande dans ce volume sont : le gradient de dose très rapide autour du volume cible anatomoclinique à haut risque en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) (environ 20 Gy/cm), les incertitudes de délimitation liées aux variations entre les observateurs, la relation entre la qualité de la radiothérapie (comprenant la délimitation) et la survie, et enfin la dose par fraction dans la région péri-tumorale de proximité de 1,6 Gy par fraction si ce volume est traité avec la dose du volume cible anatomoclinique à faible risque. L'indication de ce volume doit être contrebalancée également en fonction du volume de tissu sain à dose élevée et de la dose aux organes à risque de voisinage.

1.3.1.1. Extension péri-tumorale. Ce volume correspond à une marge autour de la tumeur primitive ou de son lit opératoire. Elle est

d'environ de 0 à 10 mm supplémentaires par rapport au volume cible anatomoclinique à haut risque. Cependant dans les organes sans réelle barrière (langue, muscles, espaces graisseux, foramens, etc.) une marge au-delà du volume cible anatomoclinique à haut risque de 20 à 30 mm, voire plus, peut être ajoutée. L'indication de structures à délimiter répond aux mêmes règles que celles du volume à faible risque [12].

1.3.1.2. Extension périganglionnaire. Pour les adénopathies, il s'agit du niveau ganglionnaire infraclinique à proximité de l'adénopathie. Ce volume cible anatomoclinique intermédiaire ganglionnaire comporte le niveau ganglionnaire de l'adénopathie atteinte en ajoutant le sous-niveau contigu ou le niveau contigu sur 10 à 30 mm environ [17].

1.3.2. Définition du volume cible prévisionnel

Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

2. Radiothérapie postopératoire des tumeurs de l'oropharynx

2.1. Indications de la radiothérapie

Une radiothérapie postopératoire du site primitif et/ou des aires ganglionnaires doit être discutée en cas de risque élevé de récurrence :

- tumeur évoluée (T3, T4) ;
- résection incomplète (R1, R2) ;
- embolies vasculaires ou lymphatiques ;
- infiltration périnerveuse.

L'irradiation postopératoire des aires ganglionnaires doit être envisagée en cas d'adénopathie positive, multiple ou supérieure à 3 cm et en cas de rupture capsulaire (stade \geq N2^a).

La présence d'un ou de plusieurs de ces facteurs doit faire discuter l'indication d'une chimiothérapie concomitante.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de 5 à 7 semaines en l'absence de complications postopératoires.

2.2. Dose totale et fractionnement

La RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard délivre des doses suivantes :

- en cas de résection incomplète de la tumeur primitive : 66 Gy ;
- dans les aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy ;
- dans les aires ganglionnaires atteintes avec rupture capsulaire : 66 Gy ;
- en cas de résidu macroscopique : 70 Gy.

2.3. Délimitation des volumes d'intérêt

2.3.1. Définition des volumes cibles anatomocliniques

Le volume cible anatomoclinique postopératoire se décompose en volume cible anatomoclinique tumoral et ganglionnaire, qui eux-mêmes se subdivisent en volume à haut risque (le lit opératoire) et de bas risque :

- le volume cible anatomoclinique postopératoire de haut risque correspond au lit opératoire avec une marge de 10 mm en cas de berges atteintes ou limites (< 5 mm) [7] ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire R+ consiste à délimiter l'aire ganglionnaire où se trouvait l'adénopathie en question.

Tableau 1
Indications des volumes cibles anatomocliniques pour la radiothérapie des cancers de l'oropharynx.

Sous-localisation	Volumes proposés
Pilier antérieur	Volume cible anatomoclinique amygdale et pilier postérieur homolatéral, volume cible anatomoclinique pilier antérieur et sillon amygdalogue homolatéral, volume cible anatomoclinique base de la langue homolatéral (2 cm), volume cible anatomoclinique langue postérieure homolatéral (2 cm), volume cible anatomoclinique plancher postérieur homolatéral (2 cm), volume cible anatomoclinique glande sous-mandibulaire homolatéral, volume cible anatomoclinique voile homolatéral, volume cible anatomoclinique joue (2 cm), volume cible anatomoclinique trigone rétromolaire homolatéral, gencive postérieure homolatéral (2 cm), muscle ptérygoïdien médial homolatéral
Amygdale	Volume cible anatomoclinique amygdale et pilier postérieur homolatéral, volume cible anatomoclinique pilier ant. et sillon amygdalogue homolatéral, volume cible anatomoclinique base de la langue homolatéral, volume cible anatomoclinique langue postérieure homolatéral (2 cm), volume cible anatomoclinique voile homolatéral, volume cible anatomoclinique carrefour des trois replis homolatéral, volume cible anatomoclinique espace parapharyngé homolatéral, volume cible anatomoclinique foramen ovale homolatéral, volume cible anatomoclinique Gasser homolatéral Tumeur évoluée : prendre en plus : muscle ptérygoïdien médial homolatéral, branche montante de mandibule homolatéral, volume cible anatomoclinique espace carotidien homolatéral, volume cible anatomoclinique sinus caveux homolatéral, volume cible anatomoclinique rétropharyngé homolatéral, volume cible anatomoclinique cavum homolatéral
Pilier postérieur	Volume cible anatomoclinique paroi pharyngée postérieure homolatéral, volume cible anatomoclinique pilier postérieur et amygdale homolatéral, volume cible anatomoclinique voile homolatéral, volume cible anatomoclinique cavum homolatéral, volume cible anatomoclinique espace rétropharyngé homolatéral, volume cible anatomoclinique repli pharyngo-épiglottique homolatéral, volume cible anatomoclinique carrefour des trois replis homolatéral, volume cible anatomoclinique parapharyngé homolatéral
Voile	Volume cible anatomoclinique voile bilatéral, volume cible anatomoclinique amygdale et piliers bilatéral (partie supérieure), volume cible anatomoclinique cavum homolatéral, volume cible anatomoclinique trigone rétromolaire supérieur homolatéral, volume cible anatomoclinique espace parapharyngé homolatéral Tumeur avec extension supérieure : prendre en plus : muscle ptérygoïdien médial homolatéral, volume cible anatomoclinique sinus sphénoïdal homolatéral, volume cible anatomoclinique foramen ovale homolatéral, volume cible anatomoclinique Gasser homolatéral Tumeur latéralisée : prendre en plus : volume cible anatomoclinique fosse ptérygomaxillaire homolatéral
Sillon amygdalogue	Volume cible anatomoclinique sillon amygdalogue et pilier ant homolatéral, volume cible anatomoclinique amygdale et pilier postérieur homolatéral, volume cible anatomoclinique base de la langue homolatéral, volume cible anatomoclinique langue et plancher ^a (tiers postérieur) homolatéral, volume cible anatomoclinique vallécule homolatéral, volume cible anatomoclinique carrefour des trois replis homolatéral, volume cible anatomoclinique espace parapharyngé homolatéral
Base de langue	Volume cible anatomoclinique base de langue bilatéral, volume cible anatomoclinique vallécule homolatéral, volume cible anatomoclinique langue (2 cm) homolatéral, volume cible anatomoclinique sillon amygdalogue homolatéral, volume cible anatomoclinique amygdale et piliers homolatéral Tumeur évoluée : prendre en plus : volume cible anatomoclinique langue bilatéral, volume cible anatomoclinique racine de la langue et plancher ^a bilatéral, volume cible anatomoclinique glandes sous-maxillaires bilatéral, volume cible anatomoclinique espace parapharyngé bilatéral, volume cible anatomoclinique espace carotidien bilatéral
Vallécule	Volume cible anatomoclinique base de langue bilatéral, volume cible anatomoclinique vallécule bilatéral, volume cible anatomoclinique carrefour des trois replis homolatéral, face linguale de l'épiglotte, espace préépiglottique Tumeur latéralisée : prendre en plus : sinus piriforme (partie supérieure), paroi pharyngée latérale (2 cm)
Paroi pharyngée postérieure	Volume cible anatomoclinique paroi pharyngée postérieure (marge > 2 cm), volume cible anatomoclinique pilier postérieur de l'amygdale bilatéral, volume cible anatomoclinique espace parapharyngé homolatéral, volume cible anatomoclinique espace rétropharyngé homolatéral, volume cible anatomoclinique cavum homolatéral, volume cible anatomoclinique voile homolatéral

^a Muscles génioglosse, géniohyoïdien, mylohyoïdien et glandes sublinguales.

Tableau 2
Radiothérapie des cancers de l'oropharynx : proposition du volume cible anatomoclinique tumoral ganglionnaire en cas de tumeur classée N0 et N1–3.

Localisation	N0		N1–N2–N3 ^a	
	Homolatéral	Controlatéral	Homolatéral	Controlatéral
Amygdale ^b	Ib ^c –II–III–IV	II–III–IV	Ib–II–III–IV–RP	II–III–IV
Base de langue	II–III–IV	II–III–IV	II–III–IV	II–III–IV
Voile	Ib ^a –II–III–IV–RP	II–III–IV–RP	Ib–II–III–IV–RP	II–III–IV–RP
Paroi pharyngée postérieure	II–III–IV–RP	II–III–IV–RP	Ib–II–III–IV–RP	II–III–IV–RP
Toutes localisations			En cas d'adénopathie au niveau II : niveaux rétrostyliens, Ib, IV et V En cas d'adénopathie au niveau III : niveaux Ib, IV et V En cas d'adénopathie au niveau IV : niveaux V et supraclaviculaire En cas d'adénopathie au niveau V : niveau supraclaviculaire	

^a Si N3 : le niveau Ia est traité.

^b Traitement unilatéral à discuter si tumeur limitée à l'amygdale et N0–N1–N2a ou b.

^c En cas d'atteinte du pilier antérieur ou T ≥ T2.

Si le muscle en regard de l'adénopathie est envahi ou proche, il est recommandé d'inclure le muscle en question sur toute la hauteur correspondant au niveau ganglionnaire atteint dans le volume cible anatomoclinique ;

- le volume cible anatomoclinique tumoral et ganglionnaire à bas risque correspond à l'atteinte microscopique péritumorale basée sur les volumes en place (cf. [Tableau 1](#)).

2.3.2. Définition du volume cible prévisionnel

Une marge de 5 mm dans toutes les directions est ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

Les principes d'optimisation sont les mêmes qu'en cas d'irradiation de tumeurs de l'oropharynx en place.

3. Curiethérapie des tumeurs de l'oropharynx

Une curiethérapie interstitielle de débit pulsé de bas ou de haut débit de dose peut dans certains cas être proposée en association avec une radiothérapie externe. Cette technique demeure l'irradiation la plus conformationnelle. Elle se fait au décours d'une courte hospitalisation, après bilan dentaire et confection de gouttières plombées. La technique comporte la mise en place de tubes plastiques sous anesthésie générale, avec chargement différé et

avec dosimétrie tridimensionnelle pour optimiser la distribution de dose (débit pulsé ou haut débit).

3.1. Indications

Les membres du Groupe européen de curiethérapie–European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Gec–ESTRO) ont élaboré en 2009 des recommandations sur la curiethérapie des voies aérodigestives supérieures [18].

La curiethérapie s'applique, de par sa technique, à des tumeurs accessibles et de taille réduite. Les indications sont les suivantes :

- curiethérapie exclusive : les tumeurs classées T1–T2 superficielles de moins de 5 cm de l'oropharynx (voile, amygdale, base de langue) ;
- curiethérapie en complément d'une radiothérapie externe : en cas de risque d'atteintes ganglionnaires, une radiothérapie externe des aires ganglionnaires et de la tumeur primitive est réalisée puis un complément par curiethérapie peut être réalisé 2 semaines après la fin de la radiothérapie pour limiter l'étalement ;
- curiethérapie postopératoire ou dite « de barrage » en cas de résection microscopiquement incomplète (R1). En cas de risque d'atteinte ganglionnaire, une radiothérapie externe des aires ganglionnaires peut être nécessaire (notamment si atteinte ganglionnaire, embolies lymphatiques, infiltration périnerveuse, stade T3). Une chimiothérapie concomitante (trois cures de cisplatine) à cette radiothérapie externe des aires ganglionnaires peut être réalisée en cas de rupture capsulaire ou de tumeurs plus volumineuses [19] ;
- curiethérapie de recours pour les récurrences en territoire irradié pour lesquelles la chirurgie ne serait pas retenue ou après une résection incomplète.

Dans toutes ces situations, l'association d'une curiethérapie à une chimiothérapie n'est pas recommandée en dehors d'étude clinique [18].

3.2. Contre-indications

Les contre-indications à une curiethérapie sont :

- pour la base de langue : l'extension à la région des trois replis, à la margelle laryngée ;
- pour le voile du palais : l'extension au palais dur, l'extension au plancher du cavum ;
- pour la région amygdalienne : l'envahissement de la fosse ptérygomaxillaire, l'infiltration de l'espace para-amygdalien, l'extension au trigone rétromolaire.

3.3. Prescription de la dose

Les doses prescrites sont référencées dans les recommandations de la curiethérapie des voies aérodigestives supérieures publiées en 2013 [20]. Pour la curiethérapie de haut débit de dose des cancers de l'oropharynx, il est recommandé de ne pas dépasser des doses par fraction de 4,5 Gy [21,22]. Le délai entre la fin de la radiothérapie et la curiethérapie doit être inférieur à 20 jours pour obtenir le meilleur contrôle local.

4. Réirradiation des tumeurs de l'oropharynx

Malgré les progrès thérapeutiques locaux et systémiques, les taux de récurrences restent élevés, entre 20 et 57 % selon les séries et, pour la plupart, ces récurrences se situent généralement dans la zone préalablement irradiée [23].

Lorsque la récurrence est opérable, la chirurgie de rattrapage est le traitement de référence qui offre les meilleurs résultats mais ne concerne qu'une faible proportion de patients [24]. La radiothérapie est indiquée en cas de patients inopérables ou sous certaines conditions après une chirurgie de rattrapage [25]. En règle générale, le volume cible anatomo-clinique comprend la récurrence tumorale (volume tumoral macroscopique) avec une marge de 1 à 2 cm sans irradiation ganglionnaire associée. Elle ne doit être délivrée qu'en conditions de modulation d'intensité.

4.1. Patients opérables

En cas de chirurgie de rattrapage possible, une réirradiation peut être proposée en cas de résection incomplète et/ou d'atteinte ganglionnaire avec rupture capsulaire.

Plusieurs schémas sont décrits :

- 60 Gy par fraction de 2 Gy en concomitance à une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile et hydroxyurée [26] ;
- schéma en *split course* [27].

4.2. Patients inopérables

Plusieurs schémas thérapeutiques sont publiés dans la littérature :

- l'équipe de l'institut Gustave-Roussy, Villejuif : trois protocoles [28] :
 - 66 Gy, 2 Gy par fraction, comme traitement exclusif,
 - 60 Gy, 2 Gy par fraction en *split course*, et une chimiothérapie concomitante par 5-fluoro-uracile et hydroxyurée (schéma dit de « Vokes »),
 - 60 Gy par fraction de 1,5 Gy, associé à une chimiothérapie concomitante par cisplatine et mitomycine C ;
- l'essai 96-10 du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) :
 - 60 Gy par deux fractions de 1,5 Gy par jour en *split course* concomitant à une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile et hydroxyurée [29] ;
- l'essai 99-11 du RTOG :
 - 60 Gy par deux fractions de 1,5 Gy par jour en *split course* concomitant à une chimiothérapie par cisplatine et paclitaxel [30].

Le schéma le plus étudié et utilisé reste le schéma de « Vokes ». Le Tableau 3 présente la synthèse de ces recommandations.

Points forts

La radiothérapie des cancers de l'oropharynx est une radiothérapie complexe. La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, permettant une couverture optimale des volumes tumoraux tout en préservant la fonction salivaire, impactant la qualité de vie des patients. Il est recommandé en fractionnement classique de délivrer trois niveaux de dose 50, 60 et 70 Gy ou, avec *boost* intégré simultané, de délivrer trois niveaux de dose, 56 (1,6 Gy par fraction), 63 (1,8 Gy par fraction) et 70 Gy (2 Gy par fraction). Dans le cas de tumeurs accessibles et de petite taille, la curiethérapie peut être proposée. Elle peut également être réalisée en complément d'une radiothérapie externe ou après une résection chirurgicale incomplète. Enfin, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet des réirradiations de récurrence en territoire irradié.

Tableau 3
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers de l'oropharynx.

Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe des cancers de l'oropharynx en place</i>				
Volumes				
GTV _T et GTV _N	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes [5–7 faisceaux] ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire		Radiothérapie adaptative
CTV _{T.haut risque} : marge de 3–10 mm en fonction de la sous-localisation, de l'extension et des barrières anatomiques				
CTV _{N.haut risque} : marge de 5–10 mm à l'adénopathie envahie ; si rupture capsulaire, ou de plus de 3 cm, prendre la totalité de l'aire avec le muscle				
CTV _{T.bas risque} en fonction de la localisation tumorale				
CTV _{N.bas risque} en fonction de la localisation de l'(des) adénopathie(s) envahie(s)				
Volume cible prévisionnel de 5 mm				
Doses				
Fractionnement classique 2 Gy/fraction, 3 niveaux de doses : 46–50, 50–60 et 60–70 Gy				
<i>Simultaneous integrated boost (boost concomitant) :</i>				
70 Gy (2 Gy/fraction), 63 Gy (1,8 Gy/fraction) et				
56 Gy (1,6 Gy/fraction)				
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers de l'oropharynx</i>				
Volumes				
CTV _{T.haut risque} : correspond au lit opératoire avec une marge de 10 mm en cas de berges atteintes ou limites	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes [5–7 faisceaux] ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire		Radiothérapie adaptative
CTV _{N.haut risque} : correspond à l'aire ganglionnaire où se				
trouvait l'adénopathie en rupture capsulaire (prendre le muscle si envahi ou proche)				
CTV _{T.bas risque} : correspond au risque microscopique en fonction de la sous-localisation				
CTV _{N.bas risque} en fonction de la localisation de l'(des) adénopathie(s) envahie(s)				
Volume cible prévisionnel : 5 mm				
Doses				
2 Gy/fraction				
Si résection incomplète de la T : 66 Gy				
Si résidu macroscopique de la T : 70 Gy				
Si adénopathie en rupture capsulaire : 66 Gy sur l'aire ganglionnaire				
Sur les aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy sur le PTV _{T.bas risque} : 50 Gy				
Possibilité de boost concomitant				
<i>Curiethérapie des tumeurs de l'oropharynx</i>				
Volumes				
Curiethérapie exclusive pour des tumeurs				
T1–T2 superficielles de moins de 5 cm (voile, amygdale, base de langue)				
Complément après une radiothérapie externe sur la tumeur				
Curiethérapie postopératoire en cas de résection R1				
Doses				
Curiethérapie exclusive : si bas débit de dose 65–70 Gy, si haut débit 45–55 Gy				
Complément après une radiothérapie externe dans la tumeur : si bas débit de dose 35–40 Gy (cavité buccale) et 25–30 Gy (oropharynx), si haut débit de dose 18–21 Gy (cavité buccale) et 16–24 Gy (oropharynx)				
Curiethérapie postopératoire en cas de résection R1 :				
si				
bas débit de dose 60–65 Gy, si haut débit de dose 36–40 Gy				
<i>Réirradiation des cancers de l'oropharynx</i>				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique + 1–2 cm				
Doses				
Radiothérapie externe : Vokes : 60 Gy en <i>split course</i> 1 semaine sur 2, 5-fluoro-uracile et hydréa				
Curiethérapie : 60 Gy si bas débit de dose, 30–40 Gy si haut débit de dose				
Curiethérapie				

GTVT : volume tumoral macroscopique ; GTVN : volume tumoral macroscopique ganglionnaire ; CTVT : volume cible anatomoclinique tumoral ; CTVN : volume cible anatomoclinique ganglionnaire ; PTVT : volume cible prévisionnel tumoral.

Déclaration de liens d'intérêts

S.S.V. : Essais cliniques : PHRC K 2014 OSAGE, étude de chimio-radiothérapie chez les personnes âgées de 75 ans et plus atteints d'un cancer de l'œsophage, PHRC K 2014 RTEP 07, TELOCAP ; Intervention SFFM 2016 Nancy.

P.M. : Rapports d'expertise pour SPH Conseil, FNRS Belgique, SHAM, tribunaux, Commission de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux, AGRM ; Intervenant à la Rencontre uro-oncologie Grand-Est, 11^e Biennale Monaco 2014, cours Varian – ateliers de contourage.

F.T., Y.P., P.G., L.V. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient M. Lapeyre, P. Graff et G. Calais pour leur relecture.

Références

- [1] Lafond C, Pointreau Y, Debelleix C, Denis F, Calais G, Bourhis J, et al. Cancer de l'oropharynx. *Cancer Radiother* 2010;1:334–42.
- [2] Blanchard D, Rame JP, Louis MY, Gery B, Florescu C, Raucourt DD, et al. Cancer de l'oropharynx. *Bull Cancer* 2014;101:429–37.
- [3] Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:619–30.
- [4] Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:312–21.
- [5] Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195–205.
- [6] Giraud P, Servagi-Vernat S. RCMi et voies aérodigestives supérieures : le fractionnement différentiel a-t-il un intérêt ? *Cancer Radiother* 2013;17:502–7.
- [7] Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1174–84.
- [8] Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238–49.
- [9] Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, Dalban C, Calais G, Nuyts S, et al. A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol* 2013;106:333–40.
- [10] Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, et al. Proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiother* 2005;9:261–70.
- [11] Salama JK, Haddad RI, Kies MS, Busse PM, Dong L, Brizel DM, et al. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:725–33.
- [12] Lapeyre M, Loos G, Biau J. Délimitation des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. *Cancer Radiother* 2013;17:493–7.
- [13] Grégoire VCE, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56:135–50.
- [14] Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for head and neck surgery and oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:601–5.
- [15] Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksmma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227–36.
- [16] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCR1, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.
- [17] Lapeyre M, Miroir J, Biau J. Délimitation des adénopathies et aires ganglionnaires pour les cancers de la sphère ORL. *Cancer Radiother* 2014;18:572–6.
- [18] Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, Kovacs G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91:150–6.
- [19] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27:843–50.
- [20] Lapeyre M, Coche-Dequéant B, Moreira JF, Le Bourhis J, Peiffert D. Curie-thérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer Radiother* 2013;17:130–5.
- [21] Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B, American Brachytherapy S. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1190–8.
- [22] Lau HY, Hay JH, Flores AD, Threlfall WJ. Seven fractions of twice daily high dose-rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. *Radiother Oncol* 1996;39:15–8.
- [23] Calais G, Bardet E, Sire C, Alfonsi M, Bourhis J, Rhein B, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 GORTEC Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:161–6.
- [24] Taussky D, Dulguerov P, Allal AS. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. *Head Neck* 2005;27:182–6.
- [25] Soltys B, Wiazzane N, Mirjolet C, Dalban C, Serre AA, Zanetta S, et al. Ré-irradiations des cancers de la tête et du cou : état du concept et voies de développement. *Cancer Radiother* 2013;17:508–12.
- [26] de Crevoisier R, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91:2071–6.
- [27] Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:382–91.
- [28] de Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556–62.
- [29] Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008;30:281–8.
- [30] Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25:4800–5.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 15

Radiothérapie des cancers de la cavité buccale^{☆,☆☆}



Radiotherapy for oral cavity cancers

M. Lapeyre^{a,*}, J. Biau^a, S. Racadot^b, J.F. Moreira^c, L. Berger^c, D. Peiffert^d

^a Département de radiothérapie, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^b Département de radiothérapie, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^c Service de physique médicale, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^d Département de radiothérapie, institut de cancérologie de Lorraine, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie
Curiethérapie cavité buccale
Cancer

Keywords:

Radiotherapy
Brachytherapy
Oral cavity
Cancer
Neoplasm

RÉSUMÉ

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la curiethérapie font parties des techniques d'irradiation de référence des cancers de la cavité buccale. Chaque technique est détaillée en termes d'indication, de préparation, de délimitation et sélection des volumes, de dosimétrie et de contrôle de position.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Intensity modulated radiation therapy (IMRT) and brachytherapy are standard techniques for the irradiation of oral cavity cancers. These techniques are detailed in terms of indication, preparation, delineation and selection of the volumes, dosimetry and patient positioning control.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Radiothérapie externe des cancers de la cavité buccale

La radiothérapie externe des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) s'est modifiée ces dernières années grâce à la modernisation du parc des accélérateurs en France. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D) a progressivement laissé sa place à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT) [1–4]. Cette technique permet un ciblage anatomique précis sur le volume à irradier en protégeant les tissus sains [5].

Elle est devenue la méthode standard d'irradiation curative des cancers des voies aérodigestives supérieures [4,6]. Du fait de sa précision, elle nécessite une expertise médicale de la pathologie ORL et une pratique régulière pour assurer au patient une prise en

charge optimale [6,7]. De nombreux résultats sont rapportés par cette technique dans les cancers de la cavité buccale [8–13].

1.1. Indications de la radiothérapie

Les indications de radiothérapie externe des cancers de la cavité buccale sont posées en réunion de concertation pluridisciplinaire. De multiples paramètres et critères sont pris en compte en plus des caractères liés au patient, comme l'âge, l'état général et les maladies associées. Il s'agit principalement de la localisation, du stade Tumor, Nodes, Metastasis (TNM), de l'aspect et l'extension tumorale clinique et scanographique (ou par IRM) et les critères anatomopathologiques postopératoires.

Classiquement, les petites tumeurs de stades I–II (T1T2N0) sont des indications de chirurgie (parfois, curiethérapie [cf. paragraphe suivant] suivie de radiothérapie en cas de critères anatomopathologiques à risque [emboles lymphatiques, infiltrations périnerveuses, marge proche]). Une curiethérapie de barrage postopératoire peut se discuter en cas de marge limite sans autre critère péjoratif. La chimioradiothérapie postopératoire avec cisplatine est réservée aux

☆ Deuxième partie : recommandation par localisation tumorale.

☆☆ Sous-partie : voies aérodigestives supérieures.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.lapeyre@cjp.fr (M. Lapeyre).

situations avec critères histologiques défavorables (tranche de section atteinte R1 et/ou adénopathie avec rupture capsulaire) [14,15].

Pour les tumeurs de stades III–IV, la chirurgie suivie de radiothérapie est le traitement classique. L'association à une chimiothérapie par cisplatine est réservée aux situations défavorables précédemment citées (tranche de section atteinte R1 et/ou adénopathie avec rupture capsulaire). Chez les patients non opérés, la chimioradiothérapie concomitante (cisplatine ou carboplatine-5-fluoro-uracile) est le standard [16,17]. L'association à une thérapie ciblée (cétuximab) est une alternative [18,19]. Pour les volumineuses tumeurs, parfois rapidement évolutives, ou les patients atteints de multiples ou volumineuses (N3) adénopathies, une chimiothérapie d'induction par taxotère, cisplatine et 5-fluoro-uracile peut se discuter, suivie d'une chimioradiothérapie avec carboplatine [20–22].

1.2. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Avant toute radiothérapie pour un cancer des voies aérodigestives supérieures, une remise en état dentaire doit être effectuée (cf. chapitre 11) [23]. Un bilan nutritionnel doit être fait avec éventuellement la mise en place d'une gastrostomie préventive pour les traitements avec effets secondaires majeurs, comme les chimioradiothérapies concomitantes [24].

Avant de débiter la délinéation, la première étape est la collecte de tous les éléments nécessaires. Il s'agit du schéma initial des lésions, de l'imagerie (scanographie, IRM, tomographie par émission de positons [TEP] après injection de (18F)-fluorodésoxyglucose [18FDG]), des comptes rendus d'endoscopie, des comptes rendus opératoires et des comptes rendus anatomopathologiques. La deuxième étape consiste à réexaminer le patient, car des modifications peuvent apparaître entre le bilan initial et la scanographie dosimétrique [25,26]. Enfin, la troisième étape est la définition d'un programme de délinéation précisant les différents volumes retenus et les doses à prescrire dans ces volumes. L'utilisation des différents référentiels et publications est nécessaire [25–35].

1.3. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

La contention est de type masque thermoformé avec cinq points d'attache sur un patient en décubitus [36]. Un système d'espaceur buccal peut être utilisé pour épargner plus facilement la lèvre supérieure et le palais dur pour certaines localisations. Les acquisitions d'images sont réalisées sur une scanographie dosimétrique sans injection avec des coupes de moins de 3 mm. Une scanographie avec injection, pour permettre une meilleure délinéation, est le plus souvent nécessaire avec recalage pour la dosimétrie [25].

1.4. Dose totale et fractionnement

Classiquement, il y a deux types de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité normofractionnée séquentielle en deux temps et la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité en un temps ou irradiation avec *boost* intégré simultanément, pouvant avoir comme conséquence une légère accélération du traitement (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité – *simultaneous integrated boost* [SIB]).

Pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité séquentielle sont définies deux catégories de volumes cibles anatomocliniques (CTV). Le volume cible anatomoclinique à haut risque correspondant à la tumeur en place (tumeur et/ou adénopathie) ou au site tumoral postopératoire à risque (tranche de section atteinte, adénopathie avec rupture capsulaire). Il doit recevoir la dose de 70 Gy en 35 fractions pour la tumeur et les adénopathies en place et 66 Gy en 33 fractions en situation postopératoire pour une tranche de section atteinte ou une adénopathie en rupture capsulaire.

Le second volume cible anatomoclinique correspond au volume à faible risque traitant la maladie microscopique péritumorale et ganglionnaire recevant une dose de 50 Gy en 25 fractions.

Pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré simultanément, les doses et fractionnements sont modifiés. Le volume cible anatomoclinique à haut risque reçoit une dose de 70 Gy en 33 à 35 fractions (2 à 2,12 Gy par fraction). Le volume cible anatomoclinique à faible risque reçoit une dose de 54 à 56 Gy en 33 à 35 fractions (1,6 à 1,64 Gy par fraction).

Pour la technique conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré simultanément, un troisième volume cible anatomoclinique, dit « à risque intermédiaire », peut être retenu. L'individualisation du volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire est controversée. Quand il est décliné indépendamment, la dose à délivrer dans le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire varie entre 59,4 Gy en 33 fractions, 60 Gy en 30 fractions et 63 Gy en 35 fractions selon le schéma utilisé. Le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire comprend la région de proximité de la tumeur ou de l'adénopathie. Il est inclus dans le volume cible anatomoclinique à faible risque [26,37]. En cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité exclusive sans chimiothérapie pour certaines tumeurs de stades I–II, des schémas de type radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré simultanément légèrement plus accélérés peuvent être utilisés, délivrant la dose de 66 Gy en 30 fractions (technique *simultaneous modulated accelerated radiation therapy* [SMART]) [37]. Des exemples de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré simultanément sont donnés dans le Tableau 1.

Tableau 1

Exemples de doses, volumes et fractionnements selon le type de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré.

	Tumeur en place			Postopératoire	
	UCSF [38]	KSC Chao [28]	PARSPORT [3]	UCSF [38] KSC Chao [28]	PARSPORT [3]
PTV1, Gy	70	70	66	66	
	33 × 2,12	35 × 2	30 × 2,2	33 × 2	
PTV2 optionnel, Gy	59,4	63	54	59,4	60
	33 × 1,8	35 × 1,8	30 × 1,8	33 × 1,8	30 × 2
PTV3, Gy	54	56		54	54
	33 × 1,64	35 × 1,6		33 × 1,64	30 × 1,8

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré simultanément avec légère accélération possible ; PTV1 : volume cible prévisionnel correspondant au volume cible anatomoclinique à haut risque ; PTV2 : volume cible prévisionnel correspondant au volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire (optionnel) ; PTV3 : volume cible prévisionnel correspondant au volume cible anatomoclinique à faible risque.

1.5. Délinéation des volumes

1.5.1. Définition du volume tumoral macroscopique

La délinéation du volume tumoral macroscopique impose un examen clinique qui permet de détecter des infiltrations superficielles non visibles sur les imageries (10 % des patients environ). Le schéma de l'extension tumorale et des adénopathies, réactualisé si besoin, permet de cartographier les différentes structures atteintes par la tumeur. L'imagerie diagnostique (scanographie, IRM et tomographie par émission de positons) est utilisée pour évaluer l'extension avec repérage des différentes structures et des niveaux ganglionnaires atteints. La délinéation se faisant sur une scanographie, la connaissance de la radioanatomie diagnostique des tumeurs ou des adénopathies est indispensable car la situation locorégionale peut avoir évolué depuis la scanographie diagnostique [25]. Une adénopathie suspecte est définie sur une scanographie à partir de critères morphologiques : un diamètre transversal de plus de 10 mm (5 à 8 mm au niveau rétropharyngé et 12 à 15 mm au niveau jugulocarotidien supérieur), une nécrose centrale, une forme arrondie plutôt qu'ovale, la perte du hile graisseux, des extensions périphériques visibles témoignant d'une effraction capsulaire et la présence de plus de trois ganglions regroupés de taille comprise entre 6 et 8 mm [35,39]. Contrairement aux tumeurs primitives, qui ont des extensions muqueuses visibles uniquement à l'examen clinique, les adénopathies sont mieux repérées par les examens paracliniques (à l'exception de certaines infiltrations cutanées). Pour la tumeur, le recalage par IRM peut être nécessaire pour les grosses tumeurs avec extensions vers la base du crâne le long de certains muscles extrinsèques de la langue, les fosses nasales et paranasales en cas d'extension à travers le palais dur, le parapharynx en cas d'extension postérolatérale, mais aussi en cas d'artefacts dentaires ou de contre-indication à l'injection de produit de contraste [40]. L'utilisation de la tomographie par émission de positons peut être utile mais elle doit être interprétée avec précaution pour la délinéation du volume tumoral macroscopique car le risque de faux positif ou de faux négatif n'est pas négligeable. En outre, sa résolution spatiale est limitée et le défaut de méthode standardisée peut entraîner d'importantes variations de volume [41–43]. En cas de fonte tumorale après chimiothérapie d'induction, le volume tumoral macroscopique à délinéer correspond au volume tumoral macroscopique avant la chimiothérapie, incluant les structures ou régions atteintes initialement [44].

1.5.2. Définition des volumes cibles anatomocliniques

C'est le volume dans lequel il faut délivrer le niveau de dose prescrit. Il existe plusieurs catégories de volumes cibles anatomocliniques en fonction de la dose et du schéma d'irradiation retenu (Tableau 1). Les différents types de volume cible anatomoclinique sont abordés selon le schéma de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré pour lequel trois catégories de volumes cibles anatomocliniques peuvent être décrites : le volume cible anatomoclinique à haut risque, le volume cible anatomoclinique à faible risque et le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire, qui est optionnel (inclus dans le volume cible anatomoclinique à faible risque sinon délinéé indépendamment) (chapitre 11).

1.5.2.1. Volume cible anatomoclinique à haut risque macroscopique (patients non opérés). Pour la tumeur, il comprend le volume tumoral macroscopique avec une marge contenant les extensions péri-tumorales immédiates. Cette marge varie de 3 à 10 mm selon les extensions et les barrières anatomiques (parfois 0 mm en présence de barrière précise, comme l'os, par exemple). La dose à délivrer dans ce volume est de l'ordre de 66 Gy en 30 fractions (stades I–II, sans chimiothérapie) ou 70 Gy en 33 à 35 fractions [25].

Pour les adénopathies, il comprend le volume tumoral macroscopique avec une marge contenant les extensions autour des adénopathies, en raison du risque de rupture ou d'extension extracapsulaire. Pour obtenir le volume cible anatomoclinique à haut risque, on peut proposer une marge minimale de 5 mm autour de l'adénopathie avec élargissement à 10 mm dans les structures de proximité comme les muscles. La dose à délivrer est de l'ordre de 70 Gy en 33 à 35 fractions [35].

1.5.2.2. Volume cible anatomoclinique à haut risque postopératoire (tranche de section atteinte et/ou rupture capsulaire). En situation postopératoire, ce volume correspond au lit tumoral initial en incluant les marges atteintes ou proches avec une marge de 5 à 10 mm selon les barrières anatomiques.

Pour les adénopathies en rupture capsulaire, ce volume correspond au lit opératoire ganglionnaire incluant la zone de l'adénopathie plus 10 mm jusqu'à 1 à 2 mm sous la peau (la cicatrice en regard doit être incluse). Si le muscle est au contact ou envahi, celui-ci doit être délinéé sur le niveau ganglionnaire correspondant [25].

La dose à délivrer dans ces volumes est de l'ordre de 66 Gy en 33 fractions.

1.5.2.3. Volume cible anatomoclinique infraclinique à faible risque (extensions microscopiques à distance). La dose à délivrer dans le volume cible anatomoclinique à faible risque est de l'ordre de 54 Gy en 30–33 fractions ou 56 Gy en 35 fractions selon la technique avec *boost* intégrée. Elle est de 50 Gy en 25 fractions en cas de radiothérapie séquentielle.

1.5.2.3.1. Aires ganglionnaires. La délinéation de ce volume cible anatomoclinique fait intervenir la notion de « niveaux ganglionnaires ». Le nouveau consensus intergroupe de 2014 reprend et complète celui de 2003 [30,45]. Il décrit différents niveaux : les niveaux Ia (sous-mentonnier), Ib (sous-mandibulaire), IIa et IIb (jugulocarotidiens supérieurs séparés par la partie postérieure de la veine jugulaire interne), III (jugulocarotidien moyen), IVa (jugulocarotidien inférieur) et IVb (sus-claviculaire médial, correspondant à l'ancien supra-claviculaire), Va et Vb (triangle postérieur correspondant à l'ancien niveau V et dont la limite entre le niveau Va et le niveau Vb est le cartilage cricoïde), Vc (sus-claviculaire latéral), VIa (jugulaire antérieur), VIb (pré-laryngé, pré- et paratrachéal et récurrentiel), VIIa (rétropharyngé), VIIb (rétrostylien), VIII (parotidien), IX (buccinateur et facial), Xa (rétro-auriculaire) et Xb (occipital).

La sélection de ces volumes dépend du risque d'atteinte. Ce risque est lié à la localisation, à l'extension tumorale, à l'atteinte ganglionnaire, à l'histoire naturelle des cancers et au stade de la maladie. Des propositions de sélection de volumes ganglionnaires à traiter pour les principales sous-localisations selon les différentes recommandations sont résumées dans le Tableau 2. Elles doivent être adaptées au cas par cas [28,31,35,46].

1.5.2.3.2. Extension péri-tumorale. Pour la tumeur, il s'agit d'une région péri-tumorale qui varie en fonction des barrières anatomiques, des zones de diffusions préférentielles, des espaces et des compartiments anatomiques. Schématiquement, elle correspond à la structure atteinte par le volume tumoral macroscopique avec un espace ou compartiment ou structure de contiguïté supplémentaire. En situation postopératoire, elle comprend également le lit opératoire large et en cas de lambeau, celui-ci doit être délinéé dans la région anatomique tumorale à risque. La délinéation et les indications de ces volumes péri-tumorales et le repérage des structures sur coupes scanographiques ont déjà été décrits [25,29,34]. Ces volumes sont résumés dans le Tableau 3 qu'il faut compléter avec les données de Lapeyre et al. publiées en 2005 [9].

1.5.2.4. Volume cible anatomoclinique infraclinique à risque intermédiaire. L'individualisation du volume cible anatomoclinique à

Tableau 2

Propositions schématiques pour la sélection des niveaux ganglionnaires pour les cancers de la cavité buccale [35].

Localisation	N0 ^a		N1-N2-N3	
	Homolatéral	Controlatéral	Homolatéral	Controlatéral ^b
Langue mobile	I–II–III–IVa	I–II–III–IVa	I–II–III–IVa–Vab	I–II–III–IVa–Vab
Plancher buccal ^b	I–II–III	I–II–III	I–II–III–IVa–Vab	I–II–III–IVa–Vab
Gencive inférieure ^{b, c} Lèvre inférieure ^c	I–II–III–IX	I–II–III	I–II–III–IVa–Vab–IX	I–II–III–IVa–Vab
Face interne de joue ^b				
Gencive supérieure ^b	Ib–II–III–IX	Ib–II–III	I–II–III–IVa–Vab–IX	I–II–III–IVa–Vab
Palais dur ^{b, d}	Ib–II–III	Ib–II–III	I–II–III–IVa–Vab	I–II–III–IVa–Vab
Toutes localisations	Si adénopathie au niveau II : niveaux Ib, III, IVa et Vab Si volumineuse adénopathie au niveau II : niveau VIIIb Si adénopathie au niveau III : niveaux IIab, IVa et Vab Si adénopathie au niveau IVa : niveaux III, Vabc et IVb Si adénopathie au niveau Vab : niveaux IVb et Vc			

^a Les niveaux IIb et Vab peuvent être surveillés en absence d'adénopathie du même côté.^b Traitement unilatéral à discuter si la tumeur est latéralisée.^c Le niveau VIa est à discuter pour les volumineuses tumeurs, et le niveau IX peut être traité que dans sa partie inférieure.^d Le niveau VIIa est à discuter.

risque intermédiaire est controversée. Ce volume est inclus dans le volume cible anatomoclinique à faible risque. Quand il est délimité de façon indépendante, la dose à délivrer dans le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire varie entre 59,4 Gy en 33 fractions, 60 Gy en 30 fractions et 63 Gy en 35 fractions. Le concept de volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire repose sur la notion de « marge de sécurité » autour du volume cible anatomoclinique à haut risque au sein duquel il existe un risque de diffusion de la maladie infraclinique en quantité plus importante. Les arguments pour délivrer une dose plus grande dans ce volume sont : le gradient de dose très rapide autour du volume cible anatomoclinique à haut risque en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (environ 20 Gy/cm), les incertitudes de délimitation liées aux variations entre les observateurs, la relation entre la qualité de la radiothérapie (comprenant la délimitation) et la survie, et enfin la dose par fraction dans la région péri-tumorale de proximité de 1,6 Gy/fraction si ce volume est traité avec la dose du volume cible anatomoclinique à faible risque. L'indication de ce volume doit être contrebalancée également en fonction du volume de tissus sain à dose élevée et de la dose aux organes à risque (OAR) de voisinage.

1.5.2.4.1. Extension péri-tumorale. Ce volume correspond à une marge autour de la tumeur primitive ou de son lit opératoire. Elle est d'environ 0 à 10 mm supplémentaires par rapport au volume cible anatomoclinique à haut risque. Cependant dans les organes sans réelles barrières (langue, muscles, espaces graisseux, forams, etc.), une marge au-delà du volume cible anatomoclinique à haut risque de 20 à 30 mm, voire plus, peut être ajoutée. L'indication

Tableau 3

Volume cible anatomoclinique péri-tumoral à faible risque des cancers de la cavité buccale (approche schématique). Ces données doivent être complétées avec celles de Lapeyre et al. publiées en 2005 [25,34].

Localisation	Volume à traiter
Plancher buccal	Muscles génioglosses et géniopharyngiens bilatéraux, glandes salivaires sublinguales et submandibulaires homolatérales (bilatérales si tumeur médiane), rebord alvéolaire et mandibule, muscles de la racine de la langue
Langue mobile	Muscles in- et extrinsèques de la langue, base de langue et plancher, sillon amygdalo-glosse et pilier antérieur
Face interne de joue	Crânialement : sillon gingivofacial et fosse infratemporale Caudalement : sillon gingivofacial et glande submandibulaire En avant : en arrière de la commissure En arrière : trigone rétromolaire

de structures à délimiter répond aux mêmes règles que celles du volume à faible risque [25].

1.5.2.4.2. Extension périganglionnaire. Pour les adénopathies, il s'agit du niveau ganglionnaire infraclinique à proximité de l'adénopathie. Ce volume cible anatomoclinique intermédiaire ganglionnaire comporte le niveau ganglionnaire de l'adénopathie atteinte en ajoutant le sous-niveau contigu ou le niveau contigu sur 10 à 30 mm environ [35].

1.5.3. Définition des volumes cibles prévisionnels

Il s'agit du volume sur lequel la dose doit être prescrite. Il prend en compte les incertitudes de position et de repérage, les mouvements du patient (erreur systématique $[\Sigma]$ et erreur aléatoire $[\sigma]$) et les mouvements de l'organe. Il est obtenu en ajoutant une marge d'expansion géométrique autour du volume cible anatomoclinique. Le mode de calcul des marges à appliquer au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel (PTV) correspond à une probabilité de présence du volume cible anatomoclinique dans l'isodose 95 % (marge = $2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$ ou $= 2 \Sigma + 0,7 \sigma$). Cette marge est de l'ordre de 4 à 5 mm. Cette marge peut être réduite vers la peau. Une autre approche est d'exclure du volume cible prévisionnel la délimitation externe avec une marge de 1 à 3 mm [25,47–49].

1.5.4. Définition des organes à risque

1.5.4.1. Types d'organes à risque. Classiquement deux types d'organes à risque sont à distinguer. Les premiers, appelés « organes en série », ne tolèrent pas de dépassement de dose, même dans un petit volume (le canal médullaire ou moelle, le tronc, les voies optiques, le plexus brachial). On applique des règles de dépassement impliquant la dose à 2 % reflétant une dose maximale (D_2 %). Les seconds, appelés « organes en parallèle », sont sensibles au volume d'organe irradié. Pour ces derniers, ce sont les histogrammes dose-volume (HDV) et la dose moyenne qui sont discriminants (organes en parallèle de petit volume : les rétines, les chambres antérieures et les cristallins, l'hypophyse, les cochlées, les articulations temporomandibulaires ; organes en parallèle plus volumineux : les parotides, les glandes sous-maxillaires, le larynx, la thyroïde, les muscles constricteurs du pharynx, l'œsophage cervical et la bouche œsophagienne, la base de langue et la fosse postérieure). Des référentiels de délimitation sont disponibles dans la littérature [50–52].

1.5.4.2. Volume cible prévisionnel des organes à risque. Pour les organes à risque en série ou en parallèle de petit volume,

Tableau 4

Exemple de contraintes doses aux organes à risque pour les cancers de la cavité buccale.

Volumes organes à risque	Objectifs dosimétriques (dose à respecter prioritairement)
Volume prévisionnel des organes à risque canal médullaire	$D_2 \% \leq (45 \text{ Gy})$ 48 Gy. $D_{\max} < 50 \text{ Gy}$
Volume prévisionnel des organes à risque tronc cérébral	$D_2 \% \leq (50 \text{ Gy})$ 54 Gy. $D_{\max} < 55 \text{ Gy}$
Volume prévisionnel des organes à risque cochlée	$D_{\text{moyenne}} < (30 \text{ Gy})$ 45 Gy. $D_{\max} < 40 \text{ Gy}$ (le plus bas possible)
Volume prévisionnel des organes à risque articulation temporo-maxillaire	$D_2 \% \leq (50 \text{ Gy})$. $D_{\max} < 65-70 \text{ Gy}$
Parotide	$D_{\text{moyenne}} \leq (26 \text{ Gy}) < 30-33 \text{ Gy}$
Sous-maxillaire (si hors volume cible prévisionnel)	$D_{\text{moyenne}} \leq (35 \text{ Gy})$ 39 Gy (si hors volume cible prévisionnel)
Volume prévisionnel des organes à risque plexus brachial	$D_2 \% \leq (50 \text{ Gy})$ 55 Gy. $D_{\max} < 60 \text{ Gy}$
Thyroïde (si hors volume cible prévisionnel)	$D_{\text{moyenne}} \text{ et } D_{50 \%} < 50 \text{ Gy}$
Larynx sain	$D_2 \% \leq 45 \text{ Gy}$. $D_{\text{moyenne}} \leq (40 \text{ Gy})$. $V_{50 \text{ Gy}} \leq 27 \%$
Muscles constricteurs	$D_{\text{moyenne}} \leq 40 \text{ Gy} (\leq 50 \text{ Gy})$
Bouche œsophage	$D_{\text{moyenne}} \leq 45 \text{ Gy} (\leq 50 \text{ Gy})$
Fosse postérieure (cervelet)	$D_{\text{moyenne}} (\leq 15 \text{ Gy}) \leq 20 \text{ Gy}$
Base de langue (si hors volume cible prévisionnel)	$D_{\text{moyenne}} \leq 15 \text{ Gy} (\leq 30 \text{ Gy})-40 \text{ Gy}$

D_{\max} : dose maximale ; D_{moyenne} : dose moyenne ; $D_2 \%$: dose dans 2 % du volume ; $V_{50 \text{ Gy}}$: volume recevant 50 Gy.

situés près des courbes de distribution de haute dose, on doit tenir compte de l'erreur aléatoire car leurs variations de positionnement balayent les courbes de haute dose à l'intérieur des organes à risque. En revanche pour les organes à risque en parallèle de plus grand volume, seules les erreurs systématiques ont un réel impact. De façon simplifiée pour un organe en série ou un organe en parallèle de petit volume, le volume prévisionnel des organes à risque (PRV) est obtenu en ajoutant une marge égale à $1,3 \Sigma + 0,5 \sigma$. Pour les organes en parallèle de grand volume, cette marge est égale à $1,3 \Sigma$. Pour ces organes parallèles de grand volume, on peut également discuter de ne pas ajouter de marges (exemple des glandes parotides). Cette marge est de l'ordre de 2 à 3 mm. Pour le canal médullaire, compte tenu des variations de position plus grandes surtout dans la partie inférieure et des variations de volumes au cours du temps, une marge plus importante, identique à celle du volume cible prévisionnel, peut être appliquée (4 à 5 mm) [25,49,53].

1.6. Technique d'irradiation

1.6.1. Description de la technique de référence avec modulation d'intensité (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité nécessite un accélérateur avec collimateur multilames équipé d'un système d'imagerie embarquée. La technique peut utiliser des faisceaux fixes ou une arthrothérapie. Il existe également des accélérateurs dédiés comme les appareils de type « Tomotherapy® (Accuray) » qui permettent également la réalisation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Une préparation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité impose l'utilisation de logiciels spécifiques de planification de traitement (ou *treatment planning system* [TPS]) et des moyens spécifiques de contrôle de la dose délivrée au patient avant les séances par des fantômes dédiés.

1.6.1.1. Objectifs et contraintes de doses. Les objectifs dosimétriques résultent d'un compromis entre la dose à délivrer aux différents volumes cibles prévisionnels et la dose aux organes à risque [49].

Les objectifs dosimétriques pour les volumes cibles prévisionnels sont les suivants : quatre-vingt-quinze pour cent des volumes cibles prévisionnels doivent recevoir une dose $\geq 95 \%$ de la dose prescrite tout en gardant un volume recevant 107 % ($V_{107 \%}$) le plus faible possible ($\leq 2 \%$).

Des indices de conformité (IC) et d'homogénéité (IH) sont nécessaires :

- indice de conformité = volume traité (volume recevant 95 %)/volume cible prévisionnel ;
- indice de conformité van't Riet = (volume de volume cible prévisionnel recevant 95 % de la dose prescrite) / (volume cible prévisionnel \times volume traité [volume recevant 95 %]) ;
- indice d'homogénéité = $(D_2 \% - D_{98 \%}) / D_{50 \%}$ (volume recevant 50 % de la dose prescrite).

Les objectifs dosimétriques pour les organes à risque sont les suivants :

- organes en série : $D_2 \%$ reflétant une dose maximale ;
- organes en parallèle : dose moyenne (D_{moyenne}) et volume d'organe irradié à une certaine dose déterminés par les histogrammes dose-volume.

Plusieurs publications sont disponibles sur les doses à respecter pour les différents organes à risque [51,54–61]. Une proposition de contraintes de doses aux différents organes à risque est résumée dans le **Tableau 4**.

1.6.2. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

Classiquement, lors d'une radiothérapie conformationnelle, la dose est délivrée en deux étapes, c'est-à-dire 50 Gy en 25 fractions dans la maladie macroscopique, la maladie péritumorale microscopique et les aires ganglionnaires N0 à risque, puis un complément de 20 Gy en dix fractions dans les lésions macroscopiques tumorales et ganglionnaires (dose totale de 70 Gy). En situation postopératoire, ce complément est de 16 Gy en huit fractions dans les lésions microscopiques à risque (marge atteinte ou adénopathie en rupture capsulaire).

Depuis 2007, plusieurs études randomisées de phase III et une méta-analyse les rassemblant ont comparé la radiothérapie classique bidimensionnelle (RT2D) ou conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est devenue la méthode standard et la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ne devrait plus être utilisée [4]. Cependant dans certaines situations particulières (urgence douloureuse, technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité non disponible pour diverses raisons et patient ne pouvant être transféré dans un autre établissement, etc.), la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle peut être justifiée [6].

1.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Des systèmes d'imagerie embarqués en deux et trois dimensions permettant une radiothérapie guidée par l'image sont utilisés. Le contrôle de basse énergie (kV–kV) orthogonal quotidien est le standard, avec décalage de l'isocentre selon la moyenne des mesures les trois premiers jours. Les contrôles suivants permettent de vérifier si le patient reste dans les tolérances requises. L'imagerie tridimensionnelle est la seconde possibilité (tomographie conique [CBCT]). Des règles strictes de recalage doivent être définies.

1.8. Principaux points à retenir pour la radiothérapie externe

La technique d'irradiation de référence des cancers de la cavité buccale est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Elle est indiquée pour les petites tumeurs en situation postopératoire en cas de facteur de risque (emboles lymphatiques, infiltration périnerveuse, atteinte ganglionnaire, marge à risque). Pour les tumeurs localement évoluées, elle est toujours indiquée. Pour les tumeurs inopérables ou opérées avec facteurs de risque, elle est associée à une chimiothérapie. La remise en état dentaire doit être faite auparavant, avec mise en place d'une prophylaxie fluorée dentaire chez les patients non édentés. Un bilan nutritionnel est systématique et la mise en place d'une alimentation entérale préventive doit se discuter en cas de chimioradiothérapie concomitante. L'acquisition des images sur une scanographie avec injection se fait en décubitus avec une contention à cinq points d'attache. Les coupes sont d'épaisseur de moins de 3 mm. Les différents volumes sont déclinés dans l'ordre : volume tumoral macroscopique, volume cible anatomoclinique, volume cible prévisionnel, organes à risque et volume prévisionnel des organes à risques. La sélection des volumes à traiter répond à des référentiels. Pour permettre une meilleure délimitation, le médecin doit faire un examen ORL, disposer de toute l'imagerie nécessaire (scanographie, IRM, TEP-scanographie) et analyser les comptes rendus opératoires et anatomopathologiques. La technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec *boost* intégré est la plus utilisée. Les objectifs dosimétriques doivent respecter les recommandations du rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Le contrôle de position quotidien est systématique.

2. Curiethérapie des cancers de la cavité buccale

La curiethérapie a une place limitée dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures mais fait partie des thérapeutiques standard des tumeurs localisées de la cavité buccale [62]. C'est la technique la plus conformationnelle permettant d'obtenir le meilleur ratio thérapeutique. La dose aux organes à risque est réduite [63].

Depuis la disparition des fils d'iridium 192, la technique de référence est une curiethérapie interstitielle de débit pulsé (*pulsed dose rate* [PDR]) utilisant une source d'iridium 192. Elle donne des résultats similaires à la technique de bas débit de dose [64–67]. La curiethérapie de haut débit de dose (*high dose rate* [HDR]) est une option. Les membres du Groupe européen de curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Gec-ESTRO) ont formulés en 2009 des recommandations sur la curiethérapie des voies aérodigestives supérieures [68]. Les règles d'implantation prévisionnelles respectent le système de Paris permettant une distribution de dose homogène [63,69], l'optimisation

dosimétrique permettant de compenser les imperfections de l'implantation.

2.1. Indications de la curiethérapie

La curiethérapie concerne les tumeurs accessibles et de taille réduite en raison des risques de complication liés au nombre de cathéters (trois boucles ou six lignes) et au volume traité (supérieur à 30 cm³). Le choix du traitement entre curiethérapie, radiothérapie externe et chirurgie se fait en fonction de la localisation, de l'âge, de la compliance du patient, de ses maladies associées, de l'expertise des équipes, de la disponibilité des techniques dans les institutions, des effets secondaires, des séquelles attendues et des antécédents d'irradiation [63,68].

Les principales indications se résument en trois grandes catégories [63]. La première concerne les tumeurs limitées primitives en territoire non irradié (tumeurs de stades T1–T2 et T3 superficielles de moins de 5 cm) localisées au plancher buccal, à la langue mobile, à la lèvre ou à la face interne de joue. Pour les tumeurs de la cavité buccale de stade N0 de plus de 1 cm, un curage cervical de principe à six semaines doit être discuté après une curiethérapie exclusive. En cas de tumeur à risque d'atteinte ganglionnaire infraclinique significative, une radiothérapie externe des aires ganglionnaires et de la tumeur est effectuée auparavant, la curiethérapie réalisant le complément sur la tumeur. Dans ce cas, la curiethérapie est débutée deux semaines après la radiothérapie pour limiter l'étalement. La deuxième catégorie correspond aux situations postopératoires à risque (tranches de section atteintes ou proches de tumeur localisée). Dans ces cas, en fonction du risque ganglionnaire, une radiothérapie externe peut être nécessaire dans un premier temps (ganglions atteints, emboles lymphatiques, infiltration périnerveuse, T3). Pour les plus volumineuses tumeurs avec des tranches de section atteintes ou celles avec ganglions envahis et rupture capsulaire, la chimioradiothérapie postopératoire avec trois cures de cisplatine est la référence [14,15]. La troisième catégorie est une indication de recours qui concerne les récurrences en territoire irradié pour lesquelles la chirurgie serait non retenue ou effectuée mais avec des risques de résidu R0 proche ou R1.

Les contre-indications à une curiethérapie sont l'atteinte de la gencive ou du trigone rétromolaire, une distance inférieure à 5 mm de la gencive et l'infiltration de la commissure intermaxillaire [63]. Dans toutes les situations, l'association d'une curiethérapie à une chimiothérapie concomitante n'est pas recommandée en dehors d'essai [68].

2.2. Examens nécessaires à la préparation de la curiethérapie

Les examens pour poser l'indication de curiethérapie sont identiques de ceux nécessaires pour une radiothérapie. Avant toute curiethérapie pour un cancer de la cavité buccale, une remise en état dentaire doit être effectuée. La confection d'une protection plombée de la mandibule doit être réalisée. Il s'agit d'une gouttière en résine moulée sur empreinte dentaire du patient comportant 2 mm de plomb réduisant de 50 % la dose transmise à la mandibule. Une gouttière radiotransparente en résine identique est utilisée pour la dosimétrie [63,68].

2.3. Technique de curiethérapie

2.3.1. Implantation

L'implantation d'aiguilles faite sous anesthésie générale permet la mise en place de tubes plastiques au sein même du volume tumoral à traiter (tumeur avec une marge de 2 à 5 mm ou zone à risque postopératoire). Pour les cancers de la lèvre, l'utilisation

Tableau 5

Proposition de doses pour la curiethérapie exclusive et postopératoire des cancers de la cavité buccale [63].

	Non opéré		Opéré		
	Tumeur	Réirradiation	R0 faible	R1	Réirradiation R0 faible–R1
<i>PDR</i>					
0,5–0,6 Gy/h					
Exclusive	65–70 Gy	60 Gy	50–55 Gy	60–65 Gy	60 Gy
Après radiothérapie (dose de radiothérapie)	35–40 Gy (40 Gy)	–	10–15 Gy (50 Gy)	15–20 Gy (50 Gy)	–
<i>HDR</i>					
2 fractions par jour					
Exclusive	45–55 Gy	30–34–40 Gy	32–36 Gy	36–40 Gy	30–34 Gy
	4,5–5,5 Gy/fraction	3–3,4–4 Gy/fraction	4 Gy/fraction	4 Gy/fraction	3–3,4 Gy/fraction
Après radiothérapie	18–21 Gy	15–20 Gy	16–20 Gy	20–24 Gy	15 Gy
(dose de radiothérapie)	3 Gy/fraction (40–50 Gy)	3–4 Gy/fraction (40–45 Gy)	4 Gy/fraction (45 Gy)	4 Gy/fraction (45 Gy)	3 Gy/fraction (40 Gy)

PDR : débit de dose pulsé ; HDR : haut débit de dose.

d'aiguilles sans tubes plastiques est possible. La position régulière des tubes ou aiguilles distants de 1,2 à 1,4 cm doit respecter les règles d'implantation du système de Paris. Pour compenser le manque de dose sur le sommet des cathéters en absence de boucle, le rapprochement des sommets et l'optimisation manuelle permettent de compenser la rentrée d'isodose. Dans un second temps, les tubes sont connectés à un projecteur de source. Pour minimiser le risque de radionécrose de la mandibule, la protection plombée est mise en place pendant le traitement. Pour les indications postopératoires, les tubes sont mis de part et d'autre de la cicatrice. Parfois, des techniques en pont au-dessus de la mandibule sont nécessaires pour traiter des zones à risque proches de la mandibule [63,68].

2.3.2. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

Pour permettre la dosimétrie après l'implantation, une scanographie sans injection avec des coupes jointives fines (1,25 mm par exemple) et mise en place de la protection de mandibule radiotransparente est réalisée. Cette scanographie est effectuée en décubitus dorsal sans système de contention. Des sources fictives sont placées dans les tubes sous forme de fils métalliques gradués tous les 10 mm [63].

2.3.3. Délimitation des volumes d'intérêt

2.3.3.1. Définition des volumes cibles. Le volume cible macroscopique correspond à la tumeur repérée cliniquement et par tous les moyens d'imagerie. La délimitation du volume cible anatomoclinique correspond au volume cible macroscopique avec une marge de 5 mm en général. Le volume cible macroscopique étant parfois impossible à déterminer sur la scanographie (artéfacts, hémorragie, œdème), le volume cible anatomoclinique peut être délimité directement, aidé par la position des cathéters. Le volume cible prévisionnel correspond au volume cible anatomoclinique sans marge [63,68].

2.3.3.2. Définition des organes à risque. Les principaux organes à risque délimités sont : la moelle épinière, le tronc, les glandes parotides et la mandibule. Cette dernière peut être séparée en quatre parties : les parties horizontales et verticales, elles-mêmes séparées en homolatérales et controlatérales. Il n'y a pas de volume prévisionnel des organes à risque.

2.3.4. Dosimétrie

Les sources fictives sont repérées et la longueur d'activation des sources dans chaque cathéter est définie. Il est défini sur le plan central l'isodose 100 % (dose de base) selon les règles du

système de Paris, puis l'isodose 85 %, sur laquelle la prescription pourra être réalisée après vérification de la bonne couverture du volume cible sur la scanographie dosimétrique et les histogrammes dose–volume. L'optimisation manuelle des sommets permet d'éviter un sous-dosage muqueux en doublant le temps des quatre dernières positions (soit 1 cm). En cas de surdosage ou de sous-dosage, une optimisation permet d'améliorer les résultats dosimétriques. La dose totale, le débit de dose, le nombre de fractions ou pulses par heure et par jour est prescrit. Pour la technique de débit pulsé, les traitements sur 24 heures sont à privilégier, à raison d'une séance toutes les heures avec un débit idéal de 0,5 Gy/h (ce débit peut varier de 0,3 à 0,7 Gy/h). La modification des traitements pour des raisons logistiques reste controversée. Pour la curiethérapie de haut débit de dose, il est préconisé deux séances par jour, espacées de plus de 6 heures [63,68].

La dosimétrie est réalisée à partir du système de planification des traitements sur imagerie tridimensionnelle. La distribution de dose est analysée coupe par coupe dans les trois plans de l'espace et en trois dimensions au moyen d'histogrammes dose–volume. La répartition de dose dans l'implant au moyen de l'histogramme dose–volume permet d'étudier l'uniformité de dose dans l'implant avant et après optimisation et de vérifier la conformité au système de Paris. Des paramètres et indices valident le traitement (dose prescrite : PD, dose prescrite naturelle : NPD, rapport PD/NPD, position du pic, volume haute dose : HD, volume faible dose : LD). Le rapport de dose doit respecter les recommandations du rapport de l'ICRU 58. Le type d'optimisation doit être précisé ainsi que la description du traitement avec les différents paramètres (dose centrale moyenne [MCD]), la dose minimale au volume cible anatomoclinique, les indices de couverture d'homogénéité et d'uniformité, la dimension des volumes, le volume traité et le volume irradié, les régions de hautes doses et faibles doses et les doses aux organes à risque [63,68,69].

2.3.5. Dose totale et débit de dose

Les doses sont résumées dans le **Tableau 5** selon les situations cliniques et le débit de dose utilisé.

2.4. Contrôles et prise en charge pendant le traitement

Le traitement de curiethérapie de débit pulsé est effectué dans une chambre dédiée répondant aux normes de radioprotection. Pour la curiethérapie de haut débit de dose, le patient est hospitalisé dans un service conventionnel et peut avoir ses séances en ambulatoire effectuées dans une salle de type blockhaus dédié pour ce type de traitement. Le patient est connecté au projecteur

Tableau 6
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers de la cavité buccale.

Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe des cancers de la cavité buccale non opérés</i>				
Volumes				
Volume tumoral macroscopique : volume tumoral déterminé à partir de l'examen clinique et des différents examens paracliniques	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image quotidien	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité non disponible et impossibilité de transférer le patient dans une autre institution	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans les situations curatives avec larges volumes ou volumes locorégionaux	Radiothérapie adaptative
Volume cible anatomoclinique à haut risque tumoral : volume tumoral macroscopique + 3 à 10 mm selon les barrières anatomiques (parfois 0 mm)				
Volume cible anatomoclinique à haut risque ganglionnaire : adénopathie + 5 mm (10 mm si le muscle est à risque)				
Dose au volume cible anatomoclinique à haut risque : 70 Gy en 33–35 fractions (option : 66 Gy en 30 fractions sans chimiothérapie pour les stades I–II)				
Volume cible anatomoclinique à faible risque tumoral : volume péritumoral à sélectionner selon la localisation et l'extension				
Volume cible anatomoclinique à faible risque ganglionnaire : niveaux ganglionnaires à sélectionner selon la localisation et l'atteinte cervicale				
Dose au volume cible anatomoclinique à faible risque : 54–56 Gy en 33–35 fractions en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec <i>boost</i> intégré simultané (option : 54 Gy en 30 fractions pour les cancers de stade I–II sans chimiothérapie) ou 50 Gy en 25 fractions en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité séquentielle				
Option				
Volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire tumoral (inclus dans le volume cible anatomoclinique à faible risque) : marge autour de la tumeur primitive comprise (0 à 10 mm, parfois jusqu'à 30 mm)				
Volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire ganglionnaire (inclus dans le volume cible anatomoclinique à faible risque) : niveau ganglionnaire de l'adénopathie atteinte en ajoutant le sous-niveau contigu ou le niveau contigu sur 10 à 30 mm environ				
Dose au volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire : 59,4–63 Gy en 33–35 fractions (uniquement en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec <i>boost</i> intégré simultané)				
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers de la cavité buccale</i>				
Volumes				
Volume cible anatomoclinique à haut risque tumoral (R1 ou < 5 mm) : lit tumoral initial + 5 à 10 mm selon les barrières anatomiques (parfois 0 mm)	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image quotidien	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en cas de RCMI non disponible et impossibilité de transférer le patient dans une autre institution	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans les situations curatives avec larges volumes ou volumes locorégionaux	
Volume cible anatomoclinique à haut risque ganglionnaire (rupture capsulaire) : lit opératoire de l'adénopathie + 10 mm + le muscle en regard s'il est envahi				
Dose au volume cible anatomoclinique à haut risque : 66 Gy en 33 fractions				
Volume cible anatomoclinique à faible risque et volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire : identique aux tumeurs en place (option en absence de volume cible anatomoclinique à haut risque (R0 et/ou adénopathies sans rupture capsulaire) : 60 Gy en 30 fractions en postopératoire sur un volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire et 54 Gy en 30 fractions sur le volume cible anatomoclinique à faible risque)				
<i>Curiethérapie des cancers de la cavité buccale non opérés</i>				
Volumes				
Volume cible anatomoclinique : volume tumoral macroscopique + 5 mm	Débit pulsé ou haut débit Planification sur scanographie		Débit pulsé ou haut débit Planification sur clichés orthogonaux	
Si le volume tumoral macroscopique n'est pas visible en raison d'artéfacts, d'hémorragie, ou d'œdème, le volume cible anatomoclinique est déterminé par la position des cathéters ou aiguilles				
Doses				
Débit pulsé : 65–70 Gy				
Haut débit : 45–55 Gy en 10 fractions				
<i>Curiethérapie postopératoire des cancers de la cavité buccale</i>				
Volumes				
Volume cible anatomoclinique déterminé par la position des cathéters ou aiguilles	Débit pulsé ou haut débit Planification sur scanographie	–	Débit pulsé ou haut débit Planification sur clichés orthogonaux	
Doses				
Débit pulsé : 50–65 Gy				
Haut débit : 32–40 Gy en 8–10 fractions				

de source pour chaque séance de curiethérapie. La position des cathéters est vérifiée ainsi que le port de la protection plombée (pendant la séance). Des antalgiques et antibiotiques peuvent être prescrits. Des bains de bouche réguliers sont faits. L'alimentation est assurée par une sonde nasogastrique pendant toute la durée du traitement. Une fois le traitement terminé, le retrait des tubes se fait au bloc opératoire par le curiethérapeute, généralement sans anesthésie ou sous anesthésie générale de courte durée. Le risque hémorragique faible doit être anticipé et en cas de surveillance une compression digitale prolongée (5 minutes) est suffisante. Les réactions de mucite surviennent en général 8 à 10 jours après la fin de l'irradiation et sont traitées par des soins locaux et des antalgiques systématiques. Un régime sans irritant muqueux est préconisé.

La surveillance post-thérapeutique se fait vers le deuxième mois puis tous les trois mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement. Le curiethérapeute voit le patient au moins une fois par an pendant 5 ans. Les nécroses osseuses ou muqueuses sont rares et font suite le plus souvent à un traumatisme local. Le traitement comporte des soins locaux, des anti-inflammatoires, des antibiotiques. Parfois une alimentation entérale est nécessaire pour obtenir la cicatrisation. L'oxygénothérapie hyperbare peut être proposée. La chirurgie d'exérèse des tissus nécrosés reste exceptionnelle [63,68]. La synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers de la cavité buccale est présentée dans le [Tableau 6](#).

2.5. Principaux points à retenir pour la curiethérapie

La curiethérapie est une méthode d'irradiation conformationnelle très localisée traitant uniquement la tumeur ou le lit opératoire en cas de marge proche. La curiethérapie concerne les tumeurs accessibles et de taille réduite de stades T1–T2 (lèvre, langue mobile, plancher buccal, face interne de joue). Dans les tumeurs de stades T1–T2–N0, elle est exclusive ou après chirurgie en cas de marge proche. Dans les tumeurs de stades T3–N0 ou T1–T2 avec atteinte ganglionnaire sans rupture capsulaire, elle est associée à une radiothérapie. La technique de référence est la curiethérapie de débit de dose pulsé. La curiethérapie de haut débit de dose est une option. L'écart entre les sources est de 1,2 à 1,4 cm. Pendant le traitement, le port d'une protection plombée de mandibule est obligatoire et l'alimentation est assurée par une sonde nasogastrique. La dose et le débit de dose varient selon la technique et la situation (tumeur en place, situation postopératoire, réirradiation). L'implantation se fait le plus souvent sous anesthésie générale (excepté pour les cancers de la lèvre inférieure).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol* 2012;103:57–62.
- [2] Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012;104:343–8.
- [3] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127–36.
- [4] Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014;110:9–15.
- [5] Lapiere A, Martin F, Lapeyre M. Radiothérapie avec modulation d'intensité et radiothérapie stéréotaxique des tumeurs ORL : médecine fondée sur les preuves. *Cancer Radiother* 2014;18:468–72.
- [6] Lapeyre M, Biau J, Miroir J, Servagi-Vernat S, Giraud P. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aéro-digestives supérieures : enjeux éthiques et méthodologiques. *Cancer Radiother* 2014;18:365–8.
- [7] Peters LJ, O'Sullivan B, Giral J, Fitzgerald TJ, Trotti A, Bernier J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol* 2010;28:2996–3001.
- [8] Daly ME, Le QT, Kozak MM, Maxim PG, Murphy JD, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure and predictors of local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1412–22.
- [9] Yao M, Chang K, Funk GF, Lu H, Tan H, Wacha J, et al. The failure patterns of oral cavity squamous cell carcinoma after intensity-modulated radiotherapy – the university of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1332–41.
- [10] Gomez DR, Zhong JE, Gomez J, Chan K, Wu AJ, Wolden SL, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1096–103.
- [11] Chen PY, Chen HH, Hsiao JR, Yang MW, Hsueh WT, Tasi ST, et al. Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2012;48:747–52.
- [12] Chan AK, Huang SH, Le LW, Yu E, Dawson LA, Kim JJ, et al. Postoperative intensity-modulated radiotherapy following surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure. *Oral Oncol* 2013;49:255–60.
- [13] Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, et al. Outcomes and xerostomia after postoperative radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2014;36:1467–73.
- [14] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843–50.
- [15] Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198–205.
- [16] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011;100:33–40.
- [17] Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
- [18] Bonner JA, Harari PM, Giral J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
- [19] Bonner JA, Harari PM, Giral J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21–8.
- [20] Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJ, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854–60.
- [21] Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705–15.
- [22] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gortia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695–704.
- [23] Farsi F, Guichard M, Gourmet R, Kreher P. Standards, Options and Recommendations (SOR) for good practices in dentistry for head and neck cancer patients. *Bull Cancer* 1999;86:640–65.
- [24] De Mones E, Vergez S, Barry B, Righini C, Rolland F, Raoul G, et al. Initial staging for squamous cell carcinoma of the mouth, larynx and pharynx (except nasopharynx). Part 3: general assessment. 2012 SFORL recommendations. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck* 2013;130:165–72.
- [25] Lapeyre M, Loos G, Biau J. Délimitation des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. *Cancer Radiother* 2013;17:493–7.
- [26] Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C, Cachin F. Délimitation des volumes cibles des cancers des voies aéro-digestives supérieures en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2011;15:466–72.
- [27] Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1174–84.

- [28] Chao KSC, Wang TJC, Marinetti T. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. Philadelphia: Lippincott; 2014.
- [29] Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238–49.
- [30] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.
- [31] Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56:135–50.
- [32] Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15–20.
- [33] Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. Cancer de l'hypopharynx et du larynx: proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péritumoraux (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiother* 2010;14:S43–51.
- [34] Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun RJ, Dolivet G, et al. Proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péritumoraux dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiother* 2005;9:261–70.
- [35] Lapeyre M, Miroir J, Biau J. Délimitation des adénopathies et aires ganglionnaires pour les cancers de la sphère ORL. *Cancer Radiother* 2014;18:572–6.
- [36] Gilbeau L, Octave-Prignon M, Loncol T, Renard L, Scalliet P, Grégoire V. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2001;58:155–62.
- [37] Giraud P, Servagi-Vernat S. Délimitation des adénopathies et aires ganglionnaires pour les cancers de la sphère ORL. *Cancer Radiother* 2013;17:502–7.
- [38] Hansen EK, Roach M. Handbook of evidence-based radiation oncology. New York: Springer; 2010.
- [39] Mack MG, Rieger J, Baghi M, Bisdas S, Vogl TJ. Cervical lymph nodes. *Eur J Radiol* 2008;66:493–500.
- [40] Gardner M, Halimi P, Valinta D, Plantet MM, Alberini JL, Wartski M, et al. Use of single MRI and 18F-FDG PET-CT scans in both diagnosis and radiotherapy treatment planning in patients with head and neck cancer: advantage on target volume and critical organ delineation. *Head Neck* 2009;31:461–7.
- [41] Schinagl DA, Hoffmann AL, Vogel WV, van Dalen JA, Verstappen SM, Oyen WJ, et al. Can FDG-PET assist in radiotherapy target volume definition of metastatic lymph nodes in head-and-neck cancer? *Radiother Oncol* 2009;91:95–100.
- [42] Schinagl DA, Vogel WV, Hoffmann AL, van Dalen JA, Oyen WJ, Kaanders JH. Comparison of five segmentation tools for (18F)-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography-based target volume definition in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1282–9.
- [43] Servagi-Vernat S, Giraud P. Apport de l'imagerie fonctionnelle dans la radiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures : vers l'adaptation à la biologie ? *Cancer Radiother* 2014;18:565–71.
- [44] Salama JK, Haddad RI, Kies MS, Busse PM, Dong L, Brizel DM, et al. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:725–33.
- [45] Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227–36.
- [46] Vorwerk H, Hess CF. Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiat Oncol* 2011;6:97.
- [47] Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121–35.
- [48] Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905–19.
- [49] ICRU. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) Report 83. *J ICRU* 2010;10.
- [50] Christianen ME, Langendijk JA, Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2011;101:394–402.
- [51] Servagi-Vernat S, Ali D, Espinoza S, Houle A, Laccourreye O, Giraud P. Organes à risque en radiothérapie conformationnelle des tumeurs de la tête et du cou : aspect pratique de leur délimitation et des contraintes de dose. *Cancer Radiother* 2013;17:695–704.
- [52] Van de Water TA, Bijl HP, Westerlaan HE, Langendijk JA. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia. *Radiother Oncol* 2009;93:545–52.
- [53] McKenzie A, van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62:299–307.
- [54] Gulliford SL, Miah AB, Brennan S, McQuaid D, Clark CH, Partridge M, et al. Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy: an analysis from the PARSPORT Phase III trial. *Radiother Oncol* 2012;104:205–12.
- [55] Fleury B, Lapeyre M. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'oreille. *Cancer Radiother* 2010;14:284–9.
- [56] Alevronta E, Ahlberg A, Mavroidis P, al-Abany M, Friesland S, Tilikidis A, et al. Dose-response relations for structure in the proximal oesophagus from head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97:54–9.
- [57] Debelleix C, Pointreau Y, Lafond C, Denis F, Calais G, Bourhis JH. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: larynx and pharynx. *Cancer Radiother* 2010;14:301–6.
- [58] Habrand JL, Drouet F. Tolérance à l'irradiation des tissus sains : moelle épinière. *Cancer Radiother* 2010;14:269–76.
- [59] Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362–7.
- [60] Berges O, Belkacémi Y, Giraud P. Dose de tolérance des tissus sains : la thyroïde. *Cancer Radiother* 2010;14:307–11.
- [61] Ortholan C, Bénézy K, Bensadoun RJ. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer Radiother* 2010;14:290–4.
- [62] Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007;85:156–70.
- [63] Lapeyre M, Coche-Dequeant B, Moreira JF, Le Bourhis J, Peiffert D. Curie-thérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer Radiother* 2013;17:130–5.
- [64] Melzner WJ, Lotter M, Sauer R, Strnad V. Quality of interstitial PDR-brachytherapy-implants of head-and-neck-cancers: predictive factors for local control and late toxicity? *Radiother Oncol* 2007;82:167–73.
- [65] Strnad V, Lotter M, Kreppner S, Fietkau R. Interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy for head and neck cancer – Single-institution long-term results of 385 patients. *Brachytherapy* 2013;12:521–7.
- [66] Strnad V, Lotter M, Kreppner S, Fietkau R. Re-irradiation with interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy for unresectable recurrent head and neck carcinoma. *Brachytherapy* 2014;13:187–95.
- [67] Haddad A, Peiffert D, Lapeyre M, Harter V, Buchheit I, Graff P. A case-control study of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx treated with pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2014;13:597–602.
- [68] Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, Kovacs G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91:150–6.
- [69] Gerbaulet A, Potter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E. The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy. Leuven: ACCO; 2002.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad: chapitre 16

Radiothérapie des cancers de l'hypopharynx



Radiotherapy of hypopharynx cancers

Y. Pointreau^{a,*,b}, C. Lafond^a, P. Trémolières^a, F. Legouté^a, S. Servagi-Vernat^c, P. Giraud^{d,e},
P. Maingon^f, G. Calais^b, M. Lapeyre^g

^a Centre Jean-Bernard, clinique Victor-Hugo (Institut interrégional de cancérologie), 9, rue Beauverger, 72000 Le-Mans, France

^b Service de radiothérapie, centre régional universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnelé, 37044 Tours, France

^c Département de radiothérapie, institut Jean-Godinot, 1, rue Koenig, 51056 Reims, France

^d Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^e Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

^f Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

^g Département de radiothérapie, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Tumeurs hypopharyngées
Radiothérapie conformationnelle avec
modulation d'intensité
Indications
Doses
Délinéation

Keywords:

Hypopharynx cancer
Intensity-modulated radiotherapy
Indication
Dose
Delineation

RÉSUMÉ

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est la technique de référence dans le traitement des cancers de l'hypopharynx. Les tumeurs localisées de stade T1 et T2 peuvent être traitées soit par irradiation externe (exclusive), soit par chirurgie conservatrice. Pour les tumeurs nécessitant une pharyngolaryngectomie totale (de stade T2 ou T3), une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie externe exclusive ou une chimioradiothérapie concomitante exclusive d'emblée peut être proposée. Pour les tumeurs de stade T4, une chirurgie est conseillée. La prise en charge des aires ganglionnaires est le plus souvent fonction du traitement initial de la tumeur primitive. En cas de tumeur en place, les doses seront de 70 Gy, les doses prophylactiques de 50 Gy, en irradiation classique à raison de 2 Gy par fraction ou avec *boost* intégré (70 Gy en fractions de 2 Gy et 56 Gy en fractions de 1,8 Gy ou 70 Gy en fractions de 2,12 Gy). Après chirurgie, l'indication est retenue pour les tumeurs évoluées avec des niveaux de doses fonction des critères anatomopathologiques (66 Gy en cas de résection R1, 50 à 54 Gy en cas de résection complète). La définition des volumes tumoraux et ganglionnaires repose sur des recommandations.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The intensity-modulated radiotherapy is the gold standard in the treatment of hypopharynx cancers. Early T1 and T2 tumours could be treated by exclusive radiotherapy or surgery. For tumours requiring total pharyngolaryngectomy (T2 or T3), induction chemotherapy followed by exclusive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy are possible. For T4 tumours, surgery must be proposed. The treatment of lymph nodes is based on the initial treatment of the primary tumour. In non-surgical procedure, in case of sequential radiotherapy, curative dose is 70 Gy and prophylactic dose is 50 Gy. An integrated simultaneous boost radiotherapy is allowed (70 Gy in 2 Gy per fraction and 56 Gy in 1.8 Gy per fraction or 70 Gy in 2.12 Gy per fraction). Postoperatively, radiotherapy is used for locally advanced cancers with dose levels based on pathologic criteria (66 Gy for R1 resection, 50 to 54 Gy for complete resection). Volume delineation is based on guidelines.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pointr_y@yahoo.fr (Y. Pointreau).

L'hypopharynx est situé latéralement et en arrière du larynx. Il fait partie du pharynx, en faisant suite à l'oropharynx après le bord supérieur de l'épiglotte et se poursuivant par l'œsophage cervical après le bord inférieur du cartilage cricoïde. Il comprend latéralement les sinus piriformes, en arrière les parois latérales et postérieures pharyngées et en avant le rétrocricoïde.

Le choix des traitements dépend des localisations, de la taille et de l'extension tumorale, mais également des maladies associées et des séquelles fonctionnelles potentielles.

1. Radiothérapie des tumeurs en place

1.1. Indications de la radiothérapie

Les tumeurs peu évoluées T1 et T2 peuvent être traitées soit par irradiation externe (exclusive), soit par chirurgie conservatrice avec curage uni- ou bilatéral, suivie d'une radiothérapie externe (parfois avec chimiothérapie concomitante), en fonction des résultats anatomopathologiques.

Pour les tumeurs nécessitant une pharyngolaryngectomie totale, deux stratégies sont possibles : une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie externe exclusive en cas de bonne réponse (schéma de préservation), ou une chimioradiothérapie concomitante exclusive d'emblée. La chirurgie est réservée aux tumeurs non répondeuses et aux récurrences locales.

Pour les tumeurs de stade T4 opérables, il faut proposer préférentiellement une chirurgie radicale suivie d'une radiothérapie externe, le plus souvent sensibilisée par une chimiothérapie concomitante, indiquée en fonction des facteurs de gravité anatomopathologique. Une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie externe exclusive en cas de bonne réponse et une chimioradiothérapie sont des options thérapeutiques réservées aux patients refusant ou ne pouvant pas être traités par chirurgie première.

Pour les tumeurs de stade T4 inopérables, la chimioradiothérapie concomitante est le traitement de choix. La radiothérapie seule est proposée en cas de contre-indication à la chimiothérapie. Une chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie concomitante est une option pour certaines présentations cliniques (lésion du panpharynx, atteinte de stade N3, doute sur dissémination métastatique à distance).

La prise en charge des aires ganglionnaires est le plus souvent fonction du traitement initial de la tumeur primitive. Si la chirurgie tumorale est retenue, un curage (fonctionnel plus ou moins modifié ou radical) est réalisé. Si la radiothérapie est retenue pour le traitement initial de la tumeur primitive, alors l'irradiation des aires ganglionnaires est faite dans le même temps.

Les examens complémentaires préalables à la préparation de la radiothérapie, communs aux tumeurs de la tête et du cou, la technique de référence par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) avec ses variantes, la description des organes à risque, les contrôles de la précision du traitement sont représentés dans un chapitre spécifique des recommandations (chapitre 11).

1.2. Dose totale et fractionnement

En fonction de la technique retenue, plusieurs protocoles sont possibles en sachant que la technique de référence est la RCMI.

En irradiation conformationnelle classique en trois dimensions, le fractionnement standard est de 2 Gy par fraction, permettant de délivrer 50 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique et 70 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique (tumoral et ganglionnaire) à raison de cinq fractions par semaine. Cette technique doit être abandonnée au profit de la RCMI.

En RCMI, le schéma précédemment décrit est faisable (traitement en deux temps consécutifs) mais il est possible de réaliser

l'irradiation en un temps en utilisant la technique du *boost* intégré entre les deux volumes cibles prévisionnels (technique en *simultaneous integrated boost* [SIB]). Ainsi, en 35 fractions, 70 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique sont délivrés à raison de 2 Gy par fraction et 56 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique à raison de 1,6 Gy par séance ; un volume cible prévisionnel à niveau de dose intermédiaire (régions péri-tumorale et péricarotidienne) à 63 Gy, à raison de 1,8 Gy par séance, peut être défini [1].

Enfin, une dose totale de 70 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique en 33 fractions et à raison de 2,12 Gy par fraction peut être prescrite. Il est possible, sans chimiothérapie, de délivrer 75 Gy en 30 fractions de 2,5 Gy [2].

1.3. Délimitation des volumes cibles

Les volumes cibles anatomocliniques (CTVs) sont définis à partir des modalités d'extension des cancers de l'hypopharynx. Il existe plusieurs propositions dans la littérature [3–5]. Les volumes cibles anatomocliniques doivent être adaptés au cas par cas selon le stade et l'extension tumorale macroscopique. Ils comprennent un ensemble de structures ou de compartiments anatomiques de contiguïté supplémentaires par rapport à la tumeur macroscopique permettant de traiter les zones d'infiltrations microscopiques péri-tumorales. Il faut être particulièrement prudent sur le risque d'extension le long des muscles constricteurs longitudinaux et circulaires. En cas de doute sur une extension sous-muqueuse, il est préférable d'agrandir les volumes pour limiter le risque de récurrence. Pour les tumeurs de l'hypopharynx, les infiltrations superficielles sont difficilement visibles en imagerie scanographique et les extensions sous-muqueuses sont fréquentes. Ces tumeurs sont mieux repérées en endoscopie. Contrairement au larynx, l'hypopharynx n'a pas de barrière nette à l'extension des cancers. La séparation entre l'oropharynx et l'hypopharynx n'est que théorique pour les parois pharyngées, et les limites entre les différentes régions sont plus des repères anatomiques que de réelles barrières.

Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

2. Radiothérapie des tumeurs en situation postopératoire

2.1. Indications de la radiothérapie

Une radiothérapie postopératoire du site primitif doit être proposée en cas de risque élevé de récurrence, ce dernier étant essentiellement évalué grâce aux données anatomopathologiques.

Le compte-rendu anatomopathologique définitif doit comporter le diagnostic histologique, la présence d'embolies vasculaires ou périnerveuses, la taille de la tumeur dans les trois dimensions, l'envahissement des structures anatomiques adjacentes, l'association à des lésions de dysplasie de haut grade ou de carcinome in situ, l'efficacité d'un éventuel traitement néoadjuvant ainsi que la qualité de la résection. Cette dernière est jugée insuffisante en cas de carcinome infiltrant à moins de 2 mm ou de dysplasie ou carcinome in situ sur une limite de résection.

L'irradiation postopératoire du site primitif est systématiquement proposée, notamment en cas de tumeur évoluée (dont celles classées pT3 et pT4), de résection incomplète (R1, R2), d'embolies vasculaires ou lymphatiques, et en cas d'infiltration péri-nerveuse. La présence d'un ou de plusieurs de ces facteurs doit faire discuter l'indication d'une chimiothérapie concomitante.

Compte tenu de l'absence de barrière anatomique dans l'hypopharynx et de la grande lymphophilie de cette tumeur, une radiothérapie (éventuellement avec chimiothérapie en cas de

rupture capsulaire) est proposée en situation postopératoire sur les aires ganglionnaires.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines en l'absence de complications postopératoires.

2.2. Dose totale et fractionnement

La RCMi en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard délivre les doses suivantes :

- dans le lit opératoire : 50 à 54 Gy ;
- en cas de résection incomplète de la tumeur primitive (R1) : 66 Gy ;
- en cas de résidu macroscopique (R2) : 70 Gy ;
- un niveau de dose intermédiaire peut être proposé à 59,4 Gy à raison de 1,8 Gy par séance et peut être défini en cas de *boost* intégré.

2.3. Délimitation des volumes cibles

Les volumes cibles anatomocliniques sont définis à partir des modalités d'extension des cancers en place de l'hypopharynx. Les volumes cibles anatomocliniques doivent être adaptés au cas par cas selon le stade et l'extension tumorale macroscopique, basés les données préopératoires (examen clinique, endoscopie et imagerie). Ils comprennent un ensemble de structures ou de compartiments anatomiques de contiguïté supplémentaires par rapport à la tumeur macroscopique initiale permettant de traiter les zones d'infiltrations microscopiques péritumorales. Il faut être particulièrement prudent sur le risque d'extension le long des muscles constricteurs longitudinaux et circulaires. En cas de doute sur une extension sous-muqueuse initiale, il est préférable d'agrandir les volumes pour limiter le risque de récurrence.

Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

3. Radiothérapie des aires ganglionnaires

3.1. Indications de la radiothérapie

Sur le plan locorégional, le compte-rendu anatomopathologique (biopsie ou pièce d'exérèse) doit mentionner le nombre de ganglions métastatiques sur le nombre de ganglions pour chaque groupe et préciser s'il y avait une rupture capsulaire.

Compte tenu de l'absence de barrière anatomique dans l'hypopharynx et de la grande lymphophilie, une radiothérapie (éventuellement avec chimiothérapie en cas de rupture capsulaire ou en situation R1) est proposée en situation postopératoire. L'irradiation postopératoire des aires ganglionnaires doit être systématique, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire,

d'adénopathies multiples ou de plus de 3 cm et en cas de rupture capsulaire et dans certains cas en l'absence de curage.

Compte tenu de l'absence de barrière anatomique dans l'hypopharynx et de la grande lymphophilie de cette localisation tumorale, une radiothérapie (éventuellement avec chimiothérapie en cas de rupture capsulaire) est proposée en situation postopératoire. Toutefois, en l'absence de facteurs histopronostiques péjoratifs et après un curage de qualité, en cas de lésion de stade pT1 ou pT2, une surveillance peut être proposée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

3.2. Dose totale et fractionnement

La RCMi en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard délivre des doses suivantes :

- en cas d'adénopathies résiduelles ou en place : 70 Gy ;
- dans les aires ganglionnaires atteintes avec rupture capsulaire : 66 Gy ;
- dans les aires ganglionnaires opérées sans rupture capsulaire : 50 à 54 Gy ;
- dur les aires ganglionnaires, à visée prophylactique : 50 Gy ;
- un niveau de dose intermédiaire peut être proposé en cas de surimpression intégrée :
 - en cas d'adénopathie en place à 63 Gy à raison de 1,8 Gy par séance,
 - en situation postopératoire à 59,4 Gy à raison de 1,8 Gy par séance.

3.3. Délimitation des volumes cibles

Le volume tumoral macroscopique ganglionnaire est défini d'après les données cliniques et paracliniques du bilan préthérapeutique (examen clinique, panendoscopie, scanographie, tomographie par émission de positons [TEP]-scanographie au fluorodésoxyglucose). Il n'est délimité qu'en cas d'envahissement ganglionnaire en place (GTVN-70 Gy) [3].

La définition des volumes cibles anatomocliniques est plus complexe.

3.3.1. En radiothérapie exclusive

La délimitation des volumes des aires ganglionnaires fait l'objet de plusieurs recommandations [6–12].

Le CTVN-70 Gy consiste à ajouter une marge de 5–10 mm à l'adénopathie envahie ; en cas d'adénopathie de plus de 3 cm et/ou de suspicion de rupture capsulaire, la quasi-totalité de l'aire est à délimiter, avec la totalité du muscle au contact de l'adénopathie. Les aires ganglionnaires sont définies selon la classification de Robbins [13] actualisée notamment en 2014 [14].

Le **Tableau 1** propose un CTV_{N-50Gy} ou CTV_{N-54Gy} en fonction de la localisation de(s) l'adénopathie(s) envahie(s) [14].

Tableau 1

Radiothérapie des cancers de l'hypopharynx : proposition du volume cible anatomoclinique ganglionnaire en cas de tumeur classée N0 ou N1–3.

Localisation	N0		N1–N2–N3	
	Homolatéral	Controlatéral	Homolatéral	Controlatéral
Sinus piriforme	II ^b –III–IVa–VI ^a	II ^b –III–IVa–VI ^a	Ib–II–III–IVab–Va–VIIa–VI ^a	II ^b –III–IVa–VI ^a
Paroi pharyngée postérieure	II ^b –III–IVa–VIIa–VI ^a	II ^b –III–IVa–VIIa–VI ^a	Ib–II–III–IVab–Vab–VIIa–VI ^a	II ^b –III–IVa–VIIa–VI ^a
Toutes localisations			En cas d'adénopathie au niveau II : niveaux Ib, III, IVa et Vab En cas d'adénopathie volumineuse au niveau II : niveau VIIIb En cas d'adénopathie au niveau III : niveaux IIab, IVa et Vab En cas d'adénopathie au niveau IVa : niveaux III, Vabc et IVb En cas d'adénopathie au niveau Vab : niveaux IVb et Vc	

^a Le niveau VIb est à discuter selon l'extension locale (apex du sinus piriforme, œsophage cervical).

^b Le niveau IIb peut être surveillé en absence d'adénopathie du même côté.

3.3.2. En situation postopératoire

En situation postopératoire, le volume tumoral macroscopique n'est plus présent. Dans ce cas, il est délimité éventuellement un CTV_{N-66Gy} (maladie microscopique à haut risque, c'est-à-dire en cas de rupture capsulaire), qui correspond au ganglion initial avec une marge (cela consiste à délinéer la quasi-totalité de l'aire ganglionnaire où se trouvait l'adénopathie en question). Si le muscle en regard de l'adénopathie est envahi ou proche, il faut l'inclure

sur toute la hauteur correspondant au niveau ganglionnaire atteint, puis définir un CTV_{N-50Gy} ou CTV_{N-54Gy} (devant recevoir une dose prophylactique de 50 à 54 Gy selon la technique), qui est fonction de la localisation de(s) l'adénopathie(s) envahie(s) [14] (Tableau 1).

Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

Le Tableau 2 présente la synthèse de ces recommandations.

Tableau 2
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers ORL : hypopharynx.

Indications	Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
Radiothérapie exclusive pour T1/T2 N0	Volumes Sinus piriforme N0 homolatéral : IIb-III-IVa-VIa N0 controlatéral : IIb-III-IVa-VIa Paroi pharyngée postérieure N0 homolatéral : II ^b -III-IVa-VIIa-VI ^a N0 controlatéral : IIb-III-IVa-VIa	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle non modulée	Radiothérapie adaptative
Chimioradiothérapie exclusive	Volumes Sinus piriforme N1-N2-N3 homolatéral : Ib-II-III-IVab-Vab-VIIa-VIa N1-N2-N3 controlatéral : Ib- II-III-IVab-Vab-VIIa-VIa Paroi pharyngée postérieure N1-N2-N3 homolatéral : Ib-II-III-IVab-Vab N1-N2-N3 controlatéral : IIb-III-IVa-VIIa-VI ^a En cas d'adénopathie au niveau II : niveaux Ib, III, IVa et Vab En cas d'adénopathie volumineuse au niveau II : niveau VIIb En cas d'adénopathie au niveau III : niveaux IIab, IVa et Vab En cas d'adénopathie au niveau IVa : niveaux III, Vabc et IVb En cas d'adénopathie au niveau Vab : niveaux IVb et Vc Doses En séquentiel 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique En technique avec <i>simultaneous integrated boost</i> 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique 56 Gy en 35 fractions de 1,6 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique 63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy dans le volume cible prévisionnel risque intermédiaire possible 70 Gy en 33 fractions de 2,12 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique 54 Gy en 33 fractions de 1,64 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique 59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy dans le volume cible prévisionnel risque intermédiaire possible			
Irradiation externe postopératoire des cancers de l'hypopharynx	Volumes $CTV_{T, haut\ risque}$: correspond au lit opératoire avec une marge de 10 mm en cas de berges atteintes ou limites $CTV_{N, haut\ risque}$: correspond à l'aire ganglionnaire où se trouvait l'adénopathie en rupture capsulaire (prendre le muscle si envahi ou proche) $CTV_{T, bas\ risque}$: correspond au risque microscopique en fonction de la sous-localisation $CTV_{N, bas\ risque}$: en fonction de la localisation de(s) adénopathie(s) envahie(s) Volume cible prévisionnel : 5 mm Doses 2 Gy/fraction Si résection complète de la tumeur : 50 à 54 Gy Si résection incomplète de la tumeur : 66 Gy Si résidu macroscopique de la tumeur : 70 Gy Si adénopathie en rupture capsulaire : 66 Gy sur l'aire ganglionnaire Sur les aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy Sur le $PTV_{T, bas\ risque}$: 50 Gy Possibilité de <i>simultaneous integrated boost</i> avec un niveau de dose intermédiaire à 59,4 Gy	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle non modulée	Radiothérapie adaptative

CTV_T : volume cible anatomoclinique tumoral ; CTV_N : volume cible anatomoclinique ganglionnaire

^a Le niveau VIIb est à discuter selon l'extension locale (apex du sinus piriforme, œsophage cervical).

^b Le niveau IIb peut être surveillé en absence d'adénopathie du même côté.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient L. Vielleveigne, J.M. Ardiet, P. Boisselier, M. Alfonsi pour leur relecture.

Références

- [1] Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233:93–100.
- [2] Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, Dalban C, Calais G, Nuyts S, et al. A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol* 2013;106:333–40.
- [3] Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238–49.
- [4] Million RR. Larynx–hypopharynx. In: Cassisi NJ, editor. *Management of head and neck cancer*. 2nd ed. Philadelphia: Lipipincott; 1994. p. 439–507.
- [5] Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. Cancer de l'hypopharynx et du larynx : proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiother* 2010;14:S43–51.
- [6] Grégoire V. Sélection et délimitation des volumes cibles dans la sphère cervico-maxillofaciale : au-delà des concepts de l'ICRU. *Cancer Radiother* 2002;6:29s–31s.
- [7] Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56:135–50.
- [8] Grégoire V, Daisne JF, Bauvois C, Coche E, Duprez T, Hamoir M, et al. Sélection et délimitation des volumes–cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillo-faciale. *Cancer Radiother* 2001;5:614–28.
- [9] Grégoire V, Daisne JF, Geets X, Levendag P. Selection and delineation of target volumes in head and neck tumors: beyond ICRU definition. *Rays* 2003;28:217–24.
- [10] Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15–20.
- [11] Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227–36.
- [12] Lapeyre M, Miroir J, Biau J. Délinéation des adénopathies et aires ganglionnaires pour les cancers de la sphère ORL. *Cancer Radiother* 2014;18:572–6.
- [13] Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:601–5.
- [14] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, LangendijkJA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 17

Radiothérapie des cancers du larynx



Radiotherapy of larynx cancers

Y. Pointreau^{a,*,b}, C. Lafond^a, F. Legouté^a, P. Trémolières^a, S. Servagi-Vernat^c, P. Giraud^{d,e},
P. Maingon^f, G. Calais^b, M. Lapeyre^g

^a Centre Jean-Bernard, clinique Victor-Hugo, 9, rue Beauverger, 72000 Le Mans, France

^b Service de radiothérapie, hôpital Bretonneau, centre régional universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France

^c Département de radiothérapie, institut Jean-Godinot, 1, rue Koenig, 51056 Reims, France

^d Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^e Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris cité, 75015 Paris, France

^f Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

^g Département de radiothérapie, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Tumeurs laryngées
Radiothérapie conformationnelle avec
modulation d'intensité
Indications
Doses
Délinéation

Keywords:

Larynx cancer
Intensity-modulated radiotherapy
Indication
Dose
Delineation

RÉSUMÉ

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est la technique de référence dans le traitement des cancers du larynx (en dehors de ceux de stade T1 du plan glottique). Les tumeurs localisées de stade T1 et T2 peuvent être traitées soit par irradiation externe (exclusive), soit par chirurgie conservatrice. Pour les tumeurs nécessitant une laryngectomie totale (stade T2 ou T3), une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie externe exclusive ou une chimioradiothérapie concomitante exclusive d'emblée peuvent être proposées. Pour les cancers de stade T4, une chirurgie est proposée. La prise en charge des aires ganglionnaires sera le plus souvent fonction du traitement initial de la tumeur primitive. En cas de tumeur en place, les doses à visée curative sont de 70 Gy et les doses prophylactiques de 50 Gy, en irradiation classique avec 2 Gy par fraction ou avec *boost* intégré (70 Gy par fractions de 2 Gy et 56 Gy par fractions de 1,8 Gy ou 70 Gy par fractions de 2,12 Gy). Après chirurgie, l'indication est retenue pour les cancers évolués, avec des niveaux de doses selon des critères anatomopathologiques (66 Gy en cas de résection R1, 50 à 54 Gy en cas de résection complète). La définition des volumes tumoraux et ganglionnaires repose sur des recommandations.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Intensity-modulated radiotherapy is the gold standard in the treatment of larynx cancers (except T1 glottic tumour). Early T1 and T2 tumours may be treated by exclusive radiation or surgery. For tumours requiring total laryngectomy (T2 or T3), induction chemotherapy followed by exclusive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy is possible. For T4 tumour, surgery must be proposed. The treatment of lymph nodes is based on the initial treatment of the primary tumour. In non-surgical procedure, in case of sequential radiotherapy, the curative dose is 70 Gy and the prophylactic dose is 50 Gy. An integrated simultaneous boost radiotherapy is allowed (70 Gy in 2 Gy per fraction and 56 Gy in 1.8 Gy per fraction or 70 Gy in 2.12 Gy per fraction). Postoperatively, radiotherapy is used in locally advanced cancer with dose levels based on pathologic criteria (66 Gy for R1 resection, 50 to 54 Gy for complete resection). Volume delineation was based on guidelines.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pointre.y@yahoo.fr (Y. Pointreau).

Le larynx est le siège de fonctions ventilatoires et phonatoires essentielles. Il fait suite à l'oropharynx, carrefour séparant les axes aérien et digestif. Sa structure ostéocartilagineuse comprend les cartilages épiglottique, thyroïde, cricoïde et aryénoïde. Il est situé en avant de l'hypopharynx et en dessous de l'oropharynx et de l'os hyoïde. Il est formé de trois étages (sus-glottique, glottique et sous-glottique).

Le choix des traitements dépend des localisations, de la taille et de l'extension tumorale, mais également des maladies associées et des séquelles fonctionnelles potentielles.

1. Radiothérapie des tumeurs en place

1.1. Indications de la radiothérapie

Les tumeurs localisées (de stade T1 et T2) peuvent être traitées soit par irradiation externe (exclusive), soit par chirurgie conservatrice (avec curage uni- ou bilatéral) suivie d'une radiothérapie externe (parfois avec chimiothérapie concomitante), en fonction des résultats anatomopathologiques finaux.

Pour les tumeurs nécessitant une laryngectomie totale, deux stratégies sont possibles : une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie externe exclusive en cas de bonne réponse (schéma de préservation) et une chimioradiothérapie concomitante exclusive d'emblée. La chirurgie est réservée aux tumeurs non répondeuses et aux récurrences locales.

Pour les tumeurs de stade T4 opérables, il faut proposer préférentiellement une chirurgie radicale suivie d'une radiothérapie externe, le plus souvent sensibilisée par une chimiothérapie concomitante. Seuls certains patients sélectionnés peuvent bénéficier d'une chimiothérapie d'induction, suivie d'une radiothérapie externe exclusive en cas de bonne réponse.

Pour les tumeurs de stade T4 inopérables, la chimioradiothérapie concomitante est le traitement de référence. Une chimiothérapie d'induction peut se discuter. La radiothérapie exclusive est proposée en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

La prise en charge des aires ganglionnaires est le plus souvent fonction du traitement initial de la tumeur primitive. Si la chirurgie tumorale est retenue, un curage (fonctionnel plus ou moins modifié ou radical) est réalisé, suivi d'une surveillance (stade pN0) ou d'une radiothérapie (éventuellement avec chimiothérapie en cas de rupture capsulaire). Si la radiothérapie est retenue pour le traitement initial de la tumeur primitive, alors l'irradiation des aires ganglionnaires est faite dans le même temps.

Les examens complémentaires préalables à la préparation de la radiothérapie, communs aux tumeurs de la tête et du cou, la technique de référence par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) avec ses variantes, la description des organes à risque, les contrôles de la précision du traitement sont décrits dans un chapitre spécifique des recommandations (chapitre 11).

1.2. Dose totale et fractionnement

En fonction de la technique retenue, plusieurs protocoles sont possibles, en sachant que la technique de référence est la RCMI.

En irradiation conformationnelle classique en trois dimensions, le fractionnement standard est de 2 Gy par fraction, permettant de délivrer 50 Gy dans le volume cible prévisionnel (PTV) prophylactique et 70 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique (tumoral et ganglionnaire) à raison de cinq fractions par semaine. Cette technique doit être abandonnée au profit de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (exception faite

des petites tumeurs [T1N0] glottiques nécessitant deux faisceaux latéraux limités au larynx).

En RCMI, le schéma précédemment décrit est faisable (traitement en deux temps consécutifs) mais il est possible de réaliser l'irradiation en un temps en utilisant la technique de la surimpression intégrée entre les deux volumes cibles prévisionnels (technique de *simultaneous integrated boost* [SIB]). Ainsi, en 35 fractions, 70 Gy sont délivrés dans le volume cible prévisionnel thérapeutique à raison de 2 Gy par fraction et 56 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique à raison de 1,6 Gy par séance ; un volume cible prévisionnel à niveau de dose intermédiaire (régions péri-tumorale et périganglionnaire) de 63 Gy à raison de 1,8 Gy par séance peut être défini [1].

Enfin, une dose totale de 70 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique en 33 fractions et à raison de 2,12 Gy par fraction est possible. Il est aussi possible, sans chimiothérapie, de délivrer jusqu'à 75 Gy en 30 fractions de 2,5 Gy [2].

1.3. Délimitation des volumes cibles

Pour définir le CTV_{T-50Gy} (volume cible anatomoclinique), il faut délimiter dans un premier temps le volume tumoral macroscopique (GTV_{T-70Gy}), déterminé à partir de l'examen clinique et des données des examens paracliniques [3–5]. Le volume tumoral macroscopique est le volume cible devant recevoir une dose totale de 70 Gy (CTV_{T-70Gy}). Le CTV_{T-70Gy} correspond habituellement au volume tumoral macroscopique avec une marge variable selon les barrières et zones de diffusions préférentielles [6–12]. Après une chimiothérapie d'induction, même en cas de réponse complète, le CTV_{T-70Gy} doit être reconstitué avec les structures envahies initialement [13]. Les volumes cibles anatomocliniques doivent être adaptés au cas par cas selon le stade et l'extension tumorale macroscopique du volume tumoral macroscopique [6,9,14]. Ils comprennent un ensemble de structures ou de compartiments anatomiques de contiguïté supplémentaires par rapport à la tumeur macroscopique, en permettant de traiter les zones d'infiltrations microscopiques péri-tumorales (sans application de marges automatiques) de l'ordre du centimètre.

Pour les tumeurs du larynx, il peut être fait référence aux articles de Bidault et al. et de Lapeyre et al. [14,15]. Les principales zones de résistance sont le cartilage cricoïde, le cartilage thyroïde, le ligament hyoépiglottique, le ligament et la membrane thyrohyoïdiens et la membrane fibro-élastique sous-muqueuse endolaryngée, se terminant en sous-glotte par le cône élastique. À l'inverse, il existe des zones de faiblesse, telles que la région de la commissure antérieure, les ligaments (thyro-épiglottiques, thyro-aryénoïdiens et cricothyroïdiens), les zones ossifiées de certaines parties du cartilage thyroïde, l'épiglotte sous-hyoïdienne et le fond du ventricule.

Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

2. Radiothérapie des tumeurs en situation postopératoire

2.1. Indications de la radiothérapie

Une radiothérapie postopératoire du site primitif doit être discutée en cas de risque élevé de récurrence, ce dernier étant essentiellement évalué grâce aux données anatomopathologiques.

Le compte-rendu anatomopathologique définitif doit comporter le diagnostic histologique, la présence d'embolies vasculaires ou péri-nerveux, la taille de la tumeur dans les trois dimensions, l'envahissement des structures anatomiques adjacentes, l'association à des lésions de dysplasie de haut grade ou de carcinome in situ, l'efficacité d'un éventuel traitement néoadjuvant,

Tableau 1
Radiothérapie des cancers du larynx : proposition du volume cible anatomoclinique ganglionnaire en cas de tumeurs classées N0 et N1–3.

Localisation	N0		N1–N2–N3	
	Homolatéral	Controlatéral	Homolatéral	Controlatéral
Larynx ^a	II ^b –III–IVa–VI ^c	II ^b –III–IVa–VI ^c	II–III–IVab–Vab–VI ^c	II ^b –III–IVa–VI ^c
Toutes localisations			Adénopathie au niveau II : niveaux Ib, III, IVa et Vab Adénopathie volumineuse au niveau II : niveau VIIb Adénopathie au niveau III : niveaux IIab, IVa et Vab Adénopathie au niveau IVa : niveaux III, Vabc et IVb Adénopathie au niveau Vab : niveaux IVb et Vc	

^a Pour les T1 glottiques, il n'y a pas de traitement des aires ganglionnaires.

^b Le niveau IIb peut être surveillé en absence d'adénopathie du même côté.

^c Le niveau VIa peut être surveillé et la limite inférieure du niveau VIb peut être abaissée.

ainsi que la qualité de la résection. Celle-ci est jugée insuffisante en cas de carcinome infiltrant à moins de 2 mm ou de dysplasie ou carcinome in situ sur une limite de résection.

L'irradiation postopératoire du site primitif doit être envisagée en cas de tumeur évoluée (dont celles classées pT3 et pT4), de résection incomplète (R1, R2), d'embolies vasculaires ou lymphatiques, et en cas d'infiltration péri-nerveuse. La présence d'un ou de plusieurs de ces facteurs doit faire discuter l'indication d'une chimiothérapie concomitante.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines en l'absence de complications postopératoires.

2.2. Dose totale et fractionnement

La RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard délivre les doses suivantes :

- dans le lit opératoire : 50 à 54 Gy ;
- en cas de résection incomplète de la tumeur primitive (R1) : 66 Gy ;
- en cas de résidu macroscopique (R2) : 70 Gy ;
- un niveau de dose intermédiaire à 59,4 Gy à raison de 1,8 Gy par séance peut être défini en cas de *boost* intégré.

2.3. Délimitation des volumes cibles

Les volumes cibles anatomocliniques sont définis à partir des modalités d'extension des cancers en place du larynx. Les volumes cibles anatomocliniques doivent être adaptés au cas par cas selon le stade et l'extension tumorale macroscopique du volume tumoral macroscopique, basés sur les données préopératoires (examen clinique, endoscopie et imagerie). Ils comprennent un ensemble de structures ou de compartiments anatomiques de contiguïté supplémentaires par rapport à la tumeur macroscopique initiale permettant de traiter les zones d'infiltrations microscopiques péri-tumorales.

Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

3. Radiothérapie des aires ganglionnaires

3.1. Indications de la radiothérapie

Sur le plan locorégional, le compte-rendu anatomopathologique (biopsie ou pièce d'exérèse) doit mentionner le nombre de ganglions métastatiques sur le nombre de ganglions prélevés pour chaque groupe et préciser s'il y avait une rupture capsulaire.

L'irradiation postopératoire des aires ganglionnaires doit être envisagée en cas de tumeurs de stades pT3 et pT4, d'adénopathie

positive, d'adénopathies multiples ou de plus de 3 cm, en cas de rupture capsulaire et dans certains cas en l'absence de curage.

3.2. Dose totale et fractionnement

La RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard délivre des doses suivantes :

- en cas d'adénopathies résiduelles ou en place : 70 Gy ;
- dans les aires ganglionnaires atteintes avec rupture capsulaire : 66 Gy ;
- dans les aires ganglionnaires opérées sans rupture capsulaire : 50 à 54 Gy ;
- dans les aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy ;
- un niveau de dose intermédiaire peut être proposé en cas de *boost* intégré, en cas d'adénopathie en place à 63 Gy à raison de 1,8 Gy par séance, en situation postopératoire à 59,4 Gy à raison de 1,8 Gy par séance.

3.3. Délimitation des volumes cibles

Le volume cible macroscopique ganglionnaire (GTV_N) est défini d'après les données cliniques et paracliniques du bilan pré-thérapeutique (examen clinique, panendoscopie, scanographie, tomographie par émission de positons [TEP]–scanographie au fluorodésoxyglucose). Il n'est délimité qu'en cas d'envahissement ganglionnaire en place (GTV_{N-70 Gy}) [6]. La définition des volumes cibles anatomocliniques est plus complexe.

3.3.1. En radiothérapie exclusive

La délimitation des volumes des aires ganglionnaires fait l'objet de plusieurs recommandations [16–22].

Le **Tableau 1** propose un CTV_{N-50} ou CTV_{N-54 Gy}–CTV_{N-56 Gy} en fonction de la localisation de(s) l'adénopathie(s) envahie(s) [23].

3.3.2. En situation postopératoire

En situation postopératoire, le volume tumoral macroscopique n'est plus présent. Dans ce cas, il est délimité éventuellement un CTV_{N-66 Gy} (maladie microscopique à haut risque, c'est-à-dire en cas de rupture capsulaire, devant recevoir 66 Gy), qui correspond au ganglion initial avec une marge (cela consiste à délimiter la quasi-totalité de l'aire ganglionnaire où se trouvait l'adénopathie en question). Si le muscle en regard de l'adénopathie est envahi ou proche, il faut l'inclure sur toute la hauteur correspondant au niveau ganglionnaire atteint, puis définir un CTV_{N-50 Gy} ou CTV_{N-54 Gy} (devant recevoir une dose prophylactique de 50 à 54 Gy selon la technique), qui est fonction de la localisation de(s) l'adénopathie(s) envahie(s) [23] (**Tableau 1**). Compte tenu de la contention utilisée, une marge de 5 mm est habituellement ajoutée au volume cible anatomoclinique pour obtenir le volume cible prévisionnel.

Le **Tableau 2** présente la synthèse de ces recommandations.

Tableau 2
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers ORL/du larynx.

Indications	Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
Radiothérapie exclusive pour T1/T2 N0	<i>Volumes</i> N0 homolatéral : II ^a –III–IVa–VI ^b N0 controlatéral : II ^a –III–IVa–VI ^b N1–N2–N3 homolatéral : II–III–IVab–Vab–VI ^b N1–N2–N3 controlatéral : II–III–IVab–Vab–VI ^b	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle non modulée	Radiothérapie adaptative
Chimioradiothérapie exclusive	En cas d'adénopathie au niveau II : niveaux Ib, III, IVa et Vab En cas d'adénopathie volumineuse au niveau II : niveau VIb En cas d'adénopathie au niveau III : niveaux IIab, IVa et Vab En cas d'adénopathie au niveau IVa : niveaux III, Vabc et IVb En cas d'adénopathie au niveau Vab : niveaux IVb et Vc <i>Doses</i> En séquentiel 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique En technique avec <i>simultaneous integrated boost</i> 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique 56 Gy en 35 fractions de 1,6 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique 63 Gy en 35 fractions de 1,8 Gy dans le volume cible prévisionnel risque intermédiaire possible 70 Gy en 33 fractions de 2,12 Gy dans le volume cible prévisionnel thérapeutique 54 Gy en 33 fractions de 1,64 Gy dans le volume cible prévisionnel prophylactique 59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy dans le volume cible prévisionnel risque intermédiaire possible			
Irradiation externe postopératoire des cancers du larynx	<i>Volumes</i> CTV _{T, haut risque} : correspond au lit opératoire avec une marge de 10 mm en cas de berges atteintes ou limites CTV _{N, haut risque} : correspond à l'aire ganglionnaire où se trouve l'adénopathie en rupture capsulaire (prendre le muscle si envahi ou proche) CTV _{T, bas risque} : correspond au risque microscopique en fonction de la sous-localisation CTV _{N, bas risque} : en fonction de la localisation de(s) adénopathie(s) envahie(s) Volume cible prévisionnel : 5 mm <i>Doses</i> 2 Gy/fraction Si résection complète de la tumeur : 50 à 54 Gy Si résection incomplète de la tumeur : 66 Gy Si résidu macroscopique de la tumeur : 70 Gy Si adénopathie en rupture capsulaire : 66 Gy dans l'aire ganglionnaire Sur les aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy Sur le PTV _{T, bas risque} : 50 Gy Possibilité de <i>simultaneous integrated boost</i> avec un niveau de dose intermédiaire à 59,4 Gy	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle non modulée	Radiothérapie adaptative

CTV : volume cible anatomo-clinique ; PTV : volume cible prévisionnel.

^a Le niveau IIb peut être surveillé en absence d'adénopathie du même côté.

^b Le niveau VIa peut être surveillé et le niveau IIIc peut être surveillé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient L. Vielleveigne, J.M. Ardiét, P. Boisselier et M. Alfonsi pour leur relecture.

Références

- [1] Ho KF, Fowler JF, Sykes AJ, Yap BK, Lee LW, Slevin NJ. IMRT dose fractionation for head and neck cancer: variation in current approaches will make standardisation difficult. *Acta Oncol* 2009;48:431–9.
- [2] Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, Dalban C, Calais G, Nuyts S, et al. A dose escalation study with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol* 2013;106:333–40.
- [3] Chavaudra J, Bridier A. Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62. *Cancer Radiother* 2001;5:472–8.
- [4] ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). *J ICRU* 1999;os32:1–52.
- [5] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU; 1993.
- [6] Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238–49.
- [7] Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol* 2008;66:460–79.
- [8] Harnsberger HR. Handbook of head and neck imaging. St Louis, MO: Mosby; 1995.
- [9] Million RR, Cassisi NJ. Larynx–Hypopharynx. In: Million RR, Cassisi NJ, editors. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach. 2nd ed. Philadelphia: Lipipincott; 1994. p. 439–507.
- [10] Putz R, Pabst R, Sobotta. Atlas d'anatomie humaine. Tête, cou, membre supérieur. 20^e éd. Cachan: Éditions médicales internationales; 1999.
- [11] Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine. Tête et cou. Paris: Masson; 2002.
- [12] Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Sobin LH, Klimpfinger M. TNM Atlas UICC. Paris, Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2006.
- [13] Salama JK, Haddad RI, Kies MS, Busse PM, Dong L, Brizel DM, et al. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:725–33.
- [14] Bidault FJ, Bourhis J, Luboinski B. [Building clinical target volume in laryngeal cancers using knowledge about modes of invasion of each location]. *Cancer Radiother* 2005;9:271–9.
- [15] Lapeyre M, Bailly C, Toledano I, Montalban A, Russier M. Cancer de l'hypopharynx et du larynx : proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux (aires ganglionnaires exclues). *Cancer Radiother* 2010;14:S43–51.
- [16] Grégoire V. Sélection et délimitation des volumes cibles dans la sphère cervico-maxillofaciale : au-delà des concepts de l'ICRU. *Cancer Radiother* 2002;6:29s–31s.
- [17] Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyhler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56:135–50.
- [18] Grégoire V, Daisne JF, Bauvois C, Coche E, Duprez T, Hamoir M, et al. Sélection et délimitation des volumes cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillofaciale. *Cancer Radiother* 2001;5:614–28.
- [19] Grégoire V, Daisne JF, Geets X, Levendag P. Selection and delineation of target volumes in head and neck tumors: beyond ICRU definition. *Rays* 2003;28:217–24.
- [20] Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the postoperative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15–20.
- [21] Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227–36.
- [22] Lapeyre M, Miroir J, Biau J. Délimitation des adénopathies et aires ganglionnaires pour les cancers de la sphère ORL. *Cancer Radiother* 2014;18:572–6.
- [23] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 18

Radiothérapie des tumeurs des glandes salivaires^{☆,☆☆}



Radiotherapy of carcinoma of the salivary glands

S. Servagi-Vernat^{a,*}, F. Tochet^b

^a Département de radiothérapie, institut Jean-Godinot, 1, rue Koenig, 51100 Reims, France

^b Service d'oncologie radiothérapie, centre hospitalier universitaire, boulevard Fleming, Besançon, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer
Glandes salivaires
Radiothérapie
RCMI

Keywords:

Cancer
Salivary glands
Radiotherapy
IMRT

RÉSUMÉ

Les indications, doses et techniques de radiothérapie des cancers des glandes salivaires sont présentées, ainsi que l'apport des neutrons et des ions carbonés. Les recommandations de délimitation des volumes cibles et organes à risques sont détaillées.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Indication, doses, and technique of radiotherapy for salivary glands carcinoma are presented, and the contribution of neutrons and carbon ions. The recommendations for delineation of the target volumes and organs at risk are detailed.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les tumeurs des glandes salivaires représentent 5 à 10 % des tumeurs de la tête et du cou [1,2]. On distingue les glandes salivaires principales (les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires et sublinguales) et les glandes salivaires accessoires qui sont de petits amas glandulaires sous-muqueux disséminés dans toutes les voies aérodigestives supérieures (notamment au niveau du palais, du plancher buccal, de la base de langue, des trigones rétromolaires, des régions périamygdaliennes, des parois pharyngées, du larynx, de la trachée et des sinus de la face [3]). Quatre-vingts pour cent des cancers des glandes salivaires se localisent dans les glandes parotides, 10 % dans les glandes sous-maxillaires et 8 % dans les glandes accessoires. La chirurgie reste le traitement de référence pour les tumeurs extirpables et les patients opérables [4].

Les examens complémentaires préalables à la préparation de la radiothérapie, communs aux tumeurs de la tête et du cou, la technique de référence avec modulation d'intensité avec ses variantes,

la description des organes à risque, les contrôles de la précision du traitement sont décrits dans le chapitre 11 « Voies aérodigestives supérieures – Généralités ».

1. La radiothérapie de la glande parotide

1.1. Indications de la radiothérapie adjuvante

Le traitement des cancers de la parotide est la chirurgie [5]. Il repose sur une parotidectomie totale, avec conservation du nerf facial sauf, si la tumeur adhère à celui-ci, plus ou moins élargie aux structures de voisinage en cas d'extension tumorale à la peau, aux muscles masséters, à la mandibule, à la mastoïde ou au conduit auditif externe. Un évidement ganglionnaire cervical sélectif homolatéral de l'aire IIA est également réalisé en l'absence d'adénopathie (NO) et élargi aux aires IB, IIB, III et IV en cas d'adénopathie. La radiothérapie postopératoire est habituellement proposée devant [6–10] :

- une taille tumorale de plus de 4 cm (pT3) ;
- un grade tumoral élevé ;

☆ Deuxième partie : recommandation par localisation tumorale.

☆☆ Sous-partie : encéphale, voies aérodigestives supérieures.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephanie.servagi@gmail.com (S. Servagi-Vernat).

- une extension au lobe profond de la glande, voire aux structures de voisinage (pT4) ;
- une atteinte du nerf facial ;
- un envahissement ganglionnaire (pN+) ;
- une présence d'invasion lymphatique, périneurale ou vasculaire ;
- une résection incomplète (R1) ou des marges inframillimétriques.

Elle n'est en revanche pas indiquée pour les tumeurs bien ou moyennement différenciée, d'autant que le curage ganglionnaire est négatif [11].

1.2. Indication d'une radiothérapie exclusive

Une radiothérapie exclusive doit être proposée en cas de tumeur inextirpable ou de patients inopérables [9,12,13].

1.3. Doses et fractionnement

Les doses sont les suivantes :

- en situation postopératoire :
 - dans le lit tumoral : 54–60 Gy (cinq fractions de 2 Gy par semaine), 66 Gy si la résection est incomplète ou en cas d'extension extracapsulaire,
 - dans les aires ganglionnaires homolatérales : 50 Gy si pas d'atteinte ganglionnaire (pN0), 54–60 Gy si atteinte ganglionnaire sans rupture capsulaire et 66 Gy si rupture capsulaire ;
- exclusivement :
 - par photons (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI]) :
 - dans la tumeur et les adénopathies envahies : 66–70 Gy, 2 Gy par fraction,
 - dans les aires ganglionnaires : 50 Gy, 2 Gy par fraction.

1.4. Délimitation des volumes d'intérêt

1.4.1. Définition du volume tumoral macroscopique et du volume cible anatomoclinique

En situation postopératoire : le volume cible anatomoclinique (*clinical target volume* [CTV] ; CTV_{tumoral} et $CTV_{\text{ganglionnaire postopératoire}}$) est le lit tumoral, la loge parotidienne et les aires ganglionnaires envahies (si pN+). Le $CTV_{\text{ganglionnaire prophylactique}}$ correspond aux aires ganglionnaires cervicales homolatérales II, III et IV en l'absence d'atteinte ganglionnaire (N0) avec une tumeur de plus de 4 cm, un grade élevé, une résection incomplète ou une tumeur récidivante [11]. L'aire IB doit être incluse en cas d'adénopathie dans l'aire IIA et l'aire IV en cas d'adénopathie dans les aires IIB, III ou IVB. Les aires controlatérales ne sont pas incluses systématiquement, mais à discuter en cas de tumeur dépassant la ligne médiane et d'adénopathies multiples [14,15].

En cas de radiothérapie exclusive, le volume cible anatomoclinique comprend le GTV_{tumoral} et le $GTV_{\text{ganglionnaire}}$ plus une marge de 5 mm, tenant compte des barrières anatomiques pour l'infiltration microscopique [12,13].

Les aires ganglionnaires sont définies selon la classification de Robbins, actualisée en 2003 et en 2014 [16–18].

1.5. Prescription de la dose

La prescription de la dose peut être (à raison de 2 Gy par fraction) :

- postopératoire :

- PTV_{tumoral} et ganglionnaire (si atteinte) postopératoire : 60 Gy,
- $PTV_{\text{tumoral R1}}$: 66 Gy,
- $PTV_{\text{ganglionnaire}}$ (si atteinte avec rupture capsulaire) : 66 Gy,
- $PTV_{\text{ganglionnaire prophylactique}}$: 50 Gy ;
- tumeur non opérée :
 - PTV_{tumoral} et ganglionnaire (si atteinte) : 66–70 Gy,
 - $PTV_{\text{ganglionnaire prophylactique}}$: 50 Gy, 2 Gy par fraction.

La dose résultante des imageries de contrôle doit être prise en compte dans la prescription et le compte rendu de fin d'irradiation.

Lors d'une tomothérapie, la vérification de la précision de repositionnement (1,2 mm dans l'axe en tête-pieds, 0,6 mm dans l'axe antéro-postérieur et latéralement) et la vérification de la dose, du débit de dose en mode statique et dynamique sont réalisées avant le traitement.

2. Particularités pour les tumeurs des glandes sous-maxillaires

Les indications d'irradiation sont similaires à celles de la glande parotide, mais l'atteinte ganglionnaire est plus fréquente (jusqu'à 44 % des cas), ce qui explique que la radiothérapie concerne plus volontiers les aires ganglionnaires homolatérales. Les aires à risque et à traiter sont les I, II et III [14].

S'il existe un envahissement périneural de branches nerveuses proximales (nerf lingual et corde du tympan), l'irradiation doit s'étendre jusqu'à la base du crâne ; s'il s'agit d'envahissement de petits rameaux nerveux intraglandulaires, cette irradiation n'est pas nécessaire [6].

3. Particularités pour les tumeurs des glandes salivaires accessoires

Le traitement chirurgical est possible, complété si nécessaire d'une radiothérapie postopératoire en cas de tumeur de haut grade ou d'exérèse incomplète. En cas de tumeur inextirpable, une radiothérapie exclusive est retenue. Les tumeurs des glandes salivaires accessoires peuvent dépasser la ligne médiane, dans ce cas, l'irradiation des aires ganglionnaires cervicales est bilatérale [14,19].

4. Cas des adénomes pléomorphes parotidiens récidivants

Le traitement de cette tumeur bénigne est la chirurgie. Cependant, la récurrence est fréquente et la radiothérapie postopératoire peut se discuter dans les cas suivants [20,21] :

- envahissement du lobe profond ;
- l'existence de trois récurrences avec envahissement du lobe profond ;
- tumeur de plus de 5 cm ou si la résection est incomplète.

Le volume cible anatomoclinique correspond à la loge de parotidectomie. Il n'y a pas d'indication de traitement des aires ganglionnaires [22].

La dose prescrite est de 50 Gy, à raison de cinq fractions de 2 Gy par semaine. La dose peut être un peu plus élevée en cas de résidu macroscopique.

Cette radiothérapie reste toutefois controversée étant donné la nature bénigne de cette lésion et du risque de cancer secondaire radio-induit.

La synthèse des recommandations pour la radiothérapie des tumeurs des glandes salivaires est présentée dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des tumeurs des glandes salivaires.

Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers de la glande parotidienne</i>				
Volumes				
CT _{tumoral} : lit tumoral, loge parotidienne	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par faisceaux fixes (cinq à sept) ou arcthérapie avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire		Radiothérapie adaptative
CTV _{ganglionnaire.haut risque} : si rupture capsulaire				
CTV _{ganglionnaire.bas risque} : aires ganglionnaires homolatérales (II, III, IV si N0) (aires controlatérales si tumeur dépassant la ligne médiane)				
Volume cible prévisionnel de 5 mm				
Doses				
Fractionnement classique, 2 Gy par fraction :	Neutronthérapie ou ions carbone exclusivement ou en boost après radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par photons			
CTV _{tumoral} : 60 Gy sur le lit tumoral, 65 Gy si				
R1 CTV _{ganglionnaire.haut risque} : 65 Gy, CTV _{ganglionnaire.bas risque} : 50 Gy si pas d'atteinte ganglionnaire (pN0) et 55–60 Gy si atteinte ganglionnaire				
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers de la glande sous-maxillaires</i>				
Volumes				
CTV _{tumoral} : lit tumoral, loge sous-maxillaire	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par faisceaux fixes (cinq à sept) ou arcthérapie avec guidage par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire		Radiothérapie adaptative
CTV _{ganglionnaire.haut risque} : si rupture capsulaire				
CTV _{N.bas risque} : aires ganglionnaires homolatérales (I, II, III, si N0) (aires controlatérales si tumeur dépassant la ligne médiane)				
Volume cible prévisionnel de 5 mm				
Doses				
Fractionnement classique, 2 Gy par fraction :				
CTV _{tumoral} : 60 Gy dans le lit tumoral, 65 Gy si				
R1 CTV _{ganglionnaire.haut risque} : 65 Gy, CTV _{ganglionnaire.bas risque} : 50 Gy si pas d'atteinte ganglionnaire (pN0) et 55–60 Gy si atteinte ganglionnaire				

CTV : volume cible anatomoclinique.

Points forts

Les tumeurs des glandes salivaires sont rares. Le traitement est avant tout chirurgical, complété d'une radiothérapie adjuvante si nécessaire. La technique de référence est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité afin de préserver les glandes salivaires saines. La dose prescrite est de 60 Gy dans le lit opératoire, 66 Gy en cas de résection incomplète, 66 Gy en cas d'adénopathie avec rupture capsulaire. Une irradiation ganglionnaire homolatérale peut être proposée, à hauteur de 50 Gy. En cas de tumeur inextirpable ou de patient non opérable, la dose totale dans le volume tumoral est de 70 Gy équivalent.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient R.J. Bensadoun, M. Lapeyre, P. Boisselier, P. Graff, P. Maingon, Y. Pointreau, P. Giraud pour leur relecture.

Références

- [1] Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002;8:229–40.
- [2] Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8:177–84.
- [3] Spiro RH, Thaler HT, Hicks WF, Kher UA, Huvos AH, Strong EW. The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg* 1991;162:330–6.
- [4] Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:917–28.
- [5] Matsuba HM, Thawley SE, Devineni VR, Levine LA, Smith PG. High-grade malignancies of the parotid gland: effective use of planned combined surgery and irradiation. *Laryngoscope* 1985;95:1059–63.
- [6] Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer* 1994;73:2563–9.
- [7] Hosokawa Y, Shirato H, Kagei K, Hashimoto S, Nishioka T, Tei K, et al. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Oral Oncol* 1999;35:105–11.
- [8] Le QT, Birdwell S, Terris DJ, Gabalski EC, Varghese A, Fee W, et al. Postoperative irradiation of minor salivary gland malignancies of the head and neck. *Radiother Oncol* 1999;52:165–71.
- [9] Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, Levendag PC, Kaanders HH, Tjho-Heslinga RE, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:103–11.
- [10] Sykes AJ, Logue JP, Slevin NJ, Gupta NK. An analysis of radiotherapy in the management of 104 patients with parotid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7:16–20.
- [11] Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992;69:615–9.
- [12] Chen AM, Buccini MK, Quivey JM, Garcia J, Eisele DW, Fu KK. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1044–50.
- [13] Wang CC, Goodman M. Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:569–76.
- [14] Adelstein DJ, Koyfman SA, El-Naggar AK, Hanna EY. Biology and management of salivary gland cancers. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:245–53.
- [15] Bouyon A, Hans S, Durdux C, Housset M. Tumeurs malignes de la parotide : prise en charge multidisciplinaire, rôle de la radiothérapie. *Cancer Radiother* 2007;11:465–75.
- [16] Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:601–5.
- [17] Gregoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksmas M, Budach V, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227–36.
- [18] Gregoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.
- [19] Spiro RH, Koss LG, Hajdu SI, Strong EW. Tumors of minor salivary origin. A clinicopathologic study of 492 cases. *Cancer* 1973;31:117–29.
- [20] Jardel P, Fakhry N, Makeieff M, Ferrie JC, Milin S, Righini C, et al. [Radiation therapy for pleomorphic adenoma of the parotid]. *Cancer Radiother* 2014;18:68–76.
- [21] Dawson AK, Orr JA. Long-term results of local excision and radiotherapy in pleomorphic adenoma of the parotid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:451–5.
- [22] Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannenmacher M, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol* 2001;59:161–7.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 19

Radiothérapie du cancer du sein[☆]



Radiotherapy of breast cancer

C. Hennequin^{a,*}, I. Barillot^b, D. Azria^c, Y. Belkacémi^d, M. Bollet^e, B. Chauvet^f, D. Cowen^g,
B. Cutuli^h, A. Fourquetⁱ, J.M. Hannoun-Lévi^j, M. Leblanc^k, M.A. Mahé^k

^a Service de cancérologie-radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France

^b Centre universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHU de Tours, 37000 Tours, France

^c Institut régional du cancer, 208, avenue des Apothicaires Parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 5, France

^d CHU Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

^e Institut Hartmann, 4, rue Kléber, CS 90004, 92309 Levallois-Perret cedex, France

^f Institut Saint-Catherine, 250, chemin de Baigne-Pieds, 84918 Avignon cedex 9, France

^g CHU Nord, AP-HM, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France

^h Clinique Courlancy, 38 bis, rue de Courlancy, 51100 Reims, France

ⁱ Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

^j Centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06100 Nice, France

^k Centre René-Gauducheau, boulevard Professeur-Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer du sein

Radiothérapie

Recommandations pratiques

R É S U M É

Dans le cancer du sein, la radiothérapie est un élément essentiel de la prise en charge. Après traitement conservateur pour un carcinome infiltrant, l'irradiation complémentaire doit être systématique, quelles que soient les caractéristiques de la patiente, car elle diminue le taux de rechute locale et améliore par-là la survie. L'irradiation partielle n'est pas une technique de routine mais peut être proposée à des patientes sélectionnées et dûment informées. Pour les carcinomes canalaire in situ, l'irradiation doit également être systématique après tumorectomie. Après mastectomie, une irradiation pariétale complémentaire s'impose pour les patientes atteintes d'une tumeur classée pT3–T4, envahissant ou non les ganglions, quel que soit le nombre de ganglions atteints. Après chimiothérapie néo-adjuvante et mastectomie, et en l'absence d'atteinte ganglionnaire durant l'intervention, l'irradiation est préconisée s'il existait une lésion classée T3–T4 ou une atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique avant la chimiothérapie. L'irradiation axillaire n'est, la plupart du temps, pas indiquée après curage chirurgical ; elle se discute en cas de ganglion sentinelle atteint et en l'absence de curage. L'irradiation des aires sus- et sous-claviculaires est préconisée en cas d'atteinte histologique axillaire. L'irradiation mammaire interne se discute au cas par cas, en évaluant le rapport bénéfice-risque (toxicité cardiaque). Une dose de 45–50 Gy est délivrée dans la totalité du sein en fractionnement classique. Un complément de dose (*boost*) dans le lit tumoral doit être délivré chez les patientes de moins de 60 ans après traitement conservateur. Des modalités d'hypofractionnement sont possibles après tumorectomie, si les aires ganglionnaires ne nécessitent pas d'irradiation (42,5 Gy en 16 fractions, ou 41,6 Gy en 13 ou 40 Gy en 15). La délimitation du sein, de la paroi et des aires ganglionnaires repose à la fois sur des données cliniques et radiologiques. La technique usuelle reste l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle, la radiothérapie en modulation d'intensité n'ayant que des indications limitées. L'asservissement

[☆] Ces recommandations ont pris en compte les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) de 2012, du groupe de Saint-Paul-de-Vence de 2010 ainsi que celles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de Saint-Gallen. Pour les recommandations techniques, les principaux articles sont cités, en favorisant les auteurs français.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.hennequin2@aphp.fr (C. Hennequin).

respiratoire pourrait être utile en cas de dose reçue par le cœur excessive. L'administration concomitante de la chimiothérapie adjuvante est déconseillée. En revanche, l'hormonothérapie peut être débutée en même temps que l'irradiation.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

A B S T R A C T

Keywords:

Breast cancer
Radiotherapy
Practical guidelines

In breast cancer, radiotherapy is an essential component of the treatment. After conservative surgery for an infiltrating carcinoma, radiotherapy must be systematically performed, regardless of the characteristics of the disease, because it decreases the rate of local recurrence and by this way, specific mortality. Partial breast irradiation could not be proposed routinely but only in very selected and informed patients. For ductal carcinoma in situ, adjuvant radiotherapy must be also systematically performed after lumpectomy. After mastectomy, chest wall irradiation is required for pT3–T4 tumours and if there is an axillary nodal involvement, whatever the number of involved lymph nodes. After neo-adjuvant chemotherapy and mastectomy, in case of pN0 disease, chest wall irradiation is recommended if there is a clinically or radiologically T3–T4 or node positive disease before chemotherapy. Axillary irradiation is recommended only if there is no axillary surgical dissection and a positive sentinel lymph node. Supra and infra-clavicular irradiation is advised in case of positive axillary nodes. Internal mammary irradiation must be discussed case by case, according to the benefit/risk ratio (cardiac toxicity). Dose to the chest wall or the breast must be between 45–50 Gy with a conventional fractionation. A boost dose over the tumour bed is required if the patient is younger than 60 years old. Hypofractionation (42.5 Gy in 16 fractions, or 41.6 Gy in 13 or 40 Gy in 15) is possible after tumorectomy and if a nodal irradiation is not mandatory. Delineation of the breast, the chest wall and the nodal areas are based on clinical and radiological evaluations. 3D-conformal irradiation is the recommended technique, intensity-modulated radiotherapy must be proposed only in case of specific clinical situations. Respiratory gating could be useful to decrease the cardiac dose. Concomitant administration of chemotherapy is unadvised, but hormonal treatment could be started with radiotherapy.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

La prise en charge des cancers du sein comporte deux volets :

- le traitement locorégional associe le plus souvent chirurgie et radiothérapie. La radiothérapie exclusive (sans chirurgie) n'est utilisée que dans certains cas particuliers de maladie métastatique contrôlée ou chez les patientes très âgées inopérables. Il faut distinguer les traitements conservateurs et la mastectomie ;
- le traitement systémique qui vise à éradiquer la maladie micrométastatique présente au moment du diagnostic. Il est maintenant bien démontré que la chimiothérapie (seule ou associée aux thérapies ciblées anti-*human epidermal growth factor receptor-2* [HER2]) et l'hormonothérapie adjuvante améliorent le taux de guérison pour la plupart des stades de la maladie.

Pour la radiothérapie, les méta-analyses ont montré un bénéfice de survie globale, que ce soit après mastectomie ou tumorectomie.

1. Indications de la radiothérapie

1.1. Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie

1.1.1. Cas général : l'irradiation de la glande mammaire après tumorectomie est systématique

La radiothérapie postopératoire augmente le taux de contrôle local pour tous les sous-groupes de patientes, y compris celles à faible risque (patientes de plus de 70 ans, cancer de stade pT1 N0, exérèse R0, récepteurs hormonaux exprimés) [1].

1.1.2. Irradiation partielle du sein

Plusieurs techniques d'irradiation partielle du sein existent, incluant les techniques d'irradiation peropératoire.

Seuls deux essais randomisés d'irradiation partielle du sein sont actuellement publiés et tous les deux concernent la

radiothérapie peropératoire. Ils montrent une augmentation du nombre de récurrences locales dans les bras comportant la radiothérapie peropératoire, sachant que les populations incluses n'ont pas été sélectionnées sur des critères optimaux [2,3].

Au vu des données publiées, il n'y a pas actuellement d'indications d'irradiation partielle du sein en routine. Elle peut être proposée soit dans le cadre d'essais thérapeutiques, soit pour des cas particuliers, non définis mais à l'appréciation du clinicien, après discussion avec la patiente des avantages et inconvénients des différentes techniques.

1.1.3. Carcinomes canalaux in situ

Après mastectomie : pas d'indication à une irradiation pariétale complémentaire.

Après tumorectomie : l'irradiation de la glande mammaire à la dose de 45 à 50 Gy doit être systématique quels que soient les critères cliniques ou histologiques de la tumeur. Il n'a pour l'instant pas été démontré qu'un complément de dose dans le lit tumoral améliore le taux de contrôle local. Il peut être discuté au cas par cas, en fonction des autres facteurs du pronostic local.

1.2. Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie

Elle est indiquée systématiquement :

- en cas de tumeur de stade cT3–T4 ;
- en cas d'atteinte histologique ganglionnaire après curage ganglionnaire ;
- en cas d'exérèse chirurgicale incomplète.

En cas de tumeur de stade pT1–T2 pN0 R0, elle doit être discutée en présence d'un ou plusieurs facteurs de risques suivants : grade 3 de Scarff, Bloom et Richardson (SBR3), femme jeune (moins

de 40 ans), embolies vasculaires, expression de HER2+++ , carcinome triple négatif, multifocalité.

Une recherche du ganglion sentinelle est parfois réalisée avant mastectomie. En cas d'atteinte du ganglion sentinelle sans curage avec macrométastase, l'irradiation pariétale est indiquée. En revanche en cas de micrométastase ou de cellules isolées, il n'y a pas pour l'instant d'indication à une radiothérapie pariétale.

Après chimiothérapie néoadjuvante :

- en cas de tumeur atteignant les ganglions axillaires (ypN+), l'irradiation pariétale est recommandée ;
- en cas de tumeur ypN0, il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs cT3–T4 ou atteinte ganglionnaire) avant la chimiothérapie néo-adjuvante.

1.3. Irradiation des aires ganglionnaires

1.3.1. Irradiation axillaire

Deux cas sont possibles :

- en cas de curage chirurgical, elle majore le risque de lymphœdème. Ses indications sont limitées (atteinte ganglionnaire massive ; curage insuffisant : moins de dix ganglions prélevés) et doivent être discutées au cas par cas ;
- en l'absence de curage chirurgical :
 - si ganglion sentinelle sain : pas d'indication,
 - si ganglion sentinelle avec cellules isolées ou micrométastases : pas d'indication,
 - si ganglion sentinelle avec macrométastase : irradiation axillaire à discuter au cas par cas,
 - en l'absence de ganglion sentinelle : à discuter au cas par cas en fonction des facteurs de risque d'atteinte axillaire.

1.3.2. Irradiation sus- et sous-claviculaire

Une irradiation sus-claviculaire peut être proposée systématiquement en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire (après curage) ou du ganglion sentinelle avec macrométastase sans curage.

L'irradiation ganglionnaire s'attachera à irradier les zones non concernées par le curage chirurgical, soit les niveaux II et III de Berg (en se basant sur les clips chirurgicaux du curage axillaire pour définir la partie supérieure du curage), soit l'aire sus-claviculaire (Tableau 1). Une délimitation de ces zones est recommandée afin de bien les inclure dans les faisceaux de traitement.

L'irradiation sus-claviculaire peut entraîner une augmentation du volume pulmonaire irradié. Il est conseillé de réaliser une estimation du volume recevant 20 Gy ($V_{20\text{ Gy}}$) pulmonaire homolatéral et d'essayer de minimiser celui-ci. Un seuil de tolérance de l'ordre de 30 % paraît être raisonnable.

Tableau 1

Indication de l'irradiation des aires axillaires et sus- et sous-claviculaires.

Données anatomocliniques	Aires axillaires	Aire sus- et sous-claviculaires
≥ 10 ganglions atteints et/ou curage de moins de 10 ganglions mais la moitié ou plus atteints	Oui ^a	Oui
Ganglions atteints autres	Non	Oui
Ganglion sentinelle : macrométastase (≥ 2 mm) sans curage	Oui	Oui
Ganglion sentinelle : micrométastase ($\geq 0,2$ et < 2 mm) sans curage	Non	? ^a
Ganglion sentinelle : cellules isolées (< 2 mm) sans curage	Non	Non

Aire axillaire : soit l'aire axillaire du curage, soit en l'absence de curage les niveaux I et II de Berg ; ? : pas d'attitude consensuelle.

^a À discuter au cas par cas, en fonction des autres facteurs pronostiques.

Tableau 2

Bénéfices de l'irradiation de la chaîne mammaire interne : groupes prédictifs.

Groupe	Définition	Population
1	Sous-groupe bénéficiant avec une forte probabilité de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	Atteinte prouvée (biopsie positive) ou fortement suspecte (tomographie par émission de positons (TEP)–scanographie positive) Atteinte ganglionnaire axillaire importante (≥ 4 ganglions atteints), d'autant que la tumeur est centrale ou interne avec des critères d'agressivité (femme jeune, grade 3, récepteurs hormonaux non exprimés, etc.) Tumeur interne avec atteinte axillaire modérée (1–3 ganglions atteints)
2	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est probable	
3	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est possible	Tumeur externe avec atteinte axillaire modérée (1–3 ganglions atteints) Tumeur des quadrants internes pN0
4	Sous-groupe ne bénéficiant probablement pas de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	Tumeur externe et pas de ganglion histologiquement atteint

1.3.3. Irradiation mammaire interne

La décision d'irradiation de la chaîne mammaire interne est prise en fonction du rapport bénéfices/risques.

1.3.3.1. Bénéfices. Certaines patientes tirent bénéfice d'une irradiation mammaire interne. Il est impossible de définir précisément le sous-groupe qui pourrait en tirer bénéfice. La décision d'irradiation mammaire interne doit donc être prise au cas par cas, en tenant compte des facteurs de risque d'envahissement (atteinte ganglionnaire axillaire, taille tumorale, localisation dans le sein, âge de la patiente). Le Tableau 2 donne des indications sur le bénéfice potentiel de l'irradiation de la chaîne mammaire interne.

1.3.3.2. Risques. Si une irradiation de la chaîne mammaire interne est décidée, il faudra tenir compte de la dose reçue par le cœur. Le meilleur paramètre semble être la dose moyenne cardiaque (D_{moyCar}) : elle ne devrait pas dépasser 5 Gy. Les traitements associés seront également pris en compte (chimiothérapie, trastuzumab, etc.) ainsi que les maladies associées de la patiente. En cas de traitement par trastuzumab, la dose moyenne cardiaque pourrait être abaissée à 3 Gy.

2. Dose et fractionnement

2.1. Glande mammaire après tumorectomie

La dose recommandée est de 45 à 50 Gy dans l'ensemble de la glande mammaire.

Une complément d'irradiation du lit tumoral de 10 à 16 Gy est recommandée après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 45 à 50 Gy.

2.1.1. Fractionnement

L'hypofractionnement est à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs classées T1, T2, pN0, exprimant les récepteurs hormonaux, qui ne sont pas de haut grade histopronostique, en l'absence d'embolies vasculaires pératumorales et après résection en berges saines. Il n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante, ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée.

Quand l'hypofractionnement est proposé, les données ne permettent pas de conclure quant au bénéfice du *boost* et ses modalités de réalisation (dose et fractionnement).

Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés :

- 42,5 Gy/16 fractions en 22 jours, par fraction de 2,66 Gy ;
- 41,6 Gy/13 fractions en 5 semaines, par fraction de 3,2 Gy ;
- 40 Gy/15 fractions en 3 semaines, par fraction de 2,66 Gy.

En raison d'une augmentation de la dose par fraction, une vigilance particulière doit être apportée pour limiter la dose cardiaque, pulmonaire et assurer l'homogénéité des doses au sein du volume cible.

Pour les patientes très âgées, des modalités particulières de fractionnement peuvent être envisagées.

2.2. Irradiation de la paroi thoracique

Les données prospectives concernant l'irradiation pariétale ont été obtenues avec une irradiation de 45 à 50 Gy en fractionnement classique.

Il n'y a pas de données prospectives validant l'hypofractionnement en cas de mastectomie.

2.3. Irradiation des aires ganglionnaires

Les données prospectives concernant l'irradiation des aires ganglionnaires ont été obtenues avec une irradiation de 45 à 50 Gy en fractionnement conventionnel.

Il n'y a pas de données prospectives validant l'hypofractionnement des aires ganglionnaires du sein.

3. Examens nécessaires à la réalisation de la radiothérapie mammaire

L'oncologue-radiothérapeute doit disposer pour poser correctement les indications de l'irradiation du résultat du bilan préopératoire (mammographie, compte-rendu d'échographie, IRM et TEP-scanographie si ces examens ont été réalisés), du compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire, du compte-rendu opératoire et histologique de la pièce opératoire ainsi que des modalités de la chimiothérapie adjuvante réalisée.

En cas de traitement conservateur, il doit également disposer de l'imagerie préopératoire (mammographie, échographie, IRM). Des clips chirurgicaux (au minimum quatre) doivent avoir été posés pendant l'opération pour délimiter la cavité de tumorectomie.

4. Délimitation des volumes cibles

4.1. Glande mammaire après tumorectomie

La définition du volume mammaire est essentiellement clinique. Il est conseillé de cercler l'ensemble de la glande mammaire au moment de la scanographie de repérage (sillon sous-mammaire, racines interne et externe du sein, limite supérieure du sein). La cicatrice de tumorectomie et le mamelon sont également cerclés (Fig. 1).

Un volume cible anatomoclinique mammaire est défini ainsi : il convient de vérifier que l'ensemble de la glande mammaire visible sur le scanographe est inclus dans ce volume cible anatomoclinique. Le pectoral et les 5 premiers millimètres de la peau sont exclus sauf en cas d'atteinte cutanée.

Le volume cible prévisionnel est obtenu en adjoignant une marge de 5 à 10 mm autour du volume cible anatomoclinique.

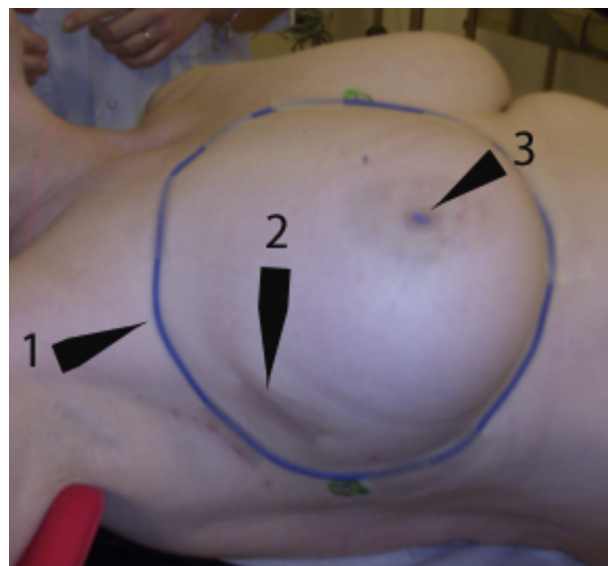


Fig. 1. Radiothérapie du cancer du sein : définition du volume mammaire : 1 : cerclage du sein ; 2 : repérage de la cicatrice ; 3 : repérage du mamelon.

4.2. Complément d'irradiation du lit tumoral (*boost*)

Le volume cible anatomoclinique du *boost* est défini par la cavité de tumorectomie : celle-ci est repérée grâce aux clips mis en place pendant la chirurgie. L'ensemble des clips est inclus dans le volume cible anatomoclinique, hormis les clips fichés dans le muscle grand pectoral et situés parfois à distance de la tumeur. On s'aide également des remaniements postopératoires, parfois bien visibles sur la scanographie postopératoire, ainsi que de la cicatrice de tumorectomie, qui doit être plombée lors du centrage en cas d'incision directe. Certains clips peuvent avoir migré après la chirurgie. Le positionnement de ces clips étant parfois difficile, il est fondamental de confronter le volume obtenu avec l'imagerie préopératoire, en tenant compte d'un éventuel remodelage peropératoire (oncoplastie).

Une échographie mammaire permet également de bien localiser la cavité de tumorectomie en l'absence de clips chirurgicaux. Elle donne les meilleurs résultats quand elle est réalisée tôt après la chirurgie.

Ce volume cible anatomoclinique ne doit pas dépasser le muscle grand pectoral ni le revêtement cutané.

Le volume cible prévisionnel du *boost* est obtenu en adjoignant une marge de 5 à 12 mm autour du volume cible anatomoclinique du *boost*. Cette expansion doit tenir compte de l'étendue de la chirurgie, de la taille tumorale initiale et de la taille des berges chirurgicales [4].

4.3. Paroi thoracique après mastectomie

La définition de la paroi thoracique est également essentiellement clinique : il est conseillé de marquer sur la peau les limites théoriques du sein (supérieure, inférieure et latérale) en se basant sur le sein controlatéral.

Sur la scanographie, à la différence du sein en place, on inclut la peau et le muscle pectoral dans le volume cible anatomoclinique.

4.4. Aires ganglionnaires

Rappel anatomique : il existe trois niveaux de Berg :

- niveau I : en dessous du petit pectoral ;
- niveau II : en arrière du petit pectoral ;
- niveau III : au-dessus du petit pectoral.

La position des aires ganglionnaires dépend très fortement de la position du bras. Il est très important, en cas d'irradiation ganglionnaire, d'avoir une position du bras reproductible entre le scanographe et la table de traitement avec une contention parfaite.

4.4.1. Aire axillaire : volume cible anatomoclinique axillaire

L'aire axillaire correspond :

- en cas de curage, à l'aire ayant fait l'objet du curage ;
- en l'absence de curage, à l'aire ganglionnaire axillaire proprement dite (niveaux I de Berg).

Les limites de l'aire axillaire sont :

- limite supérieure : croisement des vaisseaux axillaires avec le bord externe petit pectoral ;
- limite inférieure : insertion du grand pectoral sur les côtes (bien vue sur les coupes coronales) ;
- limite postérieure : bord antérieur du muscle sous scapulaire et du muscle grand dorsal ;
- limite antérieure : bord postérieur du grand pectoral ;
- limite interne : aire sous-claviculaire ;
- limite externe : limite externe du grand pectoral [5].

4.4.2. Aire sous-claviculaire incluant les niveaux II et III de Berg : volume cible anatomoclinique sous-claviculaire

Les limites de l'aire sous-claviculaire sont :

- limite antérieure : face postérieure du grand pectoral ;
- limite inférieure : coupe au-dessus des clips du curage et/ou incluant la zone en dedans de la veine sous-clavière ;
- limite postérieure : paroi thoracique ;
- limite supérieure : 1^{re} coupe où est visualisé le petit pectoral ;
- limite interne : bord latéral de la clavicule ;
- limite externe : bord externe du petit pectoral [6].

4.4.3. Aire sus-claviculaire : volume cible anatomoclinique sus-claviculaire

Les limites de l'aire sus-claviculaire sont :

- limite supérieure : 3 mm sous le cartilage cricoïde ;
- limite interne : en dehors de la thyroïde, en prenant les vaisseaux du cou ;
- limite inférieure : tête claviculaire ;
- limite externe : bord latéral du sterno-cléido-mastoïdien ;
- limite antérieure : bord postérieur du sterno-cléido-mastoïdien ;
- limite postérieure : muscle scalène antérieur en haut et confluent jugulocarotidien en bas [6].

4.4.4. Chaîne mammaire interne : volume cible anatomoclinique mammaire interne

Les lymphatiques suivent les vaisseaux mammaires internes. Il s'agit donc de repérer ces vaisseaux mammaires internes, ce qui apparaît régulièrement faisable sur une scanographie sans injection. La position de ces vaisseaux est variable d'une patiente à l'autre. Leur origine est située dans la fosse sus-claviculaire, puis ils descendent parallèlement au sternum jusqu'au sixième espace intercostal. Le volume cible anatomoclinique inclut les vaisseaux mammaires internes [7].

Afin d'harmoniser les pratiques, il est recommandé d'utiliser l'atlas de l'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) pour délimiter les volumes cibles, en considérant que l'aire IV remonte jusqu'à 1,5 cm sous le cartilage cricoïde [8].

5. Délimitation des organes à risque et contraintes de dose

5.1. Cœur

La coupe supérieure du cœur se situe juste en dessous de l'artère pulmonaire gauche. Celle-ci est habituellement bien visible même sans injection de produit de contraste.

Le volume cardiaque en totalité doit être délimité [9].

Il est également possible de délimiter les artères coronaires, même sans injection, en se basant sur l'atlas de Feng [8].

Contrainte de dose : le paramètre le mieux validé est la dose moyenne cardiaque. Le risque d'accident cardiaque augmente linéairement avec la dose. Il apparaît légitime de ne pas dépasser une dose moyenne au cœur de 5 Gy [10].

Si cette dose est dépassée, certaines techniques permettent de la minimiser :

- techniques particulières d'irradiation de la chaîne mammaire interne (cf. Section 6.5) ;
- cache sur la pointe du cœur à gauche par les lames du collimateur.

5.2. Poumon

Il n'y a pas d'étude dosimétrique précise corrélant le risque de pneumopathie radique et le volume pulmonaire irradié dans le cancer du sein.

Classiquement, l'épaisseur maximale de volume pulmonaire irradiée par les faisceaux tangentiels ne doit pas dépasser 2 cm (quantifiable sur les *beam-eye views*).

Par analogie avec les autres pathologies thoraciques, il paraît important de spécifier le V₂₀ homolatéral et d'essayer de ne pas dépasser 30 %.

5.3. Autres organes à risques

La moelle épinière peut être irradiée lors de l'irradiation sus-claviculaire. La dose maximale reçue ne doit pas dépasser 45 Gy.

La thyroïde est à délimiter en cas d'irradiation sus-claviculaire.

6. Technique d'irradiation

6.1. Glande mammaire

L'irradiation standard de la glande mammaire est tridimensionnelle.

La radiothérapie avec modulation d'intensité avec planification inverse est indiquée en cas de :

- sein très volumineux, induisant des hétérogénéités au sein de la glande mammaire (≥ 110 %) ;
- *pectus excavatum* ;
- cancer du sein bilatéral ;
- couverture inadaptée du volume cible prévisionnel avec une technique tridimensionnelle ou contraintes de dose pour les organes à risque non respectées ;
- paroi fine après mastectomie.

L'asservissement respiratoire (blocage inspiratoire) en cas d'irradiation du sein gauche pourrait permettre de diminuer la dose au cœur en particulier en cas d'irradiation ganglionnaire. Cette technique est conseillée si les contraintes de dose, en particulier cardiaques, ne sont pas respectées [11].

Les techniques d'irradiation mono-isocentrique permettent de s'affranchir du risque de recoupe lors de la multiplication des faisceaux d'irradiation dans un même traitement. En particulier,

Tableau 3
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du sein.

Situation clinique	Indication	Dose/fractionnement	Technique de Radiothérapie
<i>Irradiation de la glande mammaire après tumorectomie</i>	Systématique ^a Peut se discuter après entretien avec la patiente de plus de 70 ans pour les tumeurs < 2 cm, de grade I ou II, récepteurs hormonaux exprimés mais non HER2, R0, pN0 ^b	Classique ^a Hypofractionnement possible si ^a : > 50 ans et T1–T2, récepteurs hormonaux exprimés, R0, de grade I ou II, sans embolies, sans chimiothérapie adjuvante, sans radiothérapie ganglionnaire Fractionnements validés : (Dose totale/nombre fractions/dose par fraction) 41,6 Gy/13/3,2 Gy 42,5 Gy/16/2,66 Gy 40,0 Gy/15/2,66 Gy	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a Cancer du sein bilatéral Sein volumineux avec hétérogénéités importantes <i>Pectus excavatum</i> Couvertures inadéquates du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
<i>Complément de dose sur le lit tumoral (boost)</i>	Conseillé ^a Ce d'autant que la patiente est jeune	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Électrons Curiethérapie débit de dose pulsé ou haut débit de dose
<i>Irradiation partielle du sein</i>	Pas d'indication en routine ^a Peut être proposée au cas par cas, après discussion éclairée avec la patiente en cas de faible risque de récurrence locale ^b		
<i>Carcinome canalaire in situ</i>	Radiothérapie systématique ^a de la glande mammaire <i>Boost</i> à discuter au cas par cas	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI ^a selon les mêmes indications que le carcinome infiltrant
<i>Paroi thoracique après mastectomie</i>	Indiquée si ^a T3–T4 ^a Atteinte ganglionnaire ^a R1 ^a À discuter si T1–T2 pN0 et facteurs de rechute locale : âge < 40 ans, embolies, grade 3, surexpression du récepteur HER2/neu/EGFR2, mais non des récepteurs hormonaux, multifocalité	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a Cancer du sein bilatéral Paroi fine <i>Pectus excavatum</i> Couvertures inadéquates du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
<i>Aires ganglionnaires</i> Axillaires	Après curage : pas d'indication ^a À discuter en cas d'atteinte axillaire massive ^b En l'absence de curage ^a : ganglion sentinelle négatif/cellules isolées/micrométastases : pas d'indication ^b Ganglion sentinelle atteint par macrométastase ou pas de ganglion sentinelle : à discuter au cas par cas ^b	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a : couvertures inadéquates du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
Sus/sous-claviculaires	En cas d'atteinte ganglionnaire ou curage ou du ganglion sentinelle avec macrométastase ^a À discuter en cas d'atteinte du ganglion sentinelle avec micrométastase ^b	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a : couvertures inadéquates du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque
Chaîne mammaire interne	À discuter au cas par cas ^a Selon le rapport bénéfice risque Apport de la radiothérapie : Tableau 2	Classique ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ^a RCMI conseillée si ^a : couvertures inadéquates du volume cible prévisionnel et/ou contraintes de dose non respectées aux organes à risque

^a Indication standard.

^b Indication alternative.

lorsque les aires ganglionnaires doivent être traitées, cette technique évite le risque de surdosage dans le médiastin antérieur en cas de recoupe entre les faisceaux tangentiels et ceux antérieurs mammaires internes [12].

La technique en décubitus dorsal la plus fréquemment utilisée consiste en deux faisceaux tangentiels :

- patiente en décubitus dorsal, alignée sur le plan sagittal médian, sur un plan incliné de manière à horizontaliser le sternum, avec un support bras ;
- les angles de bras sont choisis pour couvrir le volume cible prévisionnel en faisant en sorte que l'épaisseur de poumon traitée n'excède pas 2 cm au centre du faisceau, mais elle ne doit pas être inférieure à 1 cm pour que l'isodose 95 % englobe correctement la paroi thoracique.

La technique en décubitus latéral peut être utilisée en cas de sein volumineux et ptosé [13].

6.2. Complément d'irradiation du volume tumoral

De nombreuses techniques sont envisageables : faisceaux tangentiels réduits, électrons, curiethérapie, etc. [14].

Il est difficile de schématiser les indications respectives de ces différentes techniques, qui dépendent tout autant de l'habitude des équipes que de la taille et de la localisation tumorale dans le sein, ainsi que de la taille du sein.

La technique du « boost intégré », réalisée avec modulation d'intensité n'a pour l'instant pas fait l'objet de suffisamment d'études pour être recommandée.

La curiethérapie est de haut débit de dose ou de débit de dose pulsé. Le volume du boost étant défini sur la scanographie dosimétrique, on choisit le nombre d'aiguilles et de plans appropriés pour couvrir ce volume cible anatomoclinique. La dose de curiethérapie de débit pulsé est de 16 Gy et celle de haut débit de dose de 10 Gy en une ou deux séances.

6.3. Paroi thoracique

Elle est habituellement traitée par deux faisceaux tangentiels, de manière identique à la glande mammaire. Elle peut être également réalisée par des faisceaux d'électrons.

La cicatrice de mastectomie doit être entièrement incluse dans les faisceaux. Si cette cicatrice débute très en interne, il est préférable de traiter la partie interne de la cicatrice par un faisceau spécifique d'électrons plutôt que d'élargir les tangentiels (augmentation du volume cardiaque et pulmonaire irradié) [15].

6.4. Irradiation axillaire et sous- et sus-claviculaire

Le niveau I de Berg est habituellement inclus dans les faisceaux tangentiels.

Les niveaux II et III de Berg sont la plupart du temps traités par un faisceau spécifique, antérieur. La technique tridimensionnelle permet de montrer que le faisceau antérieur ne permet pas toujours de couvrir ces niveaux II et III et que l'adjonction d'un faisceau postérieur est nécessaire.

Il faut s'assurer de l'absence de recoupe entre ces faisceaux ganglionnaires et les tangentiels lors de l'étape de simulation virtuelle.

6.5. Irradiation de la chaîne mammaire interne

Plusieurs techniques existent : il importe de choisir celle qui protège le mieux les organes critiques en fonction de la morphologie de la patiente et de la situation de la chaîne mammaire interne.

6.5.1. Technique classique : faisceau antérieur spécifique

Si cette technique est choisie, le volume cible doit être traité pour une part par photons et pour une autre par électrons. La dose au cœur définit la proportion de ces particules.

Il importe de minimiser le plus possible les recoupes avec les faisceaux tangentiels interne et sus-claviculaire pour éviter des zones de fibrose cutanée.

6.5.2. Technique : inclusion dans les faisceaux tangentiels

Dans certains cas, il est possible d'inclure l'ensemble de la chaîne mammaire interne dans les faisceaux tangentiels tout en respectant les organes critiques (poumon, cœur). Cela est en particulier possible quand les vaisseaux mammaires internes sont situés à distance de la ligne médiane.

6.5.3. Technique d'un faisceau chaîne mammaire interne tangentiel

Elle consiste à l'utilisation d'un faisceau antérieur asymétrique (pour réduire la pénombre), parallèle à l'inclinaison du faisceau tangentiel interne. Elle est peu utilisée en France [16,17].

6.6. Contrôle qualité

Avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, une imagerie portale de basse énergie (kV) hebdomadaire est nécessaire.

Avec la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, un contrôle quotidien est conseillé.

7. Interactions avec les traitements systémiques

7.1. Hormonothérapie

Avec le tamoxifène, plusieurs larges études rétrospectives ont montré qu'il était possible de délivrer en concomitance la radiothérapie et le tamoxifène.

Avec les inhibiteurs de l'aromatase, une administration concomitante est possible [18].

7.2. Chimiothérapie

Son administration concomitante à la radiothérapie permet de réduire la durée totale du traitement adjuvant. Elle pourrait également améliorer le taux de contrôle local :

- de type cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluoro-uracile (CMF) sans anthracycline : en concomitance, elle augmente la toxicité aiguë mais reste acceptable. L'irradiation peut donc être débutée pendant la chimiothérapie dans ce cas ;
- avec l'anthracycline et le docétaxel : en administration concomitante, la toxicité aiguë est majorée, de même probablement que la toxicité cardiaque. Elle est contre-indiquée en pratique quotidienne ;
- avec le paclitaxel : en l'absence de données prospectives de qualité, l'association concomitante n'est pas conseillée.

Le trastuzumab est habituellement poursuivi pendant l'irradiation. Dans ce cas, il faut faire particulièrement attention à la dose cardiaque.

Le [Tableau 3](#) présente la synthèse de ces recommandations.

Déclaration de liens d'intérêts

C.H. : interventions pour Sanofi, Janssen, Ipsen, Astellas, Roche. I.B. et M.A.M déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382–7.
- [2] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269–77.
- [3] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91–102.
- [4] Ringash J, Whelan T, Elliott E, Minuk T, Sanders K, Lukka H, et al. Accuracy of ultrasound in localization of breast boost field. *Radiother Oncol* 2004;72:61–6.
- [5] Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ, Battermann JJ, Hillen B. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004;71:287–95.
- [6] Atean I, Pointreau Y, Ouldamer L, Monghal C, Bougnoux A, Bera G, et al. A simplified CT-based definition of the supraclavicular and infraclavicular nodal volumes in breast cancer. *Cancer Radiother* 2013;17:39–43.
- [7] Kirova YM, Servois V, Campana F, Dendale R, Bollet MA, Laki F, et al. CT-scan based localization of the internal mammary chain and supra clavicular nodes for breast cancer radiation therapy planning. *Radiother Oncol* 2006;79:310–5.
- [8] Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118:205–8.
- [9] Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:10–8.
- [10] Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.
- [11] Giraud P, Djadi-Prat J, Morelle M, Pourel N, Durdux C, Carrie C, et al. Contribution of respiratory gating techniques for optimization of breast cancer radiotherapy. *Cancer Invest* 2012;30:323–30.
- [12] De Meerleer GO, Derie CM, Vakaet L, Fortan LG, Mersseman Jr BK, De Neve WJ. Execution of a single-isocenter three-field technique, using a multileaf collimator or tray-mounted cerrobend blocks: effect on treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:255–9.
- [13] Campana F, Kirova YM, Rosenwald JC, Dendale R, Vilcoq JR, Dreyfus H, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1348–54.
- [14] Smitt MC, Birdwell RL, Goffinet DR. Breast electron boost planning: comparison of CT and US. *Radiology* 2001;219:203–6.
- [15] Kirova YM, Campana F, Fournier-Bidoz N, Stihart A, Dendale R, Bollet MA, et al. Postmastectomy electron beam chest wall irradiation in women with breast cancer: a clinical step toward conformal electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1139–44.
- [16] Hurkmans CW, Saarnak AE, Pieters BR, Borger JH, Bruinvis IA. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1421–9.
- [17] Van der Laan HP, Dolsma WV, van't Veld AA, Bijl HP, Langendijk JA. Comparison of normal tissue dose with three-dimensional conformal techniques for breast cancer irradiation including the internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1522–30.
- [18] Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:258–65.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 20

Radiothérapie des cancers primitifs du poumon

Radiotherapy for primary lung carcinoma

P. Giraud^{a,*}, T. Lacornerie^c, F. Mornex^{d,e}

^a Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Université Paris-Descartes, Paris-Cité Sorbonne, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

^c Service de physique médicale, centre Oscar-Lambret, 3, avenue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France

^d EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

^e Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France



INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer du poumon
Radiothérapie
Chimioradiothérapie
Asservissement respiratoire
Radiothérapie stéréotaxique

Keywords:

Lung carcinoma
Radiotherapy
Chemoradiotherapy
Respiratory gating
Stereotactic radiotherapy

RÉSUMÉ

Les indications, doses, techniques de radiothérapie, association à une chimiothérapie concomitante, des cancers primitifs du poumon sont présentées. Les recommandations de délimitation des volumes cibles et organes à risques sont détaillées.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Indication, doses, technique of radiotherapy and concomitant chemotherapy, for primary lung carcinoma are presented. The recommendations for delineation of the target volumes and organs at risk are detailed.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Avec une estimation à plus de 30 000 nouveaux cas par an, le cancer du poumon est au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France [1]. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans. Près de 85 % de ces cancers sont des formes dites « non à petites cellules » et représentent ainsi l'histologie prédominante. Le facteur de risque principal de ce type de cancer est le tabagisme. La survie de ce cancer est fortement corrélée avec le stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge. Tous stades confondus, le taux de survie relative à 5 ans est estimé à environ 14 % [2]. Pour les cancers diagnostiqués alors qu'ils sont localisés, donc le plus souvent accessibles à un traitement local (chirurgie, radiothérapie en conditions stéréotaxiques), le taux de survie à 5 ans peut atteindre 50 %. Mais du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients sont d'emblée atteints d'une maladie localement évoluée ou métastatique. Chez ces patients, la radiothérapie, le plus souvent associée

à une chimiothérapie, est le traitement de référence. La radiothérapie classique donne des résultats décevants, y compris pour des tumeurs de faible stade. Le taux de contrôle local à 5 ans est de 30 à 50 % et celui de survie globale de 10 à 30 %. En outre, les effets secondaires aigus et chroniques restent fréquents, particulièrement les effets secondaires pulmonaires, qui peuvent entraîner une altération de la fonction respiratoire. Récemment, pour les cancers de stade I surtout, les progrès en robotique et en informatique ont permis d'optimiser la radiothérapie et d'utiliser de nouvelles techniques plus précises, mais toutefois plus complexes, dont les premiers résultats sont prometteurs [3].

1. Radiothérapie des tumeurs pulmonaires non à petites cellules

1.1. Indications de la radiothérapie

Les indications thérapeutiques sont présentées dans les Standards-options-recommandations (SOR) publiées en 2009 [4]. Les cancers du poumon non à petites cellules sont classés selon

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.giraud@aphp.fr (P. Giraud).

leur stade *Tumor node metastasis* (TNM). Cette classification, actualisée en 2009 (7^e édition) par l'Union internationale contre le cancer (UICC), permet d'orienter la stratégie thérapeutique initiale (Annexes 1 et 2). L'oncologue radiothérapeute informe le patient et lui remet un plan personnalisé de soins. Il assure la définition des volumes d'intérêt, la prescription des doses et dirige l'ensemble du traitement en relation avec le physicien médical et les autres membres de l'équipe soignante de radiothérapie.

1.1.1. Stades I et II

Le traitement standard repose sur la chirurgie. Pour les patients non opérables, ou refusant la chirurgie, une irradiation externe conformationnelle à visée curative avec un fractionnement classique était communément réalisée si l'état respiratoire du patient le permettait. Pour les stades I, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques devient une alternative. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis. Un traitement par radiofréquence, dont les résultats semblent moins satisfaisants, peut également être proposé. Pour les cancers de stade II, une irradiation classique peut être discutée en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie en cas d'atteinte pariétale ou d'exérèse incomplète. Dans le cas particulier où la tumeur se présente sous une forme endobronchique exclusive, une curiethérapie peut constituer une alternative à la radiothérapie externe [4,5].

1.1.2. Stades III

Les cancers de III doivent être séparés en cancers de IIIA, résécables, éligibles à un traitement chirurgical, et IIIB non résécables, et IIIB, où la chimioradiothérapie est le traitement de référence.

En pratique, pour les cancers de stade IIIA résécables, il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique standardisée. La prise en charge doit être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle repose sur un traitement multimodal, associant la chimiothérapie et la radiothérapie, voire la chirurgie. Pour les cancers de stade IIIA non résécables et ceux de stade IIIB, le traitement de référence repose sur une chimioradiothérapie concomitante. La prise en charge est cependant guidée par l'évaluation du score de performance, l'âge et les maladies associées. Pour les patients d'indice de performance 0 et 1, âgés de plus de 70 ans, avec peu de maladies associées, une chimioradiothérapie concomitante comprenant une bithérapie à base de sels de platine (plutôt du cisplatine) et une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle doit être proposée. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis. En cas de contre-indication à la chimioradiothérapie concomitante, une chimioradiothérapie séquentielle peut être préférée (patients âgés, indice de performance 2, etc.). Pour les patients d'indice de performance supérieur ou égal à 2, il n'y a pas d'attitude standard. Une radiothérapie exclusive peut être proposée.

En situation postopératoire, pour les cancers de stade pN2, une irradiation médiastinale est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, les inclusions dans un essai en cours (*lung adjuvant radiotherapy trial* [ART] – Intergroupe francophone de cancérologie thoracique [IFCT] 0503, promotion institut Gustave-Roussy) doivent être encouragées afin de déterminer son bénéfice dans cette indication [4,5]. Pour ceux de stade pT3R1, la radiothérapie postopératoire est un standard ; elle est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour les pT3R0.

1.1.3. Stades IV

Les métastases synchrones, classiquement une à trois (oligo-métastases), à un cancer de stade T1-3, N0-1 doivent bénéficier d'un traitement à visée curative (chirurgie ou radiothérapie). Chez un malade opéré, l'existence d'une à trois métastases synchrones (cérébrale, pulmonaire ou surrenalienne) est une indication à une chirurgie et/ou radiothérapie à visée curative. L'existence de

deux ou trois métastases cérébrales (synchrones ou métachrones) doit conduire en réunion de concertation pluridisciplinaire à la discussion d'un éventuel traitement curatif. Une irradiation complémentaire de l'encéphale en totalité ou du lit opératoire peut être réalisée après exérèse neurochirurgicale ou après radiothérapie en conditions stéréotaxiques (cf. chapitre sur les métastases cérébrales [6]).

La radiothérapie hypofractionnée est le traitement de référence des symptômes associés à des métastases osseuses symptomatiques ou cérébrales multiples (plus de trois).

Une radiothérapie thoracique hypofractionnée à visée palliative peut être délivrée en cas de symptômes thoraciques importants [4,5]. Un traitement désobstructif endobronchique peut être indiqué dans les obstructions proximales graves.

1.2. Dose totale et fractionnement

Les doses de prescription varient selon que la radiothérapie est délivrée exclusivement, associée ou non à de la chimiothérapie, ou en situation postopératoire [5].

1.2.1. Radiothérapie exclusive

La dose totale à délivrer en fractionnement classique varie entre 66 et 70 Gy ; l'augmentation de dose au-delà est une voie de recherche. Cette dose est entendue au sens des rapports 50, 62 et 83 de l'*International commission on radiation units and measurements* (ICRU), c'est-à-dire qu'elle est représentative de la dose reçue à l'intérieur du volume. Le volume cible prévisionnel dans les traitements pulmonaires demande une compréhension particulière. Le volume cible prévisionnel est l'enveloppe qui contient le volume cible anatomoclinique avec une marge pour s'assurer que celui-ci reçoit la dose de prescription avec une probabilité acceptable. Il contient donc des parties de poumon de faible densité où la dose calculée n'est pas représentative de la dose reçue par le volume cible anatomoclinique, il doit être compris comme la « fuite » pour les traitements de sein par faisceaux tangentiels. La dose de 66 Gy apparaît comme celle minimale à atteindre ; il a été publié que la dose de 60 Gy associée à une chimiothérapie concomitante ne permettrait d'obtenir seulement qu'un taux de contrôle locorégional de 70 % à 3 ans [7]. On observe une forte relation entre l'augmentation de la dose totale et le taux de contrôle local [8]. Les oncologues radiothérapeutes nord-américains prescrivent la dose totale plutôt sur l'isodose d'enveloppe alors que les européens prescrivent au point de l'ICRU. La dose de 60 Gy prescrit sur l'isodose 90–95 % et recommandée à l'issue de l'étude du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0617 est donc proche de « notre » 66 Gy français prescrite au point de l'ICRU, même si cet essai a mélangé les équipes utilisant les algorithmes de type A et de type B [9].

L'irradiation médiastinale prophylactique des aires considérées comme « non envahies » sur la scanographie, la tomographie par émission de positons (TEP) et les éventuelles vérifications histologiques (médiastinoscopie, échoendoscopie bronchique, ultrason endoscopique, etc.), à la dose de 46 Gy, ne doit plus être réalisée [5,10–13].

Les résultats des différentes études sur la radiothérapie hyperfractionnée, en comparaison à une radiothérapie classique, ne sont pas convergents et ne permettent pas de conclure [4]. Pour ce qui concerne la radiothérapie hyperfractionnée accélérée continue, un essai (CHART [*Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy*] [CHART] – 54 Gy ; 1,5 Gy, trois fois par jour sur 12 jours) a pu mettre en évidence un bénéfice en termes de survie globale (médiane à 15,6 mois contre 12,9 mois, *hazard ratio* [HR]=0,78 ; IC 95 % [intervalle de confiance à 95 %]=0,65–0,94, *p*=0,008) en comparaison à la radiothérapie classique [7]. Celle-ci est cependant associée à un surcroît d'œsophagites aiguës sévères et n'est pas réalisée en routine.

Pour les tumeurs de l'apex de type Pancoast-Tobias, la stratégie habituelle propose une chimioradiothérapie préopératoire à une dose inférieure à 50 Gy (généralement 46 Gy) en fractionnement classique, suivie d'une réévaluation, puis d'une chirurgie si elle est possible. En cas de non-résécabilité, la dose est complétée jusqu'à 66–70 Gy.

1.2.2. Radiothérapie postopératoire

Après une chirurgie complète, la radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée chez les patients atteints de cancer sans envahissement ganglionnaire médiastinal [14]. Les indications postopératoires sont donc plus rares et non complètement validées [14]. En cas de résection R1, une dose de 60 à 66 Gy est préconisée dans la zone en excès non complète. Pour les lésions de stade pT3R0, notamment celles situées au contact de la paroi thoracique et d'exérèse difficile, une dose de 50 à 56 Gy peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire [4].

Pour les cancers de stade pN2, si l'indication est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire, il est proposé une irradiation médiastinale à la dose de 46 à 54 Gy en fractionnement classique.

Le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de 6 à 8 semaines après la chirurgie et de 1 mois après une chimiothérapie adjuvante [15–17].

1.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Le dossier du patient comprend habituellement l'observation médicale avec l'interrogatoire, notamment les antécédents médicaux et les maladies associées, un examen clinique complet, les comptes-rendus de l'endoscopie et des explorations fonctionnelles respiratoires, le compte-rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques, le compte-rendu opératoire si réalisé et le compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Sur le plan de l'imagerie, parallèlement au bilan d'extension comprenant une scanographie thoracique et de l'abdomen supérieur, une scanographie, voire une IRM cérébrale, une tomoscintigraphie avec émission de positons au fluorodésoxyglucose (^{18}F FDG) est recommandée, si possible en position de traitement pour faciliter le recalage avec la scanographie de planification. Une IRM thoracique est importante pour les tumeurs de l'apex (Pancoast-Tobias) ou pararadiennes.

La tomographie par émission de positons permet une meilleure estimation du stade et une meilleure délimitation du volume cible, notamment en cas d'atélectasie. Cependant, aucune méthode automatique n'est validée. Par ailleurs, l'interprétation des adénomégalies médiastinales supracentimétriques doit être prudente, compte tenu des faux-positifs. Il est ainsi conseillé de coopérer avec un spécialiste en médecine nucléaire lors de la délimitation sur l'imagerie métabolique [18–22].

Sur le plan respiratoire, des épreuves fonctionnelles respiratoires complètes avec étude de la diffusion du monoxyde de carbone et une gazométrie artérielle doivent être réalisées avant la radiothérapie. Il est conseillé d'effectuer une irradiation thoracique classique avec technique d'asservissement respiratoire ou en conditions stéréotaxiques si le volume expiré maximal en une seconde est inférieur à 40 % de la valeur théorique, si la PaO_2 est inférieure à 60 mmHg, ou si le rapport diffusion du monoxyde de carbone–volume alvéolaire (capacité de diffusion du monoxyde de carbone par unité de volume alvéolaire) est inférieur à 60 % de la valeur théorique [4,15]. Une scintigraphie de ventilation et perfusion avec comptage séparé peut être utile pour éviter un volume de parenchyme pulmonaire sain particulièrement fonctionnel.

1.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images tomodynamométriques

L'acquisition des données anatomiques doit être précise. Elle est réalisée à l'aide d'une scanographie en position de traitement : en décubitus dorsal, avec un système d'immobilisation personnalisé type Alpha Cradle® ou un simple repose-bras pour améliorer la reproductibilité, les bras le long du corps en cas de tumeur apicale ou au-dessus de la tête dans tous les autres cas, avec une injection de produit de contraste, si possible, après vérification de la clairance de la créatinine [5,20]. L'acquisition doit couvrir l'ensemble des structures anatomiques d'intérêt (poumons en totalité, cœur, œsophage, etc.). Habituellement, la limite d'acquisition supérieure est la glotte et la limite inférieure est l'interligne L1–L2. L'épaisseur des coupes doit être inférieure à 5 mm ; une épaisseur de 2,5 mm est un bon compromis entre qualité et nombre de coupes [20]. Un dispositif d'asservissement respiratoire est recommandé, notamment pour les lésions tumorales situées à la partie moyenne et inférieure du thorax [20,23].

1.5. Délimitation des volumes d'intérêt

1.5.1. Définition des volumes cibles

Seuls les structures ou volumes anatomiques considérés comme tumoraux sont irradiés. Ainsi, seuls les ganglions pathologiques, notamment médiastinaux, sont pris en compte dans le volume cible macroscopique ou volume tumoral macroscopique. L'aire sus-claviculaire sera irradiée en cas de tumeur de l'apex ou d'atteinte massive des aires ganglionnaires médiastinales hautes sous-jacentes (aires 1 et 2) [12,24]. Une chimiothérapie néoadjuvante est de plus en plus prescrite avant la radiothérapie. En l'absence de données, le volume cible macroscopique correspond au volume tumoral d'avant la chimiothérapie, excepté en cas d'atélectasie importante. Dans certaines études, il a été proposé d'augmenter la dose totale sur le volume résiduel après chimiothérapie, tout en traitant le volume initial aux doses standard. Une réflexion semblable est en cours dans le cadre de protocoles de recherche en adaptant l'augmentation de la dose en fonction des zones intratumorales de radiorésistantes et/ou de prolifération déterminées par l'imagerie métabolique [12,20,25].

1.5.1.1. Définition des volumes tumoraux macroscopiques. Le volume tumoral macroscopique correspond à la tumeur pulmonaire (GTV_T) et aux adénopathies visibles à l'imagerie (GTV_N). Il est important de bien définir la fenêtre de contourage optimale pour la scanographie. Les valeurs « optimales » retenues pour la visualisation de la tumeur intraparenchymateuse sont un niveau de -600 unités Hounsfield (UH) et une fenêtre de ± 1600 unités Hounsfield. Pour la visualisation du médiastin, les valeurs optimales sont un niveau de $+20$ unités Hounsfield et une fenêtre de ± 400 unités Hounsfield [20]. Il n'y a pas encore de valeurs recommandées pour la tomographie par émission de positons, une attention particulière doit donc être apportée à ces réglages. Un ganglion est considéré comme pathologique si son petit diamètre est supérieur à 1 cm, s'il fixe sur la tomographie par émission de positons ou, a fortiori, si l'atteinte histologique est confirmée (médiastinoscopie, échoendoscopie bronchique, etc.) [20–22].

1.5.1.2. Définition du volume cible anatomoclinique. Le volume cible anatomoclinique inclut le volume tumoral macroscopique augmenté de la maladie infraclinique :

- CTV_T : les expansions à ajouter autour du GTV_T doivent tenir compte de l'envahissement tumoral microscopique non visible à l'imagerie. Cet envahissement varie de 5 à 8 mm selon le type histologique [26] ;

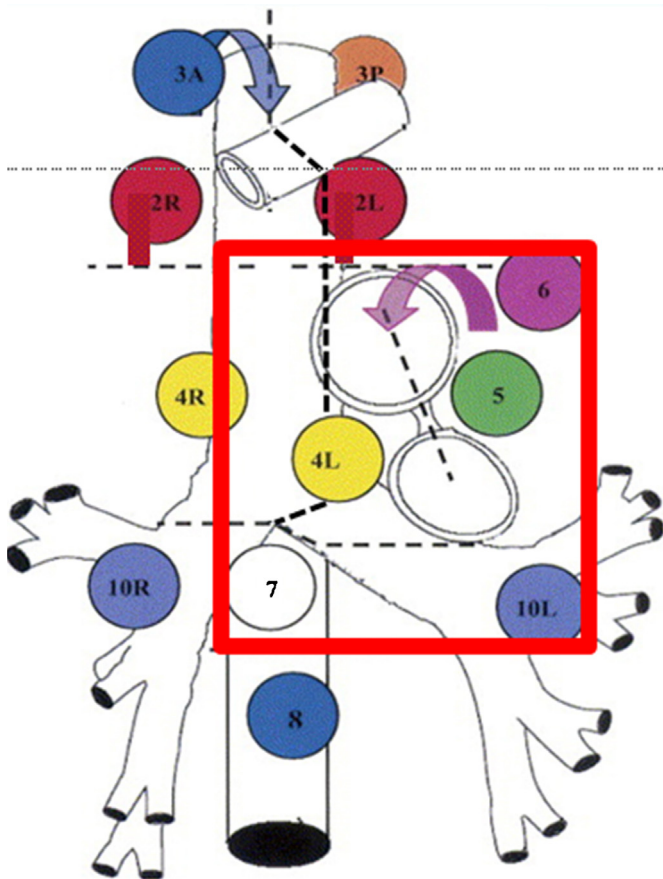


Fig. 1. Exemple des aires ganglionnaires qui doivent être incluses dans les volumes d'irradiation postopératoire pour une tumeur du lobe pulmonaire inférieur gauche avec adénopathies en 10L, 5 et 7 : aires 10L (hile gauche), 5 (fenêtre AP) et 7 (sous-carénaire), la bronche souche homolatérale, toutes les aires ganglionnaires reliant deux aires atteintes (6, 4L).

En situation postopératoire, il doit inclure la bronche souche et la région hilare homolatérales et les éventuelles extensions de la plèvre médiastinale péritumorale.

- CTV_N : autour des ganglions envahis, il est recommandé un CTV_N de 3 mm si le plus petit diamètre du ganglion est inférieur à 2 cm et 8 mm au-delà [27]. En situation postopératoire, il est déterminé des régions ganglionnaires – définies selon la classification de Mountain et Dresler – à « haut risque » en fonction du site tumoral initial [28–30]. Le drainage du lobe supérieur droit se fait préférentiellement dans les aires 7, puis 4R et parfois 8 et 9 ; pour le lobe moyen, dans les aires 7 et 4R ; pour le lobe inférieur droit, dans les aires 4R, 2R et plus rarement 7 ; pour le lobe inférieur gauche, surtout dans l'aire 7, puis 4R et 2R, moins souvent dans l'aire 5 et au-delà 4L et 2L ; enfin pour le lobe supérieur gauche, dans les aires 4L, 2L et 3 (Fig. 1) [29,31]. Selon le protocole *lung adjuvant radiotherapy trial* qui a fait l'objet d'un consensus international, il est recommandé d'inclure les aires ganglionnaires envahies d'après le compte-rendu opératoire et l'imagerie, celles reliant deux aires atteintes, et le CTV_N doit être étendu à l'aire au-dessus de la dernière aire atteinte et au-dessous du premier relais ganglionnaire envahi.

1.5.1.3. Définition du volume cible prévisionnel. Il est important que chaque centre détermine la valeur de ces marges en fonction de sa propre technique ou procédure de traitement. Le plus souvent, le volume cible prévisionnel représente une marge de 5 à 10 mm autour du volume cible anatomo-clinique [20,24]. La marge du volume cible anatomo-clinique au volume cible prévisionnel se

Tableau 1

Radiothérapie des cancers du poumon : principales contraintes de dose pour une irradiation thoracique en fractionnement classique.

Organes	Rapport dose–volume	Dose moyenne	Dose maximale
Poumon ^b	$V_5 \leq 42\%$ ^a	15–20 Gy	
	$V_{13} \leq 40\%$		
	$V_{20} \leq 30\%$		
	$V_{30} \leq 20\%$		
Cœur	$V_{40} \leq 30\%$		
	$D_{100} \leq 30$ Gy		
Œsophage	$V_{50} \leq 35\%$		
Moelle			45 Gy

V_x : volume recevant x Gy ; $V_x \leq y\%$: le volume de l'organe recevant la dose x doit être inférieur ou égal à y % de cet organe.

^a Ou le plus faible possible.

^b Volume des deux poumons (*quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic* [36]).

décompose en marge pour tenir compte des mouvements internes (volume cible interne) et marge de positionnement (*set-up margin*). Ces deux marges sont indépendantes et doivent s'additionner de manière quadratique.

Pour réduire le volume cible interne, notamment pour les tumeurs des lobes moyen et inférieur, il est conseillé d'utiliser une technique d'asservissement respiratoire, plutôt en blocage volontaire ou actif en inspiration profonde [20,23], ou une stratégie probabiliste (*mid-ventilation*) à partir d'une scanographie quadridimensionnelle [32].

La stratégie développée pour traiter une tumeur du lobe supérieur, qui présente un déplacement limité (3 à 4 mm selon les directions), n'est pas la même pour une tumeur proche du diaphragme (jusqu'à 52 mm dans l'axe tête–pied). Pour une tumeur de l'apex, la marge peut être fixée arbitrairement à 5 mm. À l'opposé, pour les localisations des lobes inférieurs, il est conseillé d'utiliser un système d'asservissement respiratoire [20,23].

Les marges « optimales » proposées ci-dessous seront bien sûr réduites en fonction des histogrammes dose–volume finaux.

1.5.2. Définition des organes à risque

Un numéro spécial de *Cancer/Radiothérapie* reprend en détail l'ensemble des organes à risque et les contraintes de doses pour l'irradiation thoracique [33]. Succinctement, les principaux organes à risque pour l'irradiation pulmonaire comprennent les deux poumons, le cœur, l'œsophage, le plexus, les vertèbres et la moelle épinière [20]. L'ensemble de ces organes doit donc apparaître sur les histogrammes dose–volume (Tableau 1). Les niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification clinique et après informations et accord du patient. Ils doivent tenir compte de ses maladies associées et des traitements associés. En dehors du fractionnement classique (1,8 à 2,1 Gy par fraction), notamment lors de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée, les objectifs de dose délivrée aux organes à risque doivent être adaptés et interprétés avec prudence [24].

1.5.2.1. Poumon sain. L'ensemble des deux poumons doit être délimité [20]. Les recommandations de la littérature sont hétérogènes, prenant en compte parfois les deux poumons, parfois ce volume pulmonaire total moins le volume cible prévisionnel ou le volume tumoral macroscopique, etc. Classiquement, le risque de complications est analysé à partir du volume des deux poumons duquel le volume cible prévisionnel est soustrait. Les contraintes sont alors les suivantes : V_{20} (volume des deux poumons–volume cible prévisionnel recevant une dose d'au moins 20 Gy) : < 30 ou 35% et $V_{30} < 20\%$ ($V_x =$ volume recevant x Gy) [34,35]. La *quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic* (Quantec) donne des valeurs identiques pour l'ensemble des deux poumons sans retirer le volume cible prévisionnel [36]. En cas de poumon unique, les

données sont encore moins nombreuses. Il est recommandé que le V_{20} soit inférieur à 20 % [15]. D'autres données attirent l'attention sur les doses moyennes avec des limites du V_5 inférieur à 42 à 60 % et V_{13} inférieur à 40 %. La dose moyenne serait le meilleur paramètre prédictif de pneumopathie radique avec un seuil entre 15 et 20 Gy ; la valeur de 20 Gy est celle la plus généralement retenue dans les études [37,38]. Enfin, pour les systèmes de planification (*treatment planning system* [TPS]) qui permettent de calculer les valeurs de *normal tissue complications probability* ou probabilité de complications des tissus sains (NTCP), les valeurs de 15 ou 18 % sont habituellement fixées [37,39].

1.5.2.2. Cœur. Le volume cardiaque doit être délimité jusqu'à l'émergence des gros vaisseaux (aorte et artères pulmonaires). Bien que les données soient limitées, il est recommandé de ne pas dépasser 40 Gy dans le tiers du volume cardiaque (V_{40} inférieur à 30 %) et 30 Gy sur tout le cœur (D_{100} inférieure à 30 Gy), en étant particulièrement prudent en cas de coronaropathie ou de risque d'insuffisance cardiaque [40].

1.5.2.3. Œsophage. Le risque d'œsophagite de grades 3 et 4 semble plus corrélé avec l'association de chimioradiothérapie concomitante qu'à la longueur d'œsophage irradiée.

La contrainte habituellement retenue consiste à ce que le volume de l'œsophage recevant au moins 50 Gy soit inférieur à 35 % du volume œsophagien total (V_{50} inférieur à 35 %) [33,41,42]. D'autres paramètres prédictifs d'œsophagite ont été décrits comme la dose moyenne à l'œsophage qui devrait être inférieure à 28 ou 34 Gy selon les études, ou le volume d'œsophage recevant au moins 50 ou 60 Gy [43].

1.5.2.4. Vertèbres. Une attention particulière doit être portée aux doses reçues aux vertèbres qui peuvent présenter des fractures radio-induites secondaires. Les facteurs de risque habituellement retrouvés sont les fortes doses par fraction, le sexe féminin et un âge de plus de 65 ans [44].

1.5.2.5. Plexus brachial. Le plexus brachial doit être délimité pour les tumeurs de l'apex et les doses au-delà de 50 Gy, de l'émergence des racines de C5 à T1 jusqu'à leur croisement avec les arcs antérieurs des 1^{re} et 2^e côtes. La dose maximale à ne pas dépasser selon l'extension tumorale est de 55–60 Gy, une dose supérieure peut être délivrée, surtout lorsque la tumeur comprime le plexus brachial, après évaluation du rapport bénéfice–risque (66–70 Gy) [45].

1.6. Techniques d'irradiation

1.6.1. Description de la technique de référence de radiothérapie conformationnelle « standard »

La dosimétrie doit être réalisée avec un système de planification du traitement qui prend en compte les hétérogénéités de dose rencontrées dans le thorax (type B). Compte tenu de ces hétérogénéités et de l'élargissement de la pénombre qui en résulte, des photons de 6 à 10 MV au maximum doivent être recommandés [20].

Pour une meilleure distribution de dose, il est recommandé de réaliser une balistique avec de trois à cinq faisceaux d'emblée. Cette balistique est à adapter en fonction de la taille, de la localisation tumorale et aux contraintes de dose décrites ci-dessus. Des réductions successives peuvent être proposées au cours du traitement en fonction de modifications anatomiques (par exemple la levée d'une atelectasie) ou de la réponse tumorale. Des études sont en cours pour ajuster la planification dosimétrique sur l'imagerie métabolique en cours d'irradiation (*dose painting*).

1.6.2. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

En radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dynamique, les mouvements des lames du collimateur permettent de moduler l'intensité des faisceaux pendant l'irradiation. La dosimétrie est habituellement réalisée grâce à un logiciel spécifique par planification inverse déterminant la fluence de chaque faisceau en fonction des contraintes de dose imposées préalablement par l'oncologue radiothérapeute. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet de répondre aux principes d'optimisation de la dose.

Dans le cancer du poumon, il n'y a pas d'étude clinique prospective comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [46]. Son bénéfice dosimétrique théorique a incité de nombreuses équipes à la proposer pour traiter les cancers localement évolués ne pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical [47]. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité se développe dans cette indication et elle est actuellement recommandée dans plusieurs pays à la majorité des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules [48]. Si elle paraît compatible avec les mouvements respiratoires, il est toutefois nécessaire de s'assurer que le risque d'interférence est faible [49].

1.6.3. Description de la technique de radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Dans les cancers du poumon, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'adresse habituellement à de petites lésions pulmonaires de stade T1N0 ou T2N0 inférieures à 5 cm avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables en raison de maladies associées. Le taux de contrôle local à 3 ans est supérieur à 85 % dans la plupart des séries. Les taux de survie sont variables, vu les maladies associées des patients traités, mais sont supérieurs à ceux observés après une radiothérapie classique ; les taux à 2 ans (56 à 80 %) peuvent être semblables à ceux de la chirurgie, avec des taux de toxicité tardive acceptables. La toxicité est plus importante pour les tumeurs centrales situées à proximité du médiastin. Les doses utilisées sont très hétérogènes dans la littérature, de même que la spécification de la prescription et l'utilisation des algorithmes de calcul de dose. Les doses vont de 3 à 22 Gy par fraction avec des doses totales pour les lésions périphériques pouvant aller jusqu'à 60 Gy en trois fractions. Toutes les études ont retrouvé la nécessité de délivrer une dose totale équivalente biologique d'au moins 100 Gy pour obtenir les meilleurs résultats [50,51]. Les schémas de fractionnement sont adaptés à la localisation et à la taille de la tumeur. Ainsi, de plus fortes doses par fraction sont fréquemment utilisées pour les tumeurs les plus volumineuses (avec un diamètre maximal de 5 cm) et les plus périphériques. Les algorithmes de type A, très utilisés jusqu'à récemment, surestiment la dose délivrée et ce d'autant plus que la cible est petite, ainsi une escalade de dose « sans le savoir » était réalisée en fonction de la taille de la cible. Pour les tumeurs situées à proximité d'organes à risque, les doses par fraction sont plus faibles. À titre d'exemple, il est utilisé trois fractions de 18 à 20 Gy pour les tumeurs des stades T1, cinq fractions de 11 à 12 Gy pour celles T2 ou proches de la paroi thoracique et huit fractions de 7,5 Gy pour celles proches du médiastin [50,51]. La radiothérapie pulmonaire en conditions stéréotaxiques est maintenant considérée comme le traitement de référence chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade I inopérable pour raisons médicales [52].

Dans les études, une preuve histologique de malignité n'est pas toujours obtenue et, le cas échéant, seuls des arguments indirects à l'imagerie en faveur d'une malignité associés à une forte probabilité clinique (facteurs de risque) suffisent pour poser l'indication. Cette attitude pragmatique est consécutive du fait qu'il est

souvent difficile de réaliser une biopsie de ces tumeurs de petite taille chez des patients pour lesquels une chirurgie a été refusée et chez qui les gestes invasifs diagnostiques sont risqués. En outre, les lésions pulmonaires spiculées et évolutives avec un hypermétabolisme à la tomographie par émission de positons ne sont bénignes que dans 4 % des cas dans les séries chirurgicales [53]. Les résultats de la littérature chez ces patients irradiés sans confirmation histologique sont semblables à ceux des séries chirurgicales ou de radiothérapie avec biopsies [54–57]. Chez les patients pour lesquels il n'est pas possible d'avoir un examen anatomopathologique, il est souhaitable d'avoir deux examens radiologiques successifs témoignant d'une évolutivité tumorale [52]. Une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire est souhaitable.

1.7. Techniques d'asservissement respiratoires

L'irradiation avec asservissement respiratoire permet de mieux adapter les faisceaux d'irradiation à la tumeur et ainsi de protéger certains organes critiques (le poumon, le cœur, etc.). Deux principales approches peuvent être actuellement distinguées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie préthérapeutique et l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné. Enfin une stratégie récente, le *tracking*, consiste à suivre en temps réel les mouvements de la tumeur ou à adapter en continu les faisceaux d'irradiation à ses mouvements soit en la localisant directement si elle est visible sur l'imagerie, soit en suivant un repère fiduciel radio-opaque implanté dans la tumeur ou à proximité.

L'irradiation des tumeurs proches du diaphragme, très mobiles avec la respiration et, quelle que soit la localisation tumorale, l'irradiation thoracique des patients atteints d'une insuffisance respiratoire importante représentent les principales indications actuelles [23,57].

2. Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules

Le cancer du poumon à petites cellules représente 15 à 20 % des cancers pulmonaires. Il est en grande majorité associé à une exposition tabagique et sa fréquence diminue avec la baisse de la consommation de tabac. Malgré des améliorations récentes, le pronostic reste défavorable avec une survie médiane sans traitement de 2 à 4 mois, de 15 à 20 mois si la tumeur est limitée et de 8 à 13 mois si elle est étendue. La maladie se présente le plus souvent sous la forme d'une masse médiastinale volumineuse ; cependant, l'extension métastatique est extrêmement fréquente représentant plus de 75 % des présentations cliniques au moment du diagnostic [58].

2.1. Indications de la radiothérapie

Bien que la classification TNM ait été proposée pour les cancers du poumon à petites cellules comme pour celles non à petites cellules en 2009, la stratégie reste le plus souvent basée sur la classification dichotomique du Veterans Administration Lung Study Group en caractère limité (stades I–III TNM) ou diffus (stade IV TNM) de la maladie [59]. Cette séparation pragmatique historique répond à la possibilité ou non d'inclure l'ensemble du volume tumoral dans un faisceau d'irradiation.

Il n'y a aucune indication de radiothérapie thoracique pour les stades diffus, hormis à caractère symptomatique pour lever une compression médiastinale (syndrome cave) ou à visée antalgique. Une étude de phase III récente semble montrer qu'une irradiation médiastinale de consolidation au terme de quatre à six cycles de

chimiothérapie permettrait d'améliorer le taux de survie en diminuant surtout le risque de reprise évolutive locale [60].

Dans les stades limités, l'indication de la radiothérapie a été bien établie depuis l'étude du British Medical Research Council (survie globale de 9,9 contre 6,5 mois en cas de chirurgie seule) en 1973 et elle est devenue depuis le standard. Elle doit être associée à une chimiothérapie concomitante contenant au moins un sel de platine. Le protocole le plus communément utilisé est l'association d'étoposide et de cisplatine [61,62].

Le schéma et la séquence d'administration sont importants. Il a été montré que la radiothérapie doit être associée à la chimiothérapie le plus précocement possible et au mieux dans les 30 premiers jours suivant le début de la chimiothérapie [63,64].

2.2. Dose totale et fractionnement

Les faibles taux de contrôle local obtenus avec des doses inférieures à 50 Gy, autour de 30 à 50 %, incitent à augmenter la dose totale. En fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par fraction), la dose totale varie entre 54 et 60 Gy. Des essais sont actuellement en cours pour tester des doses plus importantes de 66 à 70 Gy [58,64].

La repopulation tumorale étant importante dans les cancers du poumon à petites cellules, l'hyperfractionnement a été évalué dans plusieurs essais et repris dans une méta-analyse en 2012 [64]. Les résultats ont montré une survie globale légèrement supérieure par rapport à une irradiation monofractionnée mais au prix d'une toxicité majorée, notamment œsophagienne. Dans l'attente des essais testant ces différents schémas de fractionnements (CONVERT), le protocole standard reste 50–60 Gy en une fraction par jour, certains proposent 45 Gy à raison de 1,5 Gy deux fois par jour pendant 3 semaines [58,64–66].

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie, description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images tomomodensitométriques

Les examens nécessaires à la radiothérapie d'un cancer du poumon à petites cellules sont les mêmes que ceux pour un cancer du poumon non à petites cellules. La tomographie par émission de positons au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose est obligatoire pour valider le caractère localisé et définir les volumes d'irradiation (cf. paragraphe 2.4). L'acquisition des données anatomiques est identique au cancer du poumon non à petites cellules [58,64].

2.4. Délimitation des volumes d'intérêt

2.4.1. Définition des volumes cibles

La chimioradiothérapie intervient souvent après un ou deux cycles de chimiothérapie d'induction. Il faut délimiter le volume tumoral macroscopique d'après la chimiothérapie, souvent nettement diminué par rapport au volume initial. D'après plusieurs essais randomisés prospectifs, le taux de récurrence locale n'est pas plus important en délimitant ce volume résiduel. Pour les aires ganglionnaires, il convient d'inclure toutes les aires considérées comme atteintes sur la scanographie et la tomographie par émission de positons initiales. Le risque de récurrence est alors estimé à 3 % [67–73].

2.4.2. Définition des organes à risque

La définition des organes à risque est identique à celle des cancers du poumon non à petites cellules.

Tableau 2
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie du cancer du poumon.

Situation clinique	Indication	Dose-fractionnement	Technique de radiothérapie
<i>Carcinome bronchique non à petites cellules</i> Stades I et II	Patients inopérables ou refusant la chirurgie	66–70 Gy/33–35 fractions/2 Gy 60 Gy/3–8 fractions/20–7,5 Gy 30 Gy à 10 mm/3–4 fractions	Radiothérapie classique Radiothérapie en conditions stéréotaxiques
Stade III	IIIA non résecables et IIIB	66–70 Gy/33–35 fractions/2 Gy	Curiethérapie (forme endobronchique) Chimioradiothérapie (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) Patients ≥ 70 ans et/ou PS ≥ 2 : radiothérapie exclusive ou séquentielle Radiothérapie médiastinale
pN2	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire Standard	46–54 Gy/23–27 fractions/2 Gy	
pT3R1	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire	60–66 Gy/30–33 fractions/2 Gy	Radiothérapie pariétale zone R1
pT3R0	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire	50–56 Gy/25–28 fractions/2 Gy	Radiothérapie pariétale
Tumeur de l'apex (Pancoast-Tobias)	Résécable	46 Gy/23 fractions/2 Gy	Chimioradiothérapie néoadjuvante (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)
	Non résecable	66 Gy/33 fractions/2 Gy	Chimioradiothérapie exclusive (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)
<i>Carcinome bronchique à petites cellules</i> Stades I, II, III (limités)	Tous	54–60 Gy/27–30 fractions/2 Gy 45 Gy/30 fractions/1,5 Gy × 2 par jour	Chimioradiothérapie Chimioradiothérapie bifractionnée
Irradiation prophylactique cérébrale	Cancer du poumon à petites cellules localisé en réponse complète Cancer du poumon à petites cellules diffus en réponse partielle	25 Gy/10 fractions/2,5 Gy	Radiothérapie tridimensionnelle

PS : indice de performance.

2.5. Techniques d'irradiation

Les techniques d'irradiation sont semblables à celles des cancers du poumon non à petites cellules [72,73].

2.6. Indications de la radiothérapie cérébrale prophylactique

Le risque de développer des métastases cérébrales est élevé, supérieur à 50 % à 2 ans, dans les cancers du poumon à petites cellules localisés. La chimiothérapie étant peu efficace, la radiothérapie prophylactique cérébrale a été proposée dès 1993. Une méta-analyse a montré que les taux de métastases et de survie globale à 3 ans après radiothérapie prophylactique cérébrale étaient respectivement de 33 contre 59 % et de 15,3 à 20,7 % en son absence [74].

La radiothérapie prophylactique cérébrale est recommandée actuellement pour les patients en réponse complète après le traitement d'un cancer du poumon à petites cellules localisé. Seuls ces patients ont un bénéfice en survie globale. Les résultats concernant les patients qui présentent une réponse partielle sont plus discordants et l'indication de la radiothérapie prophylactique cérébrale dans ces situations doit être prise au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Pour les cancers évolués, la radiothérapie prophylactique cérébrale est proposée en cas de réponse, même partielle, après la chimiothérapie [74]. L'indication d'une radiothérapie prophylactique cérébrale dans les cancers évolués doit donc être posée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans tous les cas, l'âge, des comorbidités vasculaires, un diabète... doivent être pris en compte du fait des risques de complications neurologiques potentielles [75–79]. Une attention particulière doit être portée sur la protection des hippocampes dont l'évaluation de l'intérêt est en cours [80].

La dose recommandée est actuellement de 25 Gy en fraction de 2,5 Gy, quatre ou cinq fractions par semaine. Les doses plus importantes ne semblent pas plus efficaces mais augmentent le risque de complications [75,76].

Le Tableau 2 présente la synthèse de ces recommandations.

Déclaration de liens d'intérêts

P.G. et T.L. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

F.M. : essais cliniques en oncologie pulmonaire et digestive ; conseil pour Roche, Lilly et Merck ; intervenant pour des conférences pour Roche, Lilly, Merck, IBA, BMS ; auditeur pour des conférences pour Lilly et Merck.

Remerciements

Les auteurs remercient Delphine Lerouge, Cécile Le Péchoux, Isabelle Barillot, et Renaud Mazon pour la relecture de ce chapitre.

Annexe 1. Classification Tumor node metastasis (TNM) publiée en 2009 (7^e édition) par l'Union internationale contre le cancer

T-Tumeurs primitives

TX : tumeur ne pouvant être évaluée ou étant démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

T0 : pas d'évidence de tumeur primitive.

Tis : carcinome in situ.

T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire par la bronche souche).

T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.

T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ;
- invasion de la plèvre viscérale ;
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.

T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.

T4 : tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

N–Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués.

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct.

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux.

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homolatéraux ou controlatéraux.

M–Métastases à distance

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.

M0 : absence de métastase à distance.

M1 : métastase à distance.

M1a : nodule(s) tumoral(roux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.

* Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.

Annexe 2. Classification des cancers par stades

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

M1b : métastase à distance.

Références

- [1] Delafosse P, Molinié F, Buemi A, Le Stang N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1–Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire (INVS); 2013. www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides.
- [2] Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709–19.
- [3] Stahel R, Peters S, Baas P, Brambilla E, Cappuzzo F, De Ruyscher D, et al. Strategies for improving outcomes in NSCLC: a look to the future. *Lung Cancer* 2013;82:375–82.
- [4] Depierre A, Besse B, Dansin É, Falcoz PE, Giraud P, Gounant V, et al. Recommandations professionnelles cancer du poumon non à petites cellules formes localisées non opérables localement avancées et métastatiques. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2010. www.e-cancer.fr.
- [5] Verdoni L, Mazeau Woynar V, Seblain El-Guerche C, Morin A, Barlesi F, Brauner M, et al. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du poumon et mésothéliome pleural [Guide affection longue durée]. Boulogne-Billancourt, Saint-Denis La Plaine: Institut national du cancer, Haute Autorité de santé; 2009 [www.has-sante.fr et <http://www.e-cancer.fr>].
- [6] Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Métastases cérébrales. *Cancer Radiother* 2016;21 [ce numéro].
- [7] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–90.
- [8] Vijayakumar S, Myriantopoulos LC, Rosenberg I, Halpern HJ, Low N, Chen GT, et al. Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:779–88.
- [9] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99.
- [10] Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose–volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 2003;41:207–14.
- [11] Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:681–5.
- [12] Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MRJ, Schuchhard-Schipper R, Joosten H, Senan S. What margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility into involved-field radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1211–5.
- [13] Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited field radiotherapy in dose escalation studies in non small cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective to elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol* 2003;71:123–5.
- [14] PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352:257–63.
- [15] Machtay, Lee JH, Shrager JB, Kaiser LR, Glatstein. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3912–7.
- [16] Mackillop WJ, Bates JHT, O'Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:243–50.

- [17] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269–76.
- [18] De Ruyscher D, Wanders S, Van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:988–94.
- [19] Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of 18FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339–50.
- [20] Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V. Literature based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiation Oncol* 2004;71:139–46.
- [21] Vanuytsel L, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeke EK, et al. The impact of (¹⁸F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 2000;55:317–24.
- [22] Vaylet F, Bonnichon A, Salles Y, Gontier E, Bonardel G, Lefloch H, et al. La tomographie par émission de positons au (18F)-fluorodésoxyglucose ([¹⁸F]FDG-TEP) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules en 2006. *Cancer Radiother* 2007;11:16–22.
- [23] Giraud P, Yorke E, Jiang SB, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother* 2006;10:269–82.
- [24] Martel-Lafay I, Fournerey P, Ayadi M, Brun O, Buatois F, Carrie C, et al. Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou postopératoire des carcinomes non à petites cellules. *Cancer Radiother* 2009;13:55–60.
- [25] ICRU 83 report. International commission on radiation units and measurements. prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Washington: ICRU; 2010.
- [26] Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015–24.
- [27] Grills IS, Fitch DL, Goldstein NS, Yan D, Chmielewski GW, Welsh RJ, et al. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;69:334–41.
- [28] Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718–23.
- [29] Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1972;51:157–76.
- [30] Chapet O, Kong FM, Quint LE, Chang AC, Ten Haken RK, Eisbruch A, et al. CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the University of Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:170–8.
- [31] Riquet M. Cancer bronchique : le drainage lymphatique. *Cancer Radiother* 2007;11:4–10.
- [32] Peulen H, Belderbos J, Rossi M, Sonke JJ. Mid-ventilation based PTV margins in Stereotactic body radiotherapy (SBRT): a clinical evaluation. *Radiation Oncol* 2015;110:511–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.010>.
- [33] Chapet O. Complications aiguës et tardives des irradiations thoraciques. *Cancer Radiother* 2007;11:92–100.
- [34] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–22.
- [35] Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose volume histograms analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323–9.
- [36] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki R, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1442–57.
- [37] Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, Belderbos JSA, Boersma LJ, Schilstra C, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:724–35.
- [38] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:672–82.
- [39] Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiation Oncol* 2003;67:275–83.
- [40] Giraud P, Cosset JM. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. *Bull Cancer* 2004;91:S147–53.
- [41] Ahn SJ, Kahn D, Zhou S, Yu X, Hollis D, Shafman TD, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:335–47.
- [42] Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo III J, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:995–1002.
- [43] Palma DA, Senan S, Oberije C, Belderbos J, de Dios NR, Bradley JD, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:690–6.
- [44] Rodríguez-Ruiz ME, San Miguel I, Gil-Bazo I, Perez-Gracia JL, Arbea L, Moreno-Jimenez M, et al. Pathological vertebral fracture after stereotactic body radiation therapy for lung metastases. Case report and literature review. *Radiat Oncol* 2012;7:50.
- [45] Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362–7.
- [46] Jiang ZQ, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:332–9.
- [47] Bezjak A, Rumble RB, Rodrigues G, Hope A, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:508–20.
- [48] Chan C, Lang S, Rowbottom C, Guckenberger M, Faivre-Finn C, for the IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Intensity-modulated radiotherapy for lung cancer: current status and future developments. *J Thorac Oncol* 2014;9:1598–608.
- [49] Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:41–51.
- [50] Senan S. Surgery versus stereotactic radiotherapy for patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119:1–3.
- [51] Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685–92.
- [52] Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:1462–74.
- [53] Girard N, Mornex F. Radiothérapie stéréotaxique des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules : d'un concept à une réalité clinique. *Actualités en 2011 [Stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer: from concept to clinical reality. 2011 update]. Cancer Radiother* 2011;15:522–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2011.07.241> [Epub 2011 Sep 1].
- [54] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:2036–43. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822e71d8>.
- [55] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
- [56] Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070–6.
- [57] Giraud P, Morvan E, Claude L, Mornex F, Le Pechoux C, Bachaud JM, et al. Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2011;6:2058–68.
- [58] Amini A, Byers LA, Welsh JW, Komaki RU. Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 2014;120:790–8.
- [59] Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: veterans administration lung study group versus International association for the study of lung cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37:271–6.
- [60] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag J, Kneijens J, El Sharouni S, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36–42.
- [61] Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973;2:63–5.
- [62] Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1969;2:501–5.
- [63] Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:461–73.
- [64] van Meerbeek JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1741–55.
- [65] Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788–97.
- [66] Turrisi 3rd AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265–71.
- [67] Reymen B, Van Loon J, van Baardwijk A, Wanders R, Borger J, Dingemans AMC, et al. Total gross tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated with selective nodal irradiation for stage I to III small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1319–24.
- [68] Yee D, Butts C, Reiman A, Joy A, Smylie M, Fenton D, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 2012;102:234–8.
- [69] Hu X, Bao Y, Zhang L, Cheng Y, Li K, Wang W, et al. A prospective randomized study of the radiotherapy volume for limited-stage small cell lung cancer: a preliminary report. *J Lung Cancer* 2010;13:691–9.

- [70] De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;80:307–12.
- [71] Van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (¹⁸F)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:329–36.
- [72] Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:998–1003.
- [73] Stahel R, Thatcher N, Früh M, Pécoux CL, Postmus PE, Sorensen JB, et al. 1st ESMO consensus conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1973–80.
- [74] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pécoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
- [75] Le Pécoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467–74.
- [76] Le Pécoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Wanders R, Lerouge D, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 2011;22:1154–63.
- [77] Schild SE, Foster NR, Meyers JP, Ross HJ, Stella PJ, Garces YI, et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: findings from a North central cancer treatment group pooled analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2919–24.
- [78] Tai P, Assouline A, Joseph K, Stitt L, Yu E. Prophylactic cranial irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer with response to chemoradiation. *Clin Lung Cancer* 2013;14:40–4.
- [79] Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:7503 [2014 ASCO Annual Meeting, abstr 7503].
- [80] Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:348–54.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordar : chapitre 21

Radiothérapie des métastases intrapulmonaires

Radiotherapy for intrathoracic metastases

P. Giraud^{a,*}, T. Lacornerie^c, F. Mornex^{d,e}

^a Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen-Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Université Paris-Descartes, Paris-Cité Sorbonne, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

^c Service de physique médicale, centre Oscar-Lambret, 3, avenue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France

^d EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

^e Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France



INFORMATION

Mots clés :

Cancer
Métastases intrathoraciques
Radiothérapie
Radiothérapie stéréotaxique

Keywords:

Cancer
Intrathoracic metastases
Radiotherapy
Stereotactic radiotherapy

RÉSUMÉ

Les indications, doses et techniques de radiothérapie des métastases intrapulmonaires sont présentées. Les recommandations de délimitation des volumes cibles et organes à risques sont détaillées.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Indication, doses, and technique of radiotherapy, for intrathoracic metastases are presented. The recommendations for delineation of the target volumes and organs at risk are detailed.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Classiquement, le traitement de la « maladie métastatique pulmonaire » est la chimiothérapie exclusive. Malheureusement, à part les tumeurs très chimiosensibles comme les tumeurs germinales, la chimiothérapie exclusive n'est que palliative, sans action suffisante sur les lésions macroscopiques. Il y a presque 20 ans, Hellman et Weichselbaum ont été les premiers à définir un stade « oligométastatique » intermédiaire entre une tumeur localisée et une maladie diffuse, dans lequel le nombre et les sites atteints restent limités [1]. Les données récentes de la littérature semblent confirmer l'existence d'un tel état intermédiaire ou parallèle. Les progrès des traitements systémiques et surtout ceux des techniques loco-régionales, comme la chirurgie, la radiologie interventionnelle et la radiothérapie, permettent aujourd'hui d'explorer et de tirer profit de cette présentation clinique particulière [2–4].

Dans cette situation, l'objectif est d'obtenir le meilleur taux de contrôle local possible, soit en stérilisant directement ces foyers secondaires, soit en facilitant l'action des traitements systémiques, afin d'améliorer la probabilité de survie globale. Il est donc nécessaire, d'une part, de sélectionner les patients qui sont

susceptibles d'être atteints d'une maladie oligométastatique et, d'autre part, de disposer d'une thérapie locorégionale adaptée (chirurgie limitée, radiothérapie en conditions stéréotaxiques, radiofréquence, etc.), efficace et peu toxique. Les progrès de l'imagerie, essentiellement la tomographie par émission de positons (TEP) – scanographie et l'IRM, permettent d'ores et déjà une meilleure sélection de ces patients. Les critères habituellement retenus sont le nombre total de métastases et de sites atteints ainsi que le temps entre la progression métastatique et le traitement de la lésion primitive. D'autres éléments liés aux patients doivent également être pris en compte, comme l'âge, l'histologie, les maladies associées, etc. [5].

Ce chapitre ne traite que des métastases pulmonaires intraparenchymateuses, et ce quelle que soit leur origine primitive. Il ne traite pas des localisations métastatiques extrathoraciques des cancers pulmonaires, qui seront détaillées dans les autres chapitres dédiés.

1. Indications de la radiothérapie

Le poumon représente le site métastatique le plus fréquemment atteint, probablement en raison de sa connexion avec d'importants réseaux veineux (cave supérieure et cave inférieure) et

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.giraud@aphp.fr (P. Giraud).

lymphatique (canal thoracique), qui drainent vers lui le sang et la lymphe de la plus grande partie des organes du corps humain. Les métastases pulmonaires surviennent dans environ 30 % des cancers et quasiment pour tous les types histologiques tumoraux [2,6].

La difficulté essentielle est de sélectionner les patients atteints d'un cancer réellement oligométastatique. Il n'y a aucune indication de radiothérapie de métastases pulmonaires multiples (habituellement plus de trois à quatre), hormis à caractère symptomatique pour lever une compression ou à visée antalgique.

Trois situations cliniques peuvent être distinguées : les patients qui ne sont atteints que d'une oligométastase d'emblée synchrone de la découverte de la tumeur primitive, ceux qui le sont d'une oligométastase métachrone précocement après le traitement initial qui a permis de réduire la lésion primitive, et enfin ceux qui le sont d'une rechute à distance du traitement initial sous la forme exclusive d'une oligométastase. Ces différents groupes ont très certainement des évolutions distinctes, qui nécessitent une prise en charge différente.

Les facteurs pronostiques en rapport avec l'efficacité de la radiothérapie (contrôle local, survie sans progression et survie globale) sont :

- l'histologie initiale : les cancers du sein ont un pronostic plus favorable que les autres types de cancers, la probabilité de survie sans progression est de 36 % à 2 ans contre 13 % pour les autres cancers et celle survie globale de 47 % contre 9 % à 6 ans. Le taux de contrôle local est aussi de 87 % contre 74 % [6,7] ;
- le temps jusqu'à progression après la prise en charge initiale : la probabilité de survie à 3 ans est de 53 % quand la rechute métastatique survient après 12 mois contre 19 % quand c'est avant [8] ;
- le site métastatique : les patients atteints de métastases localisées à un seul site ont une meilleure probabilité de survie globale. Les localisations secondaires surrenaliennes associées ont un pronostic moins favorable que les autres [6–9] ;
- le nombre total de métastases : les patients qui sont atteints d'une à trois métastases ont de meilleures probabilités de survie sans progression et globale que ceux qui sont atteints de quatre ou cinq (46 % contre 75 % à 9 mois) [10] ;
- la taille (volume) : les métastases inférieures ou égales à 3 cm sont contrôlées dans 100 % des cas à 3 ans contre 77 % pour les autres. Il a été également observé une relation inverse entre le taux de contrôle local et la taille pour les métastases d'autres origines que le sein [6–8] ;
- la dose d'irradiation : comme pour les lésions primitives, toutes les études ont montré la nécessité de délivrer une dose totale équivalente biologique (équivalente à celle que l'on donnerait classiquement par des fractions quotidiennes de 2 Gy) d'au moins 100 Gy pour obtenir les meilleurs résultats [6–8,11].

2. Dose et fractionnement

La radiothérapie de localisations métastatiques pulmonaires est hypofractionnée, voire en une séance unique. De multiples protocoles ont été publiés, notamment avec une technique bi- ou tridimensionnelle. Aucun n'a montré de supériorité par rapport aux autres. Avec une technique classique, le schéma le plus usité est 30 Gy en dix fractions sur 2 semaines. Des schémas plus hypofractionnés comme cinq fractions de 4 Gy en 1 semaine ou quatre à six fractions de 4 à 6 Gy espacées de quelques jours sont également proposés, sans validation clinique solide. Tous ces protocoles délivrent une dose équivalente biologique, autant que l'on puisse réellement la calculer selon le modèle linéaire-quadratique, autour de 45 Gy en fractionnement classique.

Plus récemment, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a été proposée pour ces indications. Du fait de sa précision, elle permet de délivrer une dose bien plus importante, plus proche sur le plan biologique d'une dose curative, que les protocoles classiques [11]. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le plus souvent hypofractionnée (trois à six fractions). Le terme de « radiochirurgie » est habituellement réservé aux irradiations en séance unique.

Les études sur la radiothérapie des oligométastases pulmonaires sont relativement rares et très hétéroclites. Malgré la très grande hétérogénéité de sites, de techniques, de doses et de fractionnements, la plupart de ces études ont cependant donné des résultats semblables, et ce, quels que soient les schémas d'irradiation proposés : un taux de contrôle local élevé, autour de 70 à 90 % à 2 ans, et une toxicité réduite, autour de 5 % de grade 3 à 2 ans. Environ 20 % des patients restent en situation de contrôle 2 à 4 ans après la radiothérapie en conditions stéréotaxiques [12–19]. Les protocoles de traitement varient entre une séance unique de 15 à 30 Gy et des schémas hypofractionnés de 3 de 16 Gy ou 3 de 20 Gy à 5 de 8 Gy selon les localisations [20–22].

3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Les examens nécessaires à la radiothérapie des localisations métastatiques pulmonaires sont les mêmes que ceux pour un carcinome bronchique non à petites cellules. La TEP-scanographie est obligatoire pour valider le caractère localisé et définir les volumes d'irradiation. L'acquisition des données anatomiques est identique à celle pour un carcinome bronchique non à petites cellules. Si le volume cible est situé au sein du parenchyme pulmonaire, l'injection de produit de contraste est optionnelle.

4. Délinéation des volumes d'intérêt

4.1. Définition des volumes cibles

Le volume tumoral macroscopique correspond à la tumeur métastatique pulmonaire (GTVT). Il est important de bien définir la fenêtre de délinéation optimale pour la scanographie. La lésion est délinéée en fenêtre médiastinale (niveau de +20 unités Hounsfield et fenêtre de ± 400 unités Hounsfield). Les extensions intraparenchymateuses éventuelles sont visualisées en fenêtre parenchymateuse (niveau de -600 unités Hounsfield et fenêtre de ± 1600 unités Hounsfield). Habituellement, aucune marge n'est ajoutée pour tenir compte des extensions microscopiques. Le volume cible anatomoclinique correspond au volume tumoral macroscopique. Le volume cible prévisionnel tient compte des mouvements des organes et du patient. Il est scindé en deux selon les causes d'incertitudes. Les mouvements internes des organes permettent de définir un volume cible interne (*internal target volume* [ITV]). Le passage du volume cible interne au volume cible prévisionnel s'effectue par l'addition quadratique d'une marge de positionnement (*set-up margin*). Compte tenu des techniques embarquées de contrôle du repositionnement, le volume cible interne est fixé couramment à 3 mm avec une technique d'asservissement respiratoire et la marge de positionnement à 5 mm latéralement et 10 mm dans l'axe craniocaudal. Au total, le volume cible prévisionnel représente donc une marge de 5 à 15 mm autour du volume tumoral macroscopique.

4.2. Définition des organes à risque

La définition des organes à risque est identique à celle des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Une attention particulière est nécessaire compte tenu des doses délivrées quand les

métastases sont situées près des organes à risque, notamment ceux comme les bronches, la trachée et l'œsophage.

À noter que la toxicité observée avec la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est plus tardive qu'avec les techniques classiques, ce qui impose une surveillance longue et précautionneuse des patients traités. Il a été rapporté dans les rares publications avec un recul important en effet des complications plus tardives (autour du 6^e mois) qu'avec les techniques classiques. À côté de la toxicité pulmonaire (pneumopathie, pleurésie, hémoptysie), très liée à la taille de la tumeur, à sa localisation thoracique centrale et aux chimiothérapies associées, les complications les plus fréquemment observées sont une fatigue générale, des fractures de côtes, des péricardites, des épithélites et des douleurs pariétales [23].

5. Techniques d'irradiation

Les techniques d'irradiation sont semblables à celles des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Le choix préférentiel pour une irradiation hypofractionnée de haute précision incite à proposer de première intention une radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou une radiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Elles permettent la délivrance d'une très forte dose de rayonnement dans un volume restreint. Elles nécessitent un repérage stéréotaxique pour obtenir une précision millimétrique dans la mise en place des faisceaux de radiothérapie. Le principe général est d'irradier de petits volumes (souvent d'un diamètre inférieur ou égal à 3 cm, plus rarement inférieur ou égal à 5 cm) à limites nettes, pour des tumeurs qui ne présentent pas ou peu d'infiltration microscopique dans les tissus sains, comme les métastases pulmonaires.

5.1. Nombre et angulation des faisceaux, dosimétrie

Habituellement, la RCMI et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques utilisent un plus grand nombre de faisceaux que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Leurs nombres et leurs angulations sont adaptés par le dosimétriste et/ou le physicien médical afin de répondre aux objectifs et contraintes de dose définis par l'oncologue radiothérapeute pour la couverture du volume cible prévisionnel et la protection des organes à risque. La dosimétrie doit être réalisée avec un système de planification des traitements (TPS) de type B, qui prend en compte les hétérogénéités de dose rencontrées dans le thorax et calcule au mieux la dose dans les zones de faible densité. Compte tenu de ces hétérogénéités et de l'élargissement de la pénombre qui en résulte, des photons de 6 à 10 MV au maximum doivent être privilégiés [24].

Pour une meilleure distribution de dose, il est usuel de réaliser une balistique associant un grand nombre de faisceaux planaires et non coplanaires non opposés. Cette balistique est à adapter en fonction de la taille, de la localisation tumorale et aux contraintes de dose décrites ci-dessus. La dose doit être prescrite sur la D50 (dose dans 50 % du volume) et la D2 (dose dans 2 % du volume) ne doit pas dépasser 107 % de celle prescrite [25]. Cependant, il est classique pour une radiothérapie en conditions stéréotaxiques que l'hétérogénéité de dose soit plus importante.

Le plan de traitement est validé conjointement par l'oncologue radiothérapeute et le physicien médical.

5.2. Objectifs et contraintes de dose

Les objectifs et les contraintes de dose en RCMI et radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont identiques à ceux définis pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Cependant, une attention particulière doit être portée sur la précision de délimitation des volumes d'intérêt, les incertitudes liées aux

mouvements respiratoires et au repositionnement du patient, ainsi qu'à la distribution des faibles doses dans les tissus sains (par exemple : volume recevant 5 Gy $[V_5] \leq 65\%$ ou volume recevant 13 Gy $[V_{13}] \leq 40\%$ pour le poumon sain). De plus, les contraintes de dose des organes à risque doivent être adaptées aux fortes doses par fraction [26].

La meilleure sélectivité de la distribution de dose de la RCMI et de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques fait que seuls les volumes délimités et définis lors de l'optimisation recevront la dose souhaitée. Cette précision peut, en améliorant le taux de contrôle local dans le volume cible, paradoxalement augmenter le risque de récurrence marginale si les volumes et marges ne sont pas bien déterminés (problématique des doses efficaces en périphérie du volume cible prévisionnel du fait d'une distribution très hétérogène).

5.3. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le guidage par l'image est indispensable pour les techniques de haute précision. Une image de contrôle des faisceaux d'irradiation (imagerie portale) doit être réalisée selon un protocole établi afin de détecter les erreurs systématiques et aléatoires de positionnement.

5.4. Techniques d'asservissement respiratoires

L'irradiation des tumeurs proches du diaphragme, très mobiles avec la respiration, et, quelle que soit la localisation tumorale, l'irradiation thoracique des patients atteints d'une insuffisance respiratoire importante nécessitent l'utilisation d'une technique d'asservissement respiratoire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient D. Lerouge, C. Le Péchoux, I. Barillot et R. Mazon pour leur relecture.

Références

- [1] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8–10.
- [2] Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:120–30.
- [3] Onishi H, Ozaki M, Kuriyama K, Komiyama T, Marino K, Araya M, et al. Stereotactic body radiotherapy for metachronous multisite oligo-recurrence: a long-surviving case with sequential oligo-recurrence in four different organs treated using locally radical radiotherapy and a review of the literature. *Pulm Med* 2012;2012:1–11.
- [4] Tree A, Khoo V, Eeles R, Ahmed M, Dearnaley D, Hawkins M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28–37.
- [5] Corbin K, Hellman S, Weichselbaum R. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;11:1384–90.
- [6] Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new area of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:107–11.
- [7] Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37–49.
- [8] Anon. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology: soft tissue sarcoma. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2011 [Disponible en ligne à l'adresse : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf].
- [9] Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009;88:877–84.
- [10] Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, Decamp MM, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79:996–1003.

- [11] Martin Brown J, Brenner DJ, Carlson DJ. Dose escalation, not “new biology,” can account for the efficacy of stereotactic body radiation therapy with non-small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013;85:1159–60.
- [12] Timmerman R, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007;25:947–52.
- [13] Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Mueller R, Sauer R, Grabenbauer G. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for primary and secondary intrapulmonary tumors: first results of a phase I/II study. *Strahlen Onkol* 2006;182:696–702.
- [14] Le QT, Loo BW, Ho A, Cotrutz C, Koong AC, Wakelee H, et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802–9.
- [15] Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1579–84.
- [16] Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008;112:650–8.
- [17] Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1516–22.
- [18] Norihisa Y, Nagata Y, Takayama Y, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398–403.
- [19] Hof H, Hoess A, Oetzel D, Debus J, Herfarth K. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlen Onkol* 2007;183:673–8.
- [20] Bourgier C, Azria D, Fenoglietto P, Riou O, Almaghrabi MY, Supiot S, et al. Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne et oligométastases. *Cancer Radiother* 2014;18:337–41.
- [21] Hatime M, Elmorabit B, Elkhotti Y, Touch S, Tanguy R, Mornex F. Stratégies d'évaluation de la réponse après irradiation stéréotaxique des cancers bronchiques primitifs et des métastases pulmonaires. *Cancer Radiother* 2014;18:308–12.
- [22] Shultz D, Filippi A, Thariat J, Mornex F, Loo B, Ricardi U. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1426–33.
- [23] Sampson MC, Katz A, Constone LS. Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge? *Semin Radiat Oncol* 2006;16:67–76.
- [24] Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V. Literature based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:139–46.
- [25] Anon. ICRU 83 report. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Washington: ICRU; 2010.
- [26] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:672–82.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordar : chapitre 22

Radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac

Radiotherapy in cancers of the oesophagus, the gastric cardia and the stomach

G. Créhange^{a,*,b}, F. Huguet^c, L. Quero^d, T.V. N'Guyen^e, X. Mirabel^f, T. Lacornerie^g

^a Département d'oncologie radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21000 Dijon, France

^b CNRS, UMR6306 Le2i, allée Alain-Savary, 21000 Dijon, France

^c Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Tenon, hôpitaux universitaires Est-Parisien, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^d Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^e Département de radiothérapie oncologique, Siric Socrates Gustave-Roussy, Cancer Campus, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

^f Département d'oncologie radiothérapie, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France

^g Service de physique médicale, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France



INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer de l'œsophage
Cancer de l'estomac
Chimioradiothérapie
Recommandations

RÉSUMÉ

Les cancers de l'œsophage et de l'estomac localisés sont des tumeurs de pronostic défavorable. La radiothérapie et une chimiothérapie concomitante font partie intégrante de la stratégie thérapeutique à visée curative des cancers œsophagiens, qu'elles soient délivrées en situation préopératoire pour des tumeurs résécables ou exclusivement pour des patients inopérables, des tumeurs localement inextirpables ou présentant un envahissement ganglionnaire étendu. L'analyse des données de la littérature montre des résultats divergents, sans traduction clinique évidente en faveur d'un protocole unique de doses ou d'un consensus concernant les volumes cibles, en situation de chimioradiothérapie exclusive. En situation préopératoire, la chimioradiothérapie a montré un intérêt en association à la chirurgie, sans preuve que la chirurgie de clôture soit bénéfique pour des tumeurs localement évoluées répondeuses à la chimioradiothérapie. Les principales causes d'échec après chimioradiothérapie exclusive sont locorégionales, ce qui témoigne d'incertitudes sur les doses et volumes adéquats. Pour les cancers de l'estomac, la radiothérapie peut être délivrée en situation adjuvante, uniquement en l'absence de chimiothérapie périopératoire. La radiothérapie préopératoire est toujours en cours d'investigation. Les évolutions techniques de la radiothérapie, en particulier la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et l'archthérapie volumétrique modulée permettent de diminuer l'irradiation cardiaque et pulmonaire, et semblent réduire la morbidité et la mortalité de ce traitement. Pour cette raison, la qualité de la radiothérapie et les protocoles de délivrance de la radiothérapie doivent être mieux standardisés. Ce chapitre s'intègre dans un ouvrage de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) visant à donner des recommandations nationales techniques concernant les indications, la préparation du traitement, la prescription de doses et les techniques de délivrance de la radiothérapie dans ses différentes indications pour les cancers de l'œsophage et gastriques nécessitant une radiothérapie externe.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Localized oesophageal and gastric cancers have a poor prognosis. In oesophageal cancer, external radiotherapy combined with concomitant chemotherapy is accepted as part of the therapeutic armamentarium in a curative intent in the preoperative setting for resectable tumours; or without surgery in inoperable patients or non-resectable tumours due to wide local and/or regional extension. Data from the literature show conflicting results with no clinical evidence in favour of either a unique dose protocol or consensual target volume definition in the setting of exclusive chemoradiation. In the preoperative setting, chemoradiotherapy has become the standard in oesophageal cancer, even though there is no evidence that surgery

Keywords:

Oesophageal cancer
Gastric cancer
Chemoradiotherapy
Guidelines

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gcrehange@cgfl.fr (G. Créhange).

may be beneficial in locally advanced tumours that respond to radiotherapy and chemotherapy. The main cause of failure after exclusive chemoradiotherapy in oesophageal cancer is locoregional relapse suggesting that doses and volumes usually considered may be inadequate. In gastric cancer, radiotherapy may be indicated postoperatively in patients with resected tumours that include less than D2 lymph node dissection or in the absence of perioperative chemotherapy. Preoperative chemoradiotherapy in gastric cancers is still under investigation. The evolving techniques of external radiotherapy, such as image-guided radiotherapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) have reduced the volume of lung and heart exposed to radiation, which seems to have diminished radiotherapy-related morbidity rates. Given this, quality assurance for radiotherapy and protocols for radiotherapy delivery must be better standardized. This article on the indications for radiotherapy and the techniques used in oesophageal and gastric cancers is included in a special issue dedicated to national recommendations from the French society of radiation oncology (SFRO) on radiotherapy indications, planning, dose prescription, and techniques of radiotherapy delivery.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Radiothérapie des cancers épidermoïdes de l'œsophage

1.1. Indications de la radiothérapie

1.1.1. Chimioradiothérapie préopératoire

La radiothérapie est associée à une chimiothérapie concomitante (schémas utilisés : cisplatine et 5-fluoro-uracile, semaines 1 et 5, ou 5-fluoro-uracile-acide folinique [FOLFOX-4], ou carboplatine hebdomadaire et paclitaxel hebdomadaire) dans les cancers de stades II et III résécables [1,2].

1.1.2. Chimioradiothérapie exclusive

La chimioradiothérapie exclusive est réservée aux patients atteints d'un cancer épidermoïde localement évolué (de stade III) ou en cas de contre-indication opératoire. La radiothérapie est associée à une chimiothérapie concomitante (schémas utilisés : cisplatine et 5-fluoro-uracile, semaines 1, 5, 8 et 11 ou FOLFOX-4 : six cycles sont délivrés en concomitance avec la radiothérapie) [3,4].

1.1.3. Chimioradiothérapie postopératoire

La chimioradiothérapie postopératoire n'a pas d'indication pour les carcinomes épidermoïdes après exérèse R0/R1. Elle peut être discutée dans les situations d'exérèse R2. Elle peut être indiquée dans les adénocarcinomes du bas œsophage ou du cardia en l'absence de chimiothérapie préopératoire, en accord avec les résultats de l'essai intergroupe O116 (25 % d'adénocarcinomes de la jonction œsogastrique) [5].

1.2. Dose totale et fractionnement

En situation préopératoire, la dose est de 41,4 Gy en cas d'association carboplatine-paclitaxel et 45 à 50,4 Gy en cas d'association cisplatine-5-fluoro-uracile ou FOLFOX-4 à raison de 1,8 Gy par fraction (ou 46 à 50 Gy à raison de 2,0 Gy par fraction). En situation de chimioradiothérapie exclusive, la dose est de 50 à 50,4 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction. Dans le cas d'une contre-indication à la chimiothérapie concomitante (et uniquement dans ce cas), une augmentation de dose (60 à 66 Gy à raison de 2,0 Gy par fraction) est souvent proposée (le complément de dose étant réalisé dans un volume réduit).

1.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Une tomographie par émission de positons (TEP) au (^{18}F)-fluorodésoxyglucose (FDG) couplée à une scanographie (TEP-scanographie) est utile pour préciser les limites craniocaudales de la tumeur primitive et détecter des atteintes ganglionnaires occultes non vues en échoendoscopie œsophagienne ou sur une

scanographie spiralee après injection. Les images peuvent être acquises en position de traitement pour améliorer le recalage. Pour la délimitation, seules les fixations avec une *standard uptake value* (SUV) supérieure à 40 % ou une SUV supérieur à 2,5, observées dans les aires ganglionnaires de drainage, sont prises en compte.

Toute adénopathie visualisée sur une scanographie simple après injection et/ou une échoendoscopie œsophagienne doit être prise en considération dans le volume cible anatomoclinique ganglionnaire si elle est observée dans un terrain de drainage attendu, même sans hypermétabolisme sur la TEP-scanographie [6].

1.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

Le patient est positionné en décubitus dorsal. Dans le cas d'une tumeur haut située, les bras peuvent être relevés au-dessus de la tête dans un système de contention adapté, ou positionnés le long du corps, notamment pour une RCM. Dans le cas d'une tumeur de la bouche œsophagienne, un masque à cinq points peut être utilisé. Dans le cas d'une tumeur sous-diaphragmatique, il est recommandé de simuler et de traiter le patient à jeun (4 heures minimum après le dernier repas) afin de limiter la mobilité du cardia, de l'estomac et des aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques entre les séances.

Le faisceau d'acquisition doit inclure l'ensemble des deux poumons, les aires sus-claviculaires jusqu'au cartilage cricoïde, et jusqu'au pôle inférieur des reins (pour les lésions bas situées).

Les coupes scanographiques hélicoïdales sont jointives et d'au plus 5 mm d'épaisseur (1 à 5 mm). En l'absence d'allergie aux produits de contraste ou d'allergies croisées, une scanographie après injection est recommandée, permettant une prise de contraste des vaisseaux et des tissus tumoraux.

1.5. Délimitation des volumes d'intérêt

1.5.1. Définition des volumes cibles des cancers de l'œsophage et du cardia

La délimitation des volumes cibles doit se faire selon les recommandations du protocole PRODIGE 26 (CONCORDE).

1.5.1.1. Définition des volumes tumoraux macroscopiques. Le volume tumoral macroscopique est défini en intégrant les données de la scanographie, de la TEP, de la fibroscopie et/ou de l'échoendoscopie et/ou du transit œsophagien. Les adénopathies centimétriques ou supracentimétriques sur la scanographie ou considérées comme envahies à l'échoendoscopie ou hyperfixantes sur la TEP sont considérées comme macroscopiquement envahies.

Tableau 1
Classification des aires ganglionnaires selon le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Niveau	Localisation ganglionnaire
1	Supraclaviculaires
2R/L	Paratrachéaux supérieur droits/gauches
3P	Médiastin postérieur
4R/L	Paratrachéaux inférieurs droits/gauches
5	Fenêtre aortopulmonaire
6	Médiastin antérieur
7	Sous-carinaires
8M	Paracœsophagiens moyens
8L	Paracœsophagiens inférieurs
9	Ligament pulmonaire
10R/L	Trachéobronchiques droits et gauches
15	Diaphragmatiques
16	Paracardiaux
17	Artère gastrique gauche
18	Artère hépatique commune
19	Spléniques
20	Cœliaque

1.5.1.2. *Définition des volumes cibles anatomocliniques.* Le volume cible anatomoclinique doit inclure :

- l'œsophage 5 cm au-dessus et 5 cm en dessous de la tumeur primitive jusqu'à 40 à 50 Gy pour prendre en compte les extensions microscopiques longitudinales dans la paroi œsophagienne. Le risque d'extension longitudinal est proportionnel au stade tumoral pT histologique. Si la tumeur primitive est à moins de 5 cm de la bouche œsophagienne ou du cardia, le volume cible anatomoclinique incluant la tumeur primitive s'arrête sous le muscle cricopharyngien en haut (bouche de l'œsophage) ou au niveau du cardia en bas. La paroi gastrique proximale n'est pas incluse si l'endoscopie ne retrouve pas d'extension sous le cardia et si la TEP ne montre pas de fixation anormale à ce niveau ;

Latéralement, l'ensemble de la graisse médiastinale doit être inclus jusqu'aux interfaces avec la plèvre médiastinale, les vaisseaux, la trachée, la paroi antérieure des corps vertébraux, les muscles, la petite courbure gastrique et les piliers du diaphragme.

- l'intérêt de l'irradiation prophylactique ganglionnaire reste débattu. Dans le cas d'une irradiation ganglionnaire prophylactique de 40 à 50 Gy, un compromis sur l'étendue des volumes ganglionnaires doit être envisagé pour maintenir la balance bénéfices/risques de cette irradiation. Il est recommandé d'inclure les aires ganglionnaires avec un risque d'envahissement d'au moins

15 à 20 %, tant que les contraintes dans les organes à risque sont respectées. Les aires ganglionnaires ont été réparties en stations dans la classification du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Cette classification reprend les stations médiastinales de Naruke utilisées pour les cancers bronchopulmonaires, étendues aux premiers relais ganglionnaires sous-diaphragmatiques (Tableau 1).

Dans le cas d'une irradiation prophylactique ganglionnaire, les stations ganglionnaires à inclure, en utilisant la classification RTOG, sont indiquées dans le Tableau 2.

Si une aire ganglionnaire à traiter est en amont ou en aval de la limite du volume cible anatomoclinique, il est recommandé d'inclure l'œsophage en regard des aires ganglionnaires les plus proximales et distales.

1.5.2. Définition du volume cible prévisionnel

Une marge de volume cible prévisionnel de 1 cm est utilisée le plus souvent. Cette marge peut être réduite dans le cas d'une tumeur proximale moins mobile, ou augmentée pour les tumeurs du tiers inférieur, plus mobiles. L'intérêt potentiel d'une tomographie conique quotidienne afin de réduire les marges est mal évalué, mais permet de diminuer significativement la dose délivrée aux poumons. Pour les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage et du cardia, mobiles avec la respiration, une scanographie quadridimensionnelle peut être utile afin de définir un volume cible interne prenant en compte les mouvements de la tumeur. Une *set-up margin* de 5 mm peut être ajoutée autour du volume cible interne, en fonction de la reproductibilité de l'installation du patient (morphologie, contention type masque à cinq points pour l'œsophage cervical, plaque thermoformée pour le tronc).

1.5.3. Définition des organes à risque

1.5.3.1. *Poumons in toto.* Les poumons sont définis par leur délimitation externe de l'apex jusqu'aux bases pulmonaires, en excluant les bronches souches et la trachée.

1.5.3.2. *Moelle.* La moelle est définie par la délimitation interne du canal rachidien avec une marge craniocaudale de 2 cm au-dessus et en dessous du volume cible prévisionnel.

1.5.3.3. *Cœur in toto.* Le cœur est défini par la délimitation externe du péricarde depuis le diaphragme en bas jusqu'à l'abouchement des gros vaisseaux en haut (aorte et artères pulmonaires).

Tableau 2
Stations ganglionnaires à inclure dans le cas d'une irradiation prophylactique ganglionnaire.

Niveau RTOG	Carcinome épidermoïde de l'œsophage cervical	Carcinome épidermoïde du tiers supérieur de l'œsophage thoracique	Carcinome épidermoïde du tiers moyen de l'œsophage thoracique	Carcinome épidermoïde du tiers inférieur œsophage thoracique
1 : sus-claviculaires	X	X		
2 : paratrachéaux supérieurs	X	X	X	
3 : médiastin postérieur supérieur	X	X	X	
4 : paratrachéaux inférieurs	X	X	X	
5 : fenêtre aortopulmonaire		X	X	
6 : médiastin antérieur			X	
7 : sous-carinaires			X	X
8 : paracœsophagiens			X	X
9 : ligament pulmonaire			X	X
10 : trachéobronchiques			X	X
15 : diaphragmatiques			X	X
16 : paracardiaux			X	X
17 : artère gastrique gauche			X	X
18 : artère hépatique commune				X
19 : artère splénique				X
20 : tronc cœliaque				X

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

1.5.3.4. Foie in toto. Le foie est défini par l'ensemble de la délimitation externe hépatique en excluant la vésicule biliaire et le hile hépatique.

1.5.3.5. Reins in toto. Les reins sont définis par la délimitation externe de chaque rein individualisé en excluant le pyélon.

1.6. Techniques d'irradiation

La prescription de dose est faite au point de référence de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) dans son rapport 50, qui est défini comme étant l'isocentre ou l'intersection des faisceaux ou un point représentatif de la dose au volume, par exemple égal à la $D_{50\%}$ (dose dans 50 % du volume) [7]. Seuls les algorithmes de type B sont recommandés. La courbe isodose 95 % doit, si possible, inclure l'ensemble du volume cible prévisionnel, tout en sachant que le volume cible prévisionnel incluant le poumon n'est pas représentatif de la dose délivrée au volume cible anatomoclinique.

La dose quotidienne prescrite est de 1,8 ou 2,0 Gy au point de référence. Les doses rapportées doivent inclure : la dose au point de référence, la dose maximale en un point du volume cible prévisionnel, la dose minimale et la dose moyenne délivrée au volume cible prévisionnel.

Dans le cas de la RCMI, les doses rapportées concernant le volume cible prévisionnel doivent inclure : la $D_{98\%}$, la $D_{95\%}$, la $D_{50\%}$ et la $D_x\%$ ($D_x\%$: dose dans $x\%$ du volume), conformément aux recommandations du rapport 83 de l'ICRU [8].

Un accélérateur linéaire de particules délivrant des photons X d'au moins 6 MV est utilisé.

1.6.1. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle

1.6.1.1. Nombre et angulation des faisceaux. Les faisceaux sont définis et positionnés en simulation virtuelle (« beam eyeview ») avec délimitation automatique des zones à protéger par les lames du collimateur multilames. Une image numérique de chaque faisceau simulé est obtenue (« digitally reconstructed radiography » [DRR]). Une balistique comprenant au minimum trois faisceaux est requise.

1.6.1.2. Objectifs et contraintes de dose. L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :

- des critères quantitatifs objectivés sur les différents histogrammes dose-volume et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, RTOG, etc.) ;
- une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans différents plans de l'espace (axiaux, sagittaux et frontaux).

1.6.1.3. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel. Les recommandations du rapport 50 de l'ICRU stipulent que les doses reçues en chaque point du volume cible prévisionnel doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite [7].

1.6.2. Description de la technique avec modulation d'intensité (RCMI)

La RCMI peut être réalisée selon les techniques disponibles dans chaque service et son bénéfice est en cours d'évaluation.

1.6.2.1. Objectifs et contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel. Ces points sont abordés dans le [paragraphe 1.6](#) et dans un chapitre spécifique du guide Recorad.

1.6.3. Contraintes de dose dans les organes à risque

Celles-ci sont décrites dans un chapitre spécifique du guide Recorad, pour les poumons, la moelle épinière, le cœur, les reins et le foie.

1.7. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer la position de la tumeur, de l'œsophage et des aires ganglionnaires médiastinales ou sous-diaphragmatiques.

Les données disponibles dans la littérature ne sont pas encore assez matures pour recommander une stratégie de vérification plutôt qu'une autre (en temps réel, ou en temps différé). Aucun protocole de correction en fonction de seuils consensuels n'est actuellement défini.

La fréquence des vérifications est au minimum une image de contrôle à j1 du traitement pour chacun des faisceaux d'irradiation puis une fois par semaine. Les images de vérifications des faisceaux ou les images orthogonales (antéropostérieure à 0° ou 180° et latérale à 90° ou 270°) doivent être revues par l'oncologue radiothérapeute référent.

2. Radiothérapie des adénocarcinomes de l'œsophage, du cardia et de l'estomac

2.1. Indication de la radiothérapie

2.1.1. Chimioradiothérapie préopératoire

Pour les adénocarcinomes de l'œsophage ou du cardia Siewert I/II (épïcètre jusqu'à 2 cm sous la ligne Z) opérables, la radiothérapie est associée à une chimiothérapie concomitante (schéma utilisé : carboplatine hebdomadaire AUC2 [aire sous la courbe] et paclitaxel hebdomadaire ou sels de platine avec ou sans 5-fluorouracile en l'absence de contre-indications) dans les cancers de stades II et III résécables.

2.1.2. Chimioradiothérapie postopératoire

Elle est indiquée pour les adénocarcinomes du cardia (Siewert II/III) ou de l'estomac opérés avec un curage < D2¹ et/ou en l'absence de chimiothérapie préopératoire, avec plusieurs caractéristiques anatomopathologiques défavorables [5] :

- (y)pT3–4 ;
- résection R1 ou R2 ;
- carcinome peu différencié ;
- (y)pN+ ;
- rupture capsulaire ;
- emboles lymphatiques ou périnerveux.

L'âge jeune est un facteur pronostique clinique défavorable, qui peut également être pris en compte. La radiothérapie est associée à une chimiothérapie concomitante (schéma utilisé : 5-fluoro-uracile en perfusion continue ou capécitabine).

¹ Définition du curage D2 résection en monobloc des ganglions paracœsophagiens, ganglions de la petite et de la grande courbure gastrique, ganglions sus- et sous-pyloriques, curages de l'artère coronaire stomacique, de l'artère splénique et du tronc cœliaque.

2.1.3. Chimioradiothérapie exclusive

Pour les adénocarcinomes du cardia ou de l'estomac non résécables ou les patients non opérables, une chimioradiothérapie exclusive peut être proposée.

2.2. Dose totale et fractionnement

En situation préopératoire, la dose est de 41,4 Gy en cas d'association carboplatine–paclitaxel ou 45 Gy en cas d'association à un sel de platine avec ou sans 5-fluoro-uracile, à raison de 1,8 Gy par fraction. En situation de radiothérapie exclusive, la dose est de 50 à 50,4 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction. Dans le cas d'une contre-indication à la chimiothérapie concomitante, la dose est de 64 à 66 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction. En situation postopératoire (schéma de Mac Donald), la dose est de 45 Gy, à raison de 1,8 Gy par fraction.

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie, description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

Les examens d'imagerie nécessaires pour la préparation de la radiothérapie sont communs aux cancers épidermoïdes de l'œsophage thoracique (TEP-scanographie, [écho]-endoscopie œsogastrique) (voir [paragraphe 1.3](#)).

2.4. Description de la position du traitement et les protocoles d'acquisition des images

La description de la position du traitement et les protocoles d'acquisition des images ne sont pas différents de ceux utilisés lors de la prise en charge des cancers épidermoïdes du tiers inférieur (voir [paragraphe 1.4](#)).

2.5. Délimitation des volumes d'intérêt

2.5.1. Définition des volumes cibles

La délimitation des volumes cibles doit se faire selon les recommandations du RTOG en ce qui concerne les aires ganglionnaires.

2.5.1.1. Définition du volume cible anatomoclinique. Le volume cible anatomoclinique comprend :

- la tumeur primitive en place et l'œsophage proximal sain 3 à 5 cm au-dessus ;
- l'anastomose œsoduodénale ou œsogastrique +2 à 3 cm de marge craniocaudale en amont et en aval de l'anastomose + les clips chirurgicaux dans le cas d'un cancer du cardia ou de l'œsophage opéré ;
- les stations ganglionnaires : pour les adénocarcinomes thoraciques, les stations ganglionnaires définies dans la classification du RTOG sont utilisées ([Tableau 2](#)). Pour les adénocarcinomes sous-diaphragmatiques (cardia et estomac), les stations ganglionnaires définies par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [9] qui utilise la classification des aires ganglionnaires de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) ([Tableau 3](#)) [7].

Les stations ganglionnaires devant être incluses en fonction de la topographie sont résumées dans le [Tableau 4](#).

2.5.1.2. Définition du volume cible prévisionnel. Le volume cible prévisionnel est créé en accord avec les recommandations des rapports 50 et 62 de l'ICRU [7,10]. Généralement, il s'agit d'une marge minimale de 10 à 15 mm autour du volume cible anatomoclinique. Pour les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage et du cardia, mobiles

Tableau 3

Classification des aires ganglionnaires de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA).

110-111-112	Péricœsophagiens inférieurs
1-2	Paracardiaux
3	Petite courbure gastrique
4sa	Grande courbure gastrique proximale
4sb	Artère gastroépiploïque gauche
4sd	Artère gastroépiploïque droite
5-6	Supra- et infrapyloriques
7	Artère gastrique gauche
8a-8p	Artère hépatique commune
9	Artère coeliaque
10	Hile splénique
11p	Artère splénique proximale
11d	Artère splénique distale
12	Ligament hépatoduodénal et ligament hépatoduodénal (le long de l'artère hépatique et arrière de la veine porte)
13 et 17	Surfaces postérieure et antérieure de la tête du pancréas
18	Bord inférieur du pancréas
19-20	Diaphragmatique

avec la respiration, une scanographie quadridimensionnelle peut être utile afin de définir un volume cible interne prenant en compte les mouvements de la tumeur.

Dans le cas où un volume cible interne est défini, une *set-up margin* de 5 mm peut être appliquée, en fonction de la morphologie du patient et/ou de la contention utilisée.

Les mêmes considérations devraient être prises en compte dans le cas d'une irradiation abdominale postopératoire pour un cancer du cardia ou de l'estomac.

2.5.2. Définition des organes à risque

Les organes sains sont à délimiter en totalité sur l'ensemble des coupes.

Elle comporte les mêmes organes à risque que pour les cancers épidermoïdes : poumons, moelle, cœur, foie, reins, (voir [paragraphe 1.5.3](#)). D'autres organes sont à considérer pour les tumeurs sous-diaphragmatiques.

2.5.2.1. *Intestin grêle*. Le sac péritonéal comportant l'intestin grêle doit être délimité sur toutes les coupes jusqu'à -2 cm sous la dernière coupe du volume cible prévisionnel.

2.6. Techniques d'irradiation

Elles ne sont pas différentes de la situation d'irradiation des cancers de l'œsophage thoracique. La radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité peut être utilisée (voir [paragraphe 1.6](#)).

2.7. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement

Comme pour les cancers épidermoïdes de l'œsophage (voir [paragraphe 1.7](#)), le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer la position de la tumeur, de l'œsophage et des aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques.

La fréquence des vérifications est au minimum une image de contrôle à J1 du traitement pour chacun des faisceaux d'irradiation puis une fois par semaine. Les images de vérifications des faisceaux ou les images orthogonales (antéropostérieure à 0° ou 180° et latérale à 90° ou 270°) devront être revues par l'oncologue radiothérapeute référent.

Tableau 4

Stations ganglionnaires à inclure en fonction de la topographie.

	Adénocarcinome de l'œsophage thoracique	Adénocarcinomes du cardia, type Siewert I	Adénocarcinomes du cardia, type Siewert II	Adénocarcinomes du cardia, type Siewert III	Adénocarcinomes du tiers proximal de l'estomac	Adénocarcinomes du tiers moyen de l'estomac	Adénocarcinomes du tiers distal de l'estomac
<i>Niveau RTOG</i>							
8L : parœsophagiens inférieurs	X						
9 : ligament pulmonaire	X						
10 : trachéobronchiques droit et gauche	X						
15 : diaphragmatiques	X						
16 : paracardiaux	X						
17 : artère gastrique gauche	X						
20 : artère cœliaque	X						
<i>Niveau JGCA</i>							
110-111-112 péricœsophagiens inférieurs		X	X	X	X		
19-20 : diaphragmatique		X	X	X	X	X	
1-2 : paracardiaux		X	X	X	X	X	
7 : artère gastrique gauche		X	X	X	X	X	X
8a-8p : artère hépatique commune						X	X
9 : artère cœliaque		X	X	X	X	X	X
3 : petite courbure gastrique			X	X	X	X	X
11p : artère splénique proximale			X	X	X	X	X
11d : artère splénique distale				X	X	X	
4sa : grande courbure gastrique proximale			X	X	X	X	
4sb : artère gastroépiploïque gauche					X	X	
4sd : artère gastroépiploïque droite						X	X
5-6 : supra- et infrapyloriques						X	X
12 : ligament hépatoduodénal et ligament hépatoduodénal (le long de l'artère hépatique et arrière de la veine porte)							X
10 : hile splénique			X	X	X	X	
13 et 17 : surfaces postérieure et antérieure de la tête du pancréas							X
18 : bord inférieur du pancréas						X	X

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; JGCA : Japanese Gastric Cancer Association.

Tableau 5

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac.

Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe exclusive des cancers de l'œsophage</i>				
Volumes				
Paroi externe de l'œsophage incluant la tumeur macroscopique et une marge craniocaudale de 3 à 5 cm	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire (marge volume cible prévisionnel = 10 mm)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales Repositionnement par tomographie conique sur tissus mous (marge volume cible prévisionnel < 10 mm)	<i>Boost curiethérapie high dose rate</i>	Escalade de dose ≥ 60 Gy (CONCORDE, SCOPE 2) RCMI avec <i>boost</i> simultané intégré ganglionnaire Radiothérapie adaptative Protonthérapie avec modulation d'intensité
Adénopathies vues en scanographie, échocardiographie ou TEP-scanographie				
Aire ganglionnaire associée à chaque adénopathie envahie				
Doses				
50 Gy en 25 fractions ou				
50,4 Gy en 28 fractions (sel de platine + 5-fluoro-uracile)				
<i>Irradiation externe préopératoire des cancers de l'œsophage</i>				
Volumes				
Paroi externe de l'œsophage incluant la tumeur macroscopique et une marge craniocaudale de 3 à 5 cm	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire (marge volume cible prévisionnel = 10 mm)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales Repositionnement par tomographie conique sur tissu mou (volume cible prévisionnel < 10 mm)		RCMI avec <i>boost</i> simultané intégré ganglionnaire Radiothérapie adaptative Protonthérapie avec modulation d'intensité
Adénopathies vues en scanographie, échocardiographie ou TEP-scanographie				
Aire ganglionnaire associée à chaque adénopathie envahie				
Doses				
41,4 Gy en 23 fractions + carboplatine–paclitaxel (recommandé) ou				
45 Gy en 25 fractions (cisplatine–5-fluoro-uracile ou FOLFOX-4 [5-fluoro-uracile–acide folinique])				
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers du cardia</i>				
Volumes				
Anastomose œsogastrique ou œsojéjunale	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) Repositionnement osseux (artéfacts de tomographie conique de l'abdomen supérieur)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales Repositionnement sur tissus mous (tomographie conique) si clips visibles		
Aires ganglionnaires : péricardiales, coronaire stomacique, coeliaques et hile hépatique, hile splénique (en l'absence de curage D2)				
Doses				
45 Gy en 25 fractions + 5-fluoro-uracile (recommandé)				
Précédée d'une cure et suivie de 2 cures de 5-fluoro-uracile				

RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; TEP : tomographie par émission de positons.

3. Curiethérapie de haut débit de dose œsophagienne

3.1. Indication de la curiethérapie

La curiethérapie à visée symptomatique dans le cas d'une dysphagie ou d'une tumeur de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique douloureuse chez des patients atteints de métastases ou n'ayant pas pu bénéficier d'un traitement à visée curative est validée (mauvaises conditions générales, chirurgie impossible) [11].

La tumeur primitive doit :

- mesurer moins de 12 cm de haut ;
- être à plus de 3 cm du sphincter de la bouche œsophagienne ;
- ne pas présenter une ulcération profonde ou une fistule œso-trachéale ;
- ne pas envahir la trachée (stade < T4) ;
- ne pas avoir été irradiée antérieurement.

La curiethérapie de rattrapage peut être proposée par des équipes maîtrisant la technique de curiethérapie de haut débit de dose, pour des récidives ou des résidus superficiels non résécables par voie endoscopique ou chez des patients non opérables.

3.2. Dose totale et fractionnement

Une dose unique de 12 Gy avec une source d'iridium 192 est délivrée à 1 cm de l'axe de la source de l'applicateur. Le volume traité comporte la tumeur et 2 cm respectivement au-dessus et en dessous des pôles supérieurs et inférieurs.

Le **Tableau 5** présente la synthèse des recommandations sur la radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac.

Déclaration de liens d'intérêts

GC, LQ, TVN, XM, TL déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
FH : Merck, Serono, Merck MSD, Celgene.

Remerciements

Les auteurs remercient J.-F. Bosset, D. Peiffert, F. Mornex, C. Hennequin pour leur relecture.

Références

- [1] Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416–22.
- [2] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84.
- [3] Hershkovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593–8.
- [4] Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with esophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305–14.
- [5] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
- [6] Vrieze O, Haustermans K, De Wever W, Lerut T, Van Cutsem E, Ectors N, et al. Is there a role for FGD-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma? *Radiother Oncol* 2004;73:269–75.
- [7] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Oxford: Oxford University Press; 1993.

- [8] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. *J ICRU* 2010;10:1–106.
- [9] Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009;92:164–75.
- [10] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- [11] Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelstman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497–504.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 23

Radiothérapie des cancers du pancréas

Radiation therapy of pancreatic cancer

F. Huguet^{a,*}, F. Mornex^{b,c}, A. Orthuon^d

^a Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^b Département d'oncologie radiothérapie, centre hospitalier Lyon Sud, 69000 Pierre-Bénite, France

^c EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 69000 Lyon, France

^d Unité de radiophysique, service de radiothérapie, hôpital Tenon, AP-HP, 75020 Paris, France



INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer du pancréas
Radiothérapie conformationnelle
RCMI
4D
Volumes cibles
Borderline

R É S U M É

La place de la radiothérapie chez les patients atteints de cancer du pancréas opérable ou localement évolué est actuellement controversée. En situation adjuvante, le traitement standard est une chimiothérapie par gemcitabine et capécitabine pendant six mois. En association avec une chimiothérapie concomitante, la radiothérapie postopératoire permettrait d'améliorer la probabilité de survie des patients après une résection tumorale incomplète (R1). Ceci reste à démontrer dans un essai prospectif. La chimioradiothérapie néoadjuvante est une approche prometteuse de plus en plus utilisée pour les tumeurs à la limite de la résécabilité (borderline). Pour les tumeurs localement évoluées, il n'existe pas de standard thérapeutique. Une chimiothérapie première suivie chez les patients en situation de non progression d'une chimioradiothérapie permet de diminuer le taux de rechute locale. Alors que dans les premiers essais de radiothérapie pancréatique étaient utilisés de grands faisceaux d'irradiation, les volumes traités ont été réduits afin d'améliorer la tolérance. Les mouvements de la tumeur liés à la respiration doivent être pris en compte. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet de diminuer les doses reçues par les organes à risque. Bien que de plus en plus utilisée, elle n'est pas encore validée dans cette indication.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Currently, the use of radiation therapy for patients with pancreatic cancer is subject to discussion. In adjuvant setting, the standard treatment is 6 months of chemotherapy with gemcitabine and capecitabine. Chemoradiation (CRT) may improve the survival of patients with incompletely resected tumors (R1). This should be confirmed by a prospective trial. Neoadjuvant CRT is a promising treatment especially for patients with borderline resectable tumors. For patients with locally advanced tumors, there is no a standard. An induction chemotherapy followed by CRT for non-progressive patients reduces the rate of local relapse. Whereas in the first trials of CRT large fields were used, the treated volumes have been reduced to improve tolerance. Tumor movements induced by breathing should be taken in account. Intensity modulated radiation therapy allows a reduction of doses to the organs at risk. Whereas widely used, this technique is not recommended.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Pancreatic cancer
Conformal radiotherapy
IMRT
Target volumes
Borderline

On estime qu'environ plus de 10 000 nouveaux cancers du pancréas exocrine ont été diagnostiqués en France en 2010 [1]. Au moment du diagnostic, 20 % des patients sont atteints d'une

tumeur jugée opérable, 30 % d'une tumeur localement évoluée inopérable et 50 % d'une maladie métastatique. Après exérèse chirurgicale, la durée médiane de survie des patients opérés n'est que de 12 à 20 mois en raison de la fréquence des récidives. La place de la radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du pancréas opérable ou localement évolué est actuellement controversée [2].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : florence.huguet@aphp.fr (F. Huguet).

1. Radiothérapie postopératoire des cancers du pancréas

1.1. Indications de la radiothérapie

Le seul traitement potentiellement curatif d'un cancer du pancréas est l'exérèse chirurgicale, le plus souvent par duodéno pancréatectomie céphalique, pour les tumeurs de la tête du pancréas, ou par spléno pancréatectomie gauche, pour les tumeurs de la queue. Celle-ci est réalisable chez 20 % des patients au moment du diagnostic. Chez les patients opérés, 80 % des cancers vont rechuter, localement ou à distance, avec un taux de survie de moins de 20 % à 5 ans. Le bénéfice d'une chimioradiothérapie postopératoire reste controversé. En l'état actuel des connaissances, le traitement adjuvant de référence selon le Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) est une chimiothérapie par gemcitabine ou par 5-fluoro-uracile-acide folinique (Fufol) pendant 6 mois. En cas d'atteinte des tranches de section (résection R1), une chimioradiothérapie peut être proposée après 3 à 6 mois de chimiothérapie adjuvante (option du TNCD – avis d'expert).

1.2. Dose totale et fractionnement

En situation adjuvante, la dose totale recommandée est de 50,4 Gy, à raison de cinq fractions de 1,8 Gy par semaine.

En cas de résidu tumoral microscopique (résection R1) ou macroscopique (résection R2), un complément d'irradiation limité dans cette zone jusqu'à une dose de 54 à 56 Gy peut être envisagé, à raison de cinq séances de 2 Gy par semaine.

1.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Le dossier du patient doit comprendre :

- l'observation médicale : antécédents médicaux, maladies associées, habitudes (alcool, tabac, etc.), histoire de la maladie, traitements en cours, examen clinique complet avec évaluation de la douleur selon une échelle visuelle analogique (EVA) et de l'état nutritionnel ;
- les comptes-rendus du bilan d'endoscopie et l'imagerie préopératoire permettant de préciser l'extension locorégionale : scanographie, une IRM ;
- un bilan biologique récent incluant le dosage du CA19-9 ;
- le compte-rendu de l'intervention chirurgicale ainsi que le compte-rendu anatomopathologique détaillé ;
- le stade *Tumor nodes metastasis* (TNM) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) avec description de l'extension tumorale et ganglionnaire ;
- le compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) validant l'indication de radiothérapie.

1.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

1.4.1. Position et contention

Le patient est installé en décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête, avec une cale sous la tête. Le système de contention comporte un repose-jambes, un cale-pieds, une coque ou matelas thermoformé.

1.4.2. Protocole d'acquisition des images scanographiques

Le volume d'acquisition se situe classiquement entre le diaphragme et le pubis. Les coupes scanographiques hélicoïdales sont jointives et inférieures ou égales à 5 mm d'épaisseur. Dans le cas de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), l'épaisseur de coupe devra être inférieure ou égale à 3 mm.

La première série d'images est acquise sans injection de produit de contraste et la deuxième avec injection de produit de contraste.

1.5. Délimitation des volumes d'intérêt

1.5.1. Définition des volumes cibles

1.5.1.1. Définition du volume cible anatomoclinique. Le volume cible anatomoclinique (CTV) est constitué par un ensemble de régions d'intérêt (ROI), auxquelles sont ajoutées des marges spécifiques selon les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [3] :

- ROI1 : lit tumoral initial (déterminé au mieux par une fusion avec l'imagerie préopératoire et incluant les clips chirurgicaux) avec une marge de 0,5 cm ;
- ROI2 : anastomose pancréaticojéjunale (située au niveau du pancréas restant) avec une marge de 0,5 cm (s'il y a une anastomose pancréaticogastrique, ne pas l'inclure) ;
- ROI3 : portion de l'artère cœliaque partant de l'aorte et étendue sur 1,5 cm avec une marge de 1 cm ;
- ROI4 : portion de l'artère mésentérique supérieure partant de l'aorte et étendue sur 3 cm avec une marge de 1 cm ;
- ROI5 : veine porte de l'issue de la veine mésentérique supérieure ou de la veine splénique jusqu'à la bifurcation sans l'inclure avec une marge de 1 cm ;
- ROI6 : aorte jusqu'au bord inférieur de L2 avec une marge de 2,5 cm à droite, 1 cm à gauche, 2 cm à l'avant et 0,2 cm à l'arrière (exclure le rein droit).

Le volume cible anatomoclinique est la somme des régions d'intérêts (ROI à ROI6 ; la limite postérieure doit passer au niveau du bord antérieur des corps vertébraux et le contour doit être modifié pour ne pas inclure de foie ni d'estomac).

En cas de résidu tumoral macroscopique, un volume tumoral macroscopique (GTV) est défini avec une marge de 1 à 2 cm dans le deuxième volume cible anatomoclinique (CTV2) et est inclus dans le premier (CTV1). Une dose plus élevée est prescrite dans ce volume.

1.5.1.2. Définition du volume cible prévisionnel. Le volume cible prévisionnel (PTV) est constitué du volume cible anatomoclinique (CTV) avec une marge de 1 cm.

1.5.2. Définition des organes à risque

Les organes à risque sont :

- la moelle épinière : canal médullaire à délimiter sur toutes les coupes ;
- l'intestin grêle et le côlon : à délimiter jusqu'à 2 cm au-dessus et 2 cm en-dessous du volume cible prévisionnel (PTV) ;
- le foie : à délimiter en entier ;
- les reins droit et gauche : à délimiter séparément ;
- l'estomac et le duodénum ;
- le cœur, éventuellement.

1.6. Techniques d'irradiation

1.6.1. Description de la technique de référence de radiothérapie conformationnelle

1.6.1.1. Nombre et angulation des faisceaux. Généralement, quatre faisceaux sont utilisés (antérieur, postérieur et latéraux ou obliques) dont la pondération est adaptée à la morphologie du patient ainsi que l'énergie des photons (supérieure ou égale à 6 MV).

1.6.1.2. Objectifs et contraintes de dose.

1.6.1.2.1. *Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel.* Celles-ci sont déterminées dans le rapport 62 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [4].

1.6.1.2.2. *Contraintes de dose dans les organes à risque.* Celles-ci sont décrites dans le chapitre 6 [5].

1.6.2. Description de la technique de RCMI

Le bénéfice de la RCMI est en cours d'évaluation. Cependant, plusieurs équipes ont montré que cette technique permettait de diminuer la dose reçue par les organes à risque et d'améliorer potentiellement la tolérance du traitement, notamment en situation postopératoire [6].

1.6.2.1. *Nombre et angulation des faisceaux.* En RCMI par faisceaux stationnaires, cinq à dix faisceaux coplanaires non opposés sont habituellement utilisés [7–11]. À l'heure actuelle, la RCMI par arcs a été étudiée par quelques équipes utilisant en général deux arcs [9–11].

1.6.2.2. *Objectifs et contraintes de dose.* Ils sont les mêmes qu'en radiothérapie conformationnelle et décrits dans le chapitre 6.

1.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie (kV–kV) visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique (CBCT) ou d'une scanographie de haute énergie (MVCT), qui permet une bonne visualisation des tissus mous et des volumes cibles.

2. Radiothérapie des cancers du pancréas non opérés

2.1. Indications de la radiothérapie

2.1.1. Traitement néoadjuvant

Plusieurs arguments théoriques plaident en faveur de la réalisation d'un traitement néoadjuvant, notamment la possibilité de délivrer la totalité du schéma thérapeutique à une plus grande proportion de patients, la possibilité d'une réévaluation préopératoire permettant d'épargner une chirurgie lourde aux patients en situation de progression rapide de la maladie, la diminution du risque théorique de dissémination péropératoire et une meilleure radiosensibilité tumorale.

Plusieurs études ont évalué la chimioradiothérapie néoadjuvante. Une méta-analyse sur données publiées a porté sur 111 études [12]. Les auteurs ont conclu que les traitements néoadjuvants et adjuvants permettaient d'obtenir des taux de résection et une survie comparables. Selon le TNCD, cette approche ne peut être proposée à titre de référence et ne doit s'envisager que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

2.1.2. Traitement des tumeurs localement évoluées

Pour les cancers du pancréas localement évolués, c'est-à-dire non résécables et non métastatiques (stade III), il n'y a pas de standard thérapeutique [2]. Deux options sont utilisées, la chimiothérapie par gemcitabine et la chimioradiothérapie.

Selon le TNCD, le traitement de référence est une chimiothérapie par gemcitabine. Une chimiothérapie suivie d'une chimioradiothérapie en association avec du 5-fluoro-uracile en l'absence de progression sous chimiothérapie est proposée comme option.

Par ailleurs, une irradiation hypofractionnée à visée antalgique ou hémostatique peut être envisagée en situation palliative.

2.2. Dose totale et fractionnement

2.2.1. Traitement néoadjuvant

La dose totale recommandée est de 45 à 50,4 Gy à raison de cinq fractions de 1,8 Gy par semaine.

2.2.2. Traitement des tumeurs localement évoluées

La dose totale recommandée est de 50,4 à 54 Gy à raison de cinq fractions de 1,8 Gy par semaine.

À visée antalgique ou hémostatique, la dose recommandée est de 30 Gy en dix fractions et 12 jours.

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Ils sont identiques à ceux de la radiothérapie postopératoire.

2.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

Ils sont identiques à ceux de la radiothérapie postopératoire.

2.5. Délimitation des volumes d'intérêt

2.5.1. Définition des volumes cibles

La définition des volumes cibles est la même en situation préopératoire et pour les tumeurs localement évoluées.

2.5.1.1. *Définition du volume cible anatomoclinique.* Le volume tumoral macroscopique et volume tumoral macroscopique ganglionnaire sont délimités séparément (tous les ganglions de plus de 1 cm sont considérés comme suspects). Le pancréas ne doit pas être inclus en totalité.

L'irradiation prophylactique systématique des aires ganglionnaires non suspects n'est pas recommandée.

2.5.1.2. *Définition du volume cible anatomoclinique et du volume cible prévisionnel.* Le volume cible prévisionnel (PTV) est constitué du volume cible anatomoclinique (CTV) avec une marge de 1 cm, ce dernier étant constitué du volume tumoral macroscopique (GTV) auquel s'ajoute le volume cible interne (ITV) et une marge de 1 cm.

S'il n'y a pas de volume cible interne, le volume cible prévisionnel est constitué du volume cible anatomoclinique avec une marge de 2 à 3 cm dans l'axe craniocaudal et de 1,5 à 2 cm latéralement [13].

2.5.2. Définition des organes à risque

Les organes à risques sont :

- la moelle épinière : canal médullaire à délimiter sur toutes les coupes ;
- l'intestin grêle et le côlon : à délimiter jusqu'à 2 cm au-dessus et 2 cm en-dessous du volume cible prévisionnel ;
- le foie : à délimiter en entier ;
- les reins droit et gauche : à délimiter séparément ;
- l'estomac et le duodénum ;
- le cœur éventuellement.

2.6. Techniques d'irradiation

2.6.1. Description de la technique de référence de radiothérapie conformationnelle

Elle est identique à celle de la radiothérapie postopératoire.

2.6.1.1. *Objectifs et contraintes de dose.* Ils sont identiques à ceux de la radiothérapie postopératoire.

2.6.2. Description de la technique de RCMI

Elle est identique à celle de la radiothérapie postopératoire.

Plusieurs groupes ont montré la faisabilité d'une RCMI pour les cancers du pancréas. Dans la majorité des études, cette technique permet de réduire la dose reçue par les organes à risque tels que les reins, le foie, l'intestin grêle [14–16].

2.6.2.1. *Nombre et angulation des faisceaux.* La technique est identique à celle de la radiothérapie postopératoire.

2.6.2.2. *Objectifs et contraintes de dose.* Les contraintes de dose aux organes à risque seront plus restrictives que dans le cas d'une

radiothérapie conformationnelle et elles sont rapportées dans le chapitre 6.

2.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Ils sont les mêmes qu'avec la radiothérapie postopératoire.

3. Chimiothérapie concomitante

Si l'état général et les antécédents du patient le permettent, une chimiothérapie est administrée de manière concomitante à la radiothérapie afin d'en améliorer l'efficacité. Hors essai thérapeutique, il est recommandé d'utiliser du 5-fluoro-uracile en injection intraveineuse continue à la dose de 200 à 250 mg/m² pendant toute

Tableau 1

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du pancréas.

Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers du pancréas (R1)</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) Repositionnement par tomographie conique tissus mous Guidage par l'image sur clips ± gating respiratoire	Radiothérapie bidimensionnelle	Protonthérapie avec modulation d'intensité
Lit tumoral initial + marge de 0,5 cm				
Anastomose pancréatico-jéjunale + marge de 0,5 cm				
Portion de l'artère cœliaque partant de l'aorte et étendue sur 1,5 cm + marge de 1 cm				
Portion de l'artère mésentérique supérieure partant de l'aorte et étendue sur 3 cm + marge de 1 cm				
Veine porte de l'issue de la veine mésentérique supérieure ou de la veine splénique jusqu'à la bifurcation sans l'inclure + marge de 1 cm				
Aorte jusqu'au bord inférieur de L2 + marge de 2,5 cm à D, 1 cm à G, 2 cm en antérieur et 0,2 cm en postérieur				
Doses				
50,4 Gy en 28 fractions + 5-fluoro-uracile en continu ou capécitabine				
<i>Irradiation externe préopératoire des cancers de du pancréas opérables ou borderline</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) Repositionnement par tomographie conique tissus mous Guidage par l'image sur repères fiduciaires ± gating respiratoire	Radiothérapie bidimensionnelle	Irradiation stéréotaxique Protonthérapie avec modulation d'intensité
GTV T et GTV N (le pancréas ne doit pas être inclus en totalité)				
Pas d'irradiation prophylactique systématique des aires ganglionnaires non suspectes				
PTV = CTV + 1 cm avec CTV = GTV + ITV + 1 cm				
Si pas d'ITV : PTV = CTV + 2 à 3 cm dans l'axe craniocaudal et 1,5 à 2 cm latéralement				
Doses				
45 à 50,4 Gy en 25 à 28 fractions + 5-fluoro-uracile continu ou capécitabine				
<i>Irradiation externe exclusive des cancers du pancréas localement évolués</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) Repositionnement par tomographie conique tissus mous Guidage par l'image sur repères fiduciaires ± gating respiratoire	Radiothérapie bidimensionnelle	Escalade de dose ≥ 54 Gy Irradiation stéréotaxique Protonthérapie avec modulation d'intensité
GTV T et GTV N (le pancréas ne doit pas être inclus en totalité)				
Pas d'irradiation prophylactique systématique des aires ganglionnaires non suspectes				
PTV = CTV + 1 cm avec CTV = GTV + ITV + 1 cm				
Si pas d'ITV, PTV = CTV + 2 à 3 cm en craniocaudal et 1,5 à 2 cm latéralement				
Doses				
50,4 à 54 Gy en 28 à 30 fractions + 5-fluoro-uracile en continu ou capécitabine				

GTV : volume tumoral macroscopique; PTV : volume cible prévisionnel; CTV : volume cible anatomoclinique; ITV : volume cible interne.

la durée de l'irradiation ou de la capécitabine per os à la dose de 825 mg/m² matin et soir du lundi au vendredi pendant toute la durée de l'irradiation [17]. La gemcitabine ne doit pas être utilisée avec la radiothérapie hors essai thérapeutique.

La synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du pancréas est présentée dans le **Tableau 1**.

Déclaration de liens d'intérêts

F.M. : essais cliniques en oncologie pulmonaire et digestive ; Conseil pour Roche, Lilly et Merck; intervenant pour des conférences pour Roche, Lilly, Merck, IBA, BMS ; auditeur pour des conférences pour Lilly et Merck.

F.H. : Merck, Serono, Merck MSD, Celgene.

A.O. déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient D. Azria et C. Lafond pour leur relecture.

Références

- [1] Bossard N, Estève J, Remontet L, Colonna M, Grosclaude P, Velten M, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 Saint-Maurice. Institut national de veille sanitaire; 2010 http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf.
- [2] Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269–77.
- [3] Goodman KA, Regine WF, Dawson LA, Ben-Josef E, Haustermans K, Bosch WR, et al. Radiation therapy oncology group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:901–8.
- [4] ICRU. International commission on radiation units and measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). ICRU report 62. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1999.
- [5] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032> [ce numéro].
- [6] Yovino S, Poppe M, Jabbour S, David V, Garofalo M, Pandya N, et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:158–62.
- [7] Landry JC, Yang GY, Ting JY, Staley CA, Torres W, Esiashvili N, et al. Treatment of pancreatic cancer tumors with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the volume at risk approach (VARA): employing dose-volume histogram (DVH) and normal tissue complication probability (NTCP) to evaluate small bowel toxicity. *Med Dosim* 2002;27:121–9.
- [8] Ben-Josef E, Schipper M, Francis IR, Hadley S, Ten-Haken R, Lawrence T, et al. A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1166–71.
- [9] Nabavizadeh N, Simeonova AO, Waller JG, Romer JL, Monaco DL, Elliott DA, et al. Volumetric-modulated arc radiotherapy for pancreatic malignancies: dosimetric comparison with sliding-window intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy. *Med Dosim* 2014;39:256–60.
- [10] Ali AN, Dhabaan AH, Jarrio CS, Siddiqi AK, Landry JC. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy for pancreatic malignancies. *Med Dosim* 2012;37:271–5.
- [11] Eppinga W, Lagerwaard F, Verbakel W, Slotman B, Senan S. Volumetric modulated arc therapy for advanced pancreatic cancer. *Strahlenther Onkol* 2010;186:382–7.
- [12] Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Plos Med* 2010;7:e1000267.
- [13] Huguet F, Goodman KA, Azria D, Racadot S, Abrams RA. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1355–64.
- [14] Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, Rash C, Roeske JC, Connell PP, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:445–53.
- [15] Ben-Josef E, Shields AF, Vaishampayan U, Vaitkevicius V, El-Rayes BF, McDermott P, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:454–9.
- [16] van der Geld YG, van Triest B, Verbakel WF, van Sornsen de Koste JR, Senan S, Slotman BJ, et al. Evaluation of four-dimensional computed tomography-based intensity-modulated and respiratory-gated radiotherapy techniques for pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1215–20.
- [17] Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:317–26.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad: chapitre 24

Radiothérapie des tumeurs hépatiques

Hepatic tumors and radiotherapy

E. Rio^{a,*}, F. Mornex^{b,c}, D. Peiffert^d, A. Huertas^d

^a Service de radiothérapie, institut de cancérologie de l'Ouest, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

^b Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

^c EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

^d Service de radiothérapie, institut de cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin, 6, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France



INFO ARTICLE

Mots clés :

Foie
Carcinome hépatocellulaire
Métastases hépatiques
Radiothérapie conformationnelle
Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

R É S U M É

Les évolutions technologiques récentes ont permis de développer le concept de « radiothérapie hépatique focalisée ». Il convient de distinguer les tumeurs primitives de celles secondaires car les indications sont restreintes et doivent être discutées en alternative aux traitements chirurgicaux ou médicaux. Dans ce cas, pour les carcinomes hépatocellulaires de 5 à 10 cm (voire plus), une irradiation conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité est réalisée. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est en cours d'évaluation et est souvent préférée à la radiofréquence pour les tumeurs primitives ou secondaires (en général de moins de 5 cm). Les mouvements de la tumeur (et du foie) liés à la respiration doivent être pris en compte. Il faut respecter des critères dosimétriques stricts avec une attention toute particulière sur les histogrammes dose–volume (HDV) du foie non tumoral ainsi que des organes creux, notamment en cas de radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

A B S T R A C T

Recent technological developments led to develop the concept of focused liver radiation therapy. We must distinguish primary and secondary tumors as the indications are restricted and must be discussed as an alternative to surgical or medical treatments. For hepatocellular carcinoma 5 to 10 cm (or more), a conformational radiation with or without intensity modulation is performed. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is being evaluated and is increasingly proposed as an alternative to radiofrequency ablative treatment for primary or secondary tumors (typically less than 5 cm). Tumor (and liver) movements induced by respiratory motions must be taken into account. Strict dosimetric criteria must be met with particular attention to the dose–volume histograms to liver and the hollow organs, including cases of SBRT.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Keywords:

Liver
Hepatocellular carcinoma
Liver metastasis
Conformational radiotherapy
Stereotactic radiotherapy

1. Introduction

La radiothérapie des tumeurs du foie est restée longtemps limitée à des indications palliatives, avec des résultats médiocres et une toxicité sévère liée aux réactions aiguës et tardives. Le concept d'« irradiation partielle du foie » et les développements

techniques récents permettent maintenant de délivrer une irradiation focalisée épargnant le parenchyme non tumoral, avec des recommandations adaptées au foie sain ou cirrhotique restant. Les indications sont restreintes et doivent être discutées en alternative aux traitements chirurgicaux ou médicaux validés après concertation pluridisciplinaire. Les indications et protocoles distinguent clairement les tumeurs primitives de celles secondaires. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs du foie reste en cours de validation et d'études à la recherche de modalités optimales. Elle est utilisée seule, ou associée à d'autres traitements

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuel.rio@ico.unicancer.fr (E. Rio).

locaux ou généraux. Elle reste du domaine d'équipes spécialisées multidisciplinaires [1–3].

2. Radiothérapie des tumeurs hépatiques

2.1. Indications de la radiothérapie

Les indications de radiothérapie concernent des patients accessibles à un traitement focal curatif. De rares indications d'irradiation antalgique peuvent être discutées.

2.1.1. Carcinome hépatocellulaire

La chirurgie est le traitement à visée curative de référence des carcinomes hépatocellulaires [4]. La transplantation est le traitement idéal des carcinomes hépatocellulaires localisés au foie et développés sur cirrhose, respectant les critères de Milan, avec deux tiers de guérison, mais n'est retenue que chez moins de 5 % des patients (délais, pénurie de greffons) [5]. La résection respectant au moins 40 % du volume hépatique sain peut être envisagée en cas de fonction hépatique conservée et en l'absence d'hypertension portale pour des tumeurs uniques de moins de 5 cm de diamètre. Les taux de survie sans récurrence à 5 ans dépassent 65 % [6]. Les marges chirurgicales recommandées sont de 2 cm [7,8].

La destruction percutanée est une alternative à la chirurgie. La radiofréquence est envisageable si la tumeur mesure moins de 3 cm, est accessible à la ponction sous échographie ou scanographie, se situe à distance du hile, des grosses voies biliaires et des gros vaisseaux, sans ascite ni anastomose biliodigestive. Son efficacité apparaît comparable à celle de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour des lésions jusqu'à 2 cm, ses résultats sont inférieurs à ceux de la radiothérapie en cas de plus grosse lésion [9]. L'alcoolisation peut être encore proposée, mais uniquement pour des carcinomes hépatocellulaires de moins de 2 cm [10].

La radiothérapie, conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité, et plus récemment la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, est réalisée chez des patients non accessibles aux techniques précédentes, ou, plus récemment, dans des cas sélectionnés, en alternative à la radiofréquence, même si celle-ci est possible. Elles s'adressent idéalement à des tumeurs de taille allant jusqu'à 5 cm, mais doivent être adaptées aux facteurs prédictifs de toxicité issus de la distribution de la dose au parenchyme hépatique sain et à l'analyse des histogrammes dose-volume (cf. infra), en raison du risque d'hépatite radique [11,12].

Pour les tumeurs plus volumineuses (5 à 10 cm, voire plus) l'association à une chimioembolisation est encore à l'étude, avec des résultats déjà très prometteurs [13–19]. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), souvent utilisée pour les tumeurs volumineuses, permet de protéger des organes à risque comme l'estomac, fragile et souvent pathologique, et permet d'obtenir une meilleure couverture du volume cible prévisionnel, tout en diminuant la dose moyenne au foie non tumoral [20].

En outre, la distribution de dose doit tenir compte des hétérogénéités tissulaires (interface poumon-foie et parois digestives-foie) liées aux mouvements internes (volume cible interne) pendant et entre les fractions. Dans tous les cas, le score de Child doit être évalué, seuls les carcinomes hépatocellulaires avec des scores A et B faibles sont classiquement éligibles pour ces traitements.

2.1.2. Métastases hépatiques

La radiothérapie des métastases hépatiques en conditions stéréotaxiques est proposée en l'absence d'indication ou de possibilité chirurgicale. Elle est une alternative de choix à la radiofréquence ablative et son utilisation se développe rapidement. Le concept de « traitement focal par irradiation d'oligométastases » (une à trois, voire cinq) est applicable au foie, dans une stratégie

d'éradication des foyers tumoraux à visée curative, en l'absence d'autres foyers métastatiques et de tumeur primitive évolutive [21–25]. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou la radiothérapie conformationnelle peuvent être utilisées en alternative à une chirurgie d'exérèse, ou en complément si les marges sont limitées ou le foyer, inaccessible [26]. La stratégie est superposable à celle utilisée pour les carcinomes hépatocellulaires, mais avec une meilleure tolérance du parenchyme hépatique non tumoral, a priori sain, mais souvent soumis auparavant à de la chimiothérapie qui peut l'altérer. Peu d'études ont comparé la destruction par radiofréquence et par la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, mais les résultats à long terme de celles-ci sont très encourageants, avec un taux de stérilisation plus élevé [23,27,28].

La radiothérapie hépatique à visée symptomatique, antalgique, est indiquée en cas de masse tumorale douloureuse évolutive sous chimiothérapie, ou en l'absence de chimiothérapie utilisable. La radiothérapie du foie en totalité doit être évitée, au profit d'une irradiation focalisée conformationnelle souvent efficace [29]. Elle peut être utilisée en alternative à une chimioembolisation [30].

2.2. Dose totale et fractionnement

2.2.1. En cas de radiothérapie hépatique à visée curative

Les contraintes de dose au foie non tumoral doivent être respectées.

2.2.1.1. *En cas de radiothérapie en conditions stéréotaxiques.* Il est admis que le traitement doit être fractionné mais la dose totale et l'étalement ne sont pas clairement définis. Les prescriptions les plus fréquentes habituellement sur l'isodose 80 % sont : trois à quatre séances de 12 à 15 Gy chacune pour les carcinomes hépatocellulaires, ou trois à cinq séances de 15 à 20 Gy à raison d'une séance toutes les 48 heures pour les métastases hépatiques [2,31–33]. Des doses plus faibles sont utilisées chez des patients fragiles ou au parenchyme altéré, ou lors de réirradiation (souvent 3 Gy par fraction, dose totale à adapter, 60 Gy si possible).

2.2.1.2. *En cas d'irradiation standard.* Une dose de 45 à 60 Gy à raison de 3 Gy par fraction, cinq fractions par semaine, est délivrée, ou 56 à 66 Gy, 2 Gy par fraction, cinq fractions par semaine [34,35].

2.2.2. En cas d'irradiation hépatique palliative totale ou partielle

En cas d'irradiation palliative, une dose de 30 à 45 Gy, 3 Gy par séance, cinq fractions par semaine, est délivrée, dans un volume de foie partiel. Il convient d'évaluer le risque de toxicité compte tenu des antécédents thérapeutiques du malade (chimiothérapie ou traitements hépatotoxique, etc.). Un schéma avec une dose totale de 27 à 33 Gy, 1,5 Gy par séance, cinq fractions par semaine, a été proposé [36]. Ce type d'irradiation doit être réalisé avec prudence, sur un volume aussi limité que possible.

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Pour le carcinome hépatocellulaire, une scanographie abdominopelvienne avec injection d'iode et acquisition des images en temps précoce (artériel) et en temps tardif (veineux-portal), apprécie la cinétique vasculaire tumorale, notamment la prise de contraste périphérique en temps tardif pour déterminer au mieux la délimitation du volume tumoral macroscopique. Une IRM hépatique peut s'avérer nécessaire, notamment en cas d'absence de prise de contraste iodée intratumorale sur la scanographie diagnostique et en cas de petite lésion.

Pour les lésions secondaires, la séquence en temps artériel suffit à visualiser l'image classique de prise de contraste en cocarde. Une tomographie par émission de positons (TEP) – scanographie au

(¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG) peut aider au repérage (récidive sur lit opératoire, lésion nécrotique, etc.).

En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques avec suivi des mouvements respiratoires, la mise en place de un à quatre grains fiduciels en périphérie de la tumeur peut être utilisée pour permettre le repositionnement et le suivi durant le cycle respiratoire. Ils sont implantés par voie transpariétale, 8 à 10 jours avant la scanographie d'acquisition dosimétrique.

2.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

2.4.1. Protocole standard

Le patient est positionné en décubitus dorsal, bras relevés ou le long du corps selon la technique de RCMI ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques, avec billot et cale-pieds ou système d'immobilisation par matelas à dépression. Une scanographie après injection de produit de contraste iodé est réalisée, avec acquisition des images en temps artériel permettant d'inclure le volume tumoral macroscopique, ainsi que les zones périphériques éventuelles prenant le contraste. Les plans de coupes s'effectuent en coupes jointives sur 1 à 3 mm d'épaisseur au maximum, permettant d'inclure l'ensemble des organes à risque abdominaux et thoraciques [37].

2.4.2. Protocole adapté au cycle respiratoire

Le foie opère des mouvements tridimensionnels, liés au cycle respiratoire. Par conséquent, afin de diminuer au maximum le mouvement tumoral (volume cible interne), l'acquisition des images peut s'effectuer soit en asservissement respiratoire (apnée inspiratoire ou expiratoire), soit avec compression abdominale, soit en respiration libre si la scanographie est quadridimensionnelle.

2.5. Délimitation des volumes d'intérêt

2.5.1. Définition des volumes cibles

Il n'existe pas à ce jour de consensus pour la délimitation des volumes cibles dans le cadre du traitement des tumeurs primitives hépatiques (carcinomes hépatocellulaires) ou des métastases. Seuls les nodules hépatiques seront inclus dans le ou les volumes cibles sauf en cas de thrombus tumoral intraportale ou d'extension ganglionnaire hilair hépatique.

2.5.1.1. Définition du volume tumoral macroscopique.

2.5.1.1.1. Carcinome hépatocellulaire. Le volume tumoral macroscopique correspond au volume se rehaussant après injection de produit de contraste le plus souvent mieux défini en temps artériel (hyperdensité). En cas de thrombose tumorale de la veine portale, l'acquisition des images est recommandée en temps veineux (hypodensité tumorale intrahépatique et hypodensité intravasculaire comparativement au produit de contraste circulant). Après chimioembolisation, le volume ayant capté le lipiodol est délimité. Il est parfois souhaitable de confirmer avec le radiologue le volume à traiter, en cas de « fuite » de lipiodol en dehors du volume tumoral.

2.5.1.1.2. Métastases. Le volume tumoral macroscopique est défini en temps artériel et correspond au volume hypodense se rehaussant en périphérie après injection du produit de contraste.

Lorsque la scanographie de repérage a été réalisée sans injection de produit de contraste iodé en raison d'une contre-indication, il est recommandé de déterminer le volume tumoral macroscopique à partir de la scanographie diagnostique après injection de produit de contraste et/ou de l'IRM hépatique fusionnée sur la scanographie dosimétrique (fusion sur la zone d'intérêt tenant compte de la mobilité et de la déformation hépatique aux différents temps respiratoires).

2.5.1.2. Définition du volume cible anatomoclinique et du volume cible interne. Les mouvements du foie lors de la respiration sont estimés proches de 1 cm dans l'axe craniocaudal, de 0,5 cm dans l'axe antéropostérieur et de 0,15 cm latéralement [38]. Ils sont souvent estimés lors de la scanographie dosimétrique, car parfois plus importants, pouvant atteindre 4 cm dans l'axe craniocaudal [39]. Le volume cible anatomoclinique est obtenu par une expansion tridimensionnelle de 0,5 à 1 cm maximum du volume tumoral macroscopique. Un volume cible interne est établi en cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques avec système de contention et compression abdominale. Le volume cible anatomoclinique et le volume cible interne sont définis à partir des scanographies dosimétriques adaptées aux conditions d'immobilisation et d'acquisition de l'imagerie. La définition du volume cible interne ne s'applique pas avec un système de tracking respiratoire sur grains fiduciels, ni avec une technique d'asservissement respiratoire.

2.5.1.3. Définition du volume cible prévisionnel. En cas d'irradiation conformationnelle, les marges finales sont à adapter en fonction du rapport volume cible anatomoclinique/volume foie total, des histogrammes dose-volume du foie et bien sûr de l'objectif thérapeutique. Le volume cible prévisionnel inclut le volume cible anatomoclinique et le volume cible interne et les incertitudes de positionnement. L'adjonction d'une marge de 1 cm latéralement, et de 1 cm dans les axes antéropostérieurs et tête-pieds en cas de traitement avec asservissement respiratoire est proposée, et de 1,5 à 2 cm en cas de traitement en respiration libre [39]. En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques, les marges pour obtenir le volume cible prévisionnel varient de 2 à 10 mm adaptées selon le système de contention ou le système d'asservissement respiratoire utilisé.

2.5.2. Définition des organes à risque

2.5.2.1. Foie, reins, cœur, poumons. Ils doivent être délimités en totalité ; les histogrammes dose-volume sont établis en pourcentage et en centimètre cube [40].

2.5.2.2. Œsophage, estomac, duodénum, intestin grêle, côlon et moelle épinière. Ils sont délimités sur l'ensemble des plans de coupes en regard du foie. Les histogrammes dose-volume seront calculés en centimètre cube. En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques, il est recommandé de délimiter l'aorte, la veine cave inférieure, le système porte, la vésicule biliaire, les côtes et la peau.

2.6. Techniques d'irradiation

2.6.1. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle « standard »

Du fait de la variabilité de la localisation de la cible tumorale (foie droit, foie gauche, région centrale, région périphérique), il n'y a pas de balistique standard. La mise en place des faisceaux se fait en simulation virtuelle (*beam eye view*) avec positionnement automatique d'un collimateur multilames, de 0,5 à 1 cm autour du volume cible prévisionnel, avec repositionnement manuel possible des lames en fonction des organes à risque. Le nombre et l'angulation des faisceaux sont de 3 à 6 ou plus, si possible coplanaires, non opposés, à adapter selon le volume du foie sain irradié. L'énergie des photons doit être au moins de 6 MV.

2.6.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Cette technique permet d'obtenir une meilleure couverture du volume cible prévisionnel tout en diminuant la dose moyenne au foie. Toutefois elle ne semble pas supérieure à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en cas de volume de moins de 200 cm³. De plus la distribution de dose doit tenir compte

des hétérogénéités tissulaires (interface poumon–foie et parois digestives–foie) liées au mouvement interne (volume cible interne) pendant et entre les fractions.

2.6.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques extracrânienne abdominale

La technique doit être associée à un système d'immobilisation de la cible (type cadre de contention, avec ou sans compression abdominale) ou à un système de *tracking* respiratoire couplé à un ou plusieurs repères fiduciels implantés dans ou à côté de la cible.

2.7. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel

2.7.1. Radiothérapie conformationnelle standard

La prescription de la dose répond aux rapports 50 et 62 de l'International Commission on Radiations Units and Measurements (ICRU) [41].

2.7.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La prescription répond au rapport 83 de l'ICRU [42].

2.7.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La dose prescrite correspond à l'isodose 80 % dans la plupart des séries, couvrant au moins 95 % du volume cible prévisionnel avec 100 % du volume cible prévisionnel recevant 100 % de la dose. Toute dose supérieure à 105 % de la dose prescrite doit être à l'intérieur du volume cible prévisionnel [31].

2.8. Contraintes de dose aux organes à risque

2.8.1. Radiothérapie avec fractionnement classique

Les contraintes ci-dessous sont plus strictes que celles présentées dans le chapitre 6, car elles s'adressent à un foie pathologique :

- dans la totalité du foie non tumoral (= total-volume cible prévisionnel), dose moyenne ≥ 22 Gy avec $V_{\text{total}} - V_{30\text{Gy}} > 700 \text{ cm}^3$, $V_{16\text{Gy}} < 66 \%$, $V_{32\text{Gy}} < 33 \%$ ($V_{x\text{Gy}}$ = volume recevant x Gy) ;
- estomac–duodénum : dans volume total : $V_{25\text{Gy}} < 25 \%$ et $V_{16\text{Gy}} < 50 \%$. Sur le volume partiel : $V_{45-50\text{Gy}} < 10 \text{ cm}^3$;
- intestin grêle–côlon : $V_{25\text{Gy}} < 200 \text{ cm}^3$, $V_{16\text{Gy}} < 400 \text{ cm}^3$;
- rein droit : $V_{16\text{Gy}} < 50 \%$;
- rein gauche : $V_{16\text{Gy}} < 30 \%$ ou sur rein unique : $V_{16\text{Gy}} < 20 \%$;
- moelle épinière : dose maximale ≤ 46 Gy.

2.8.2. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques avec fort hypofractionnement (plus de 10 Gy par fraction)

Les contraintes de doses sont indiquées dans le chapitre 6.

2.9. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle de positionnement patient/tumeur entre les fractions est recommandé en cas d'irradiation conformationnelle, par imagerie de basse (kV) et/ou haute (MV) énergie avec recalage sur les structures osseuses en l'absence de marqueur interne. Un contrôle entre et pendant les fractions est obligatoire en cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques. La technique de recalage

Tableau 1

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des tumeurs hépatiques.

Volume cible/dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles	Techniques déconseillées	Indications/techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation curative des carcinomes hépatocellulaires en mode conformationnel</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, si possible adaptée au cycle respiratoire (<i>gating-tracking-immobilisation</i>) ou adaptée selon une scanographie dosimétrique	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) adaptée au cycle respiratoire (<i>gating-tracking-immobilisation</i>)	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans adaptation au cycle respiratoire	Essai thérapeutique Chimioembolisation avec ou sans radiothérapie (TACERTE)
Volume cible anatomoclinique = volume tumoral macroscopique + 0,5 à 1 cm sur scanographie après injection	Repositionnement osseux	Repositionnement sur tissus mous par tomographie conique (volume cible prévisionnel < 10 mm)		
Volume cible prévisionnel = volume cible anatomoclinique + 1 cm (si asservissement respiratoire) et + 1,5 à 2 cm dans l'axe craniocaudal (si respiration libre)	Repositionnement osseux			
Validation des contraintes de l'histogramme dose-volume sur le foie				
Doses				
45–60 Gy, 3 Gy/fraction, 5 fractions/semaine ou 56–66 Gy, 2 Gy/fraction, 5 fractions/semaine				
<i>Irradiation curative des tumeurs hépatiques (carcinomes hépatocellulaires et métastases) en mode stéréotaxique</i>				
Volumes	Faisceaux fixes non opposés ou <i>dose painting</i> (CyberKnife®), irradiation adaptée au cycle respiratoire (<i>gating-tracking-immobilisation</i>)		Radiothérapie en conditions stéréotaxiques sans repositionnement guidée par l'image	Essai thérapeutique Chimiothérapie avec ou sans radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans le traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux (OLIVER-UNITRAD 15-01)
Volume cible anatomoclinique = volume tumoral macroscopique + 0,5 à 1 cm sur scanographie après injection	Avec repositionnement sur repère fiduciel ou sur tissus mous par tomographie conique à chaque séance (volume cible prévisionnel < 10 mm)			
Volume cible prévisionnel = volume cible anatomoclinique + 0,2 à 1 cm				
Validation des contraintes de l'histogramme dose-volume sur les organes creux (œsophage, estomac, duodénum) et sur le foie				
Doses				
45–60 Gy sur l'isodose 80 % (possibilité de 75 à 90 %), 3–5 fractions de 12 à 20 Gy à raison d'une séance toutes les 48 heures				
<i>Irradiation palliative des tumeurs hépatiques (carcinomes hépatocellulaires et métastases) en mode conformationnel</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en respiration libre ou adaptée au cycle respiratoire		Radiothérapie dans foie in toto	
Volume cible anatomoclinique sur scanographie après injection ou non				
Validation des contraintes de l'histogramme dose-volume sur le foie				
Doses				
30–45 Gy, 3 Gy/fraction, 5 fractions/semaine sur un volume de foie partiel				

dépend du type de système de repositionnement/immobilisation utilisé. Par exemple : fusion kV/kV sur repère fiduciel avec *tracking* ou *gating* respiratoire, fusion tomographie conique/scanographie dosimétrique en cas de contention/compression abdominale.

3. Synthèse des recommandations

Le **Tableau 1** présente la synthèse de ces recommandations.

Déclaration de liens d'intérêts

F.M. : essais cliniques en oncologie pulmonaire et digestive ; Conseil pour Roche, Lilly et Merck ; intervenant pour des conférences pour Roche, Lilly, Merck, IBA, BMS ; auditeur pour des conférences pour Lilly et Merck.

D.P. et E.R. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

A.H. n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Dewas S, Mirabel X, Kramar A, Jarraya H, Lacornerie T, Dewas-Vautravers C, et al. Radiothérapie stéréotaxique hépatique par CyberKnife® : l'expérience lilloise. *Cancer Radiother* 2012;16:58–69.
- [2] Huertas A, Baumann AS, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croise-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;115:211–6.
- [3] Jang WI, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:250.
- [4] Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créange G, Decaens T, et al. Cancérome hépatocellulaire. In: *Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD)®*. Paris: Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE); 2015 [Disponible en ligne à l'adresse : <http://www.tncd.org>].
- [5] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–22.
- [6] Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2012;99:1622–9.
- [7] Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delperro JR, et al. Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. *J Chir* 2009;146:S11–80.
- [8] Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36–43.
- [9] Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:452–9.
- [10] Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–30.
- [11] Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447–53.
- [12] Olsen CC, Welsh J, Kavanagh BD, Franklin W, McCarter M, Cardenes HR, et al. Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1414–24.
- [13] Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1631–9.
- [14] Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies – mature results of the French phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1152–8.
- [15] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2004;10:307–16.
- [16] Liu MT, Li SH, Chu TC, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:532–9.
- [17] Krishnan S, Dawson LA, Seong J, Akine Y, Beddar S, Briere TM, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: an overview. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1015–24.
- [18] Merle P, Mornex F, Trepo C. Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: three-dimensional high-dose photon radiotherapy. *Cancer Lett* 2009;286:129–33.
- [19] Merle P, Rode A, Benlaredj R, Cuiet M, Said T, Bathaix F, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined to conformal radiotherapy for uninodular hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer Ther Oncol* 2014;2:020410.
- [20] Eccles CL, Bissonnette JP, Craig T, Taremi M, Wu X, Dawson LA. Treatment planning study to determine potential benefit of intensity-modulated radiotherapy versus conformal radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:582–8.
- [21] Nair VJ, Pantarotto JR. Treatment of metastatic liver tumors using stereotactic ablative radiotherapy. *World J Radiol* 2014;6:18–25.
- [22] Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572–8.
- [23] Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:190–7.
- [24] Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28–37.
- [25] van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:377–82.
- [26] Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060–9.
- [27] Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency-thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23:1358–64.
- [28] Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, Hoffmann RT, Heinemann V, Rentsch M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol* 2013;52:971–7.
- [29] Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:587–91.
- [30] Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani L, Coschiera P, Catalano V, Rossi D, et al. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth. *Anticancer Res* 2014;34:575–84.
- [31] Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:326–32.
- [32] Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1081–7.
- [33] Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, Adenis A, Lacornerie T, Penel N, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e39–47.
- [34] Feng M, Ben-Josef E. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:271–7.
- [35] Wang PM, Hsu WC, Chung NN, Chang FL, Jang CJ, Fogliata A, et al. Feasibility of stereotactic body radiation therapy with volumetric modulated arc therapy and high intensity photon beams for hepatocellular carcinoma patients. *Radiat Oncol* 2014;9:18.
- [36] Russell AH, Clyde C, Wasserman TH, Turner SS, Rotman M. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:117–23.
- [37] Maingon P, Nouhaud E, Mornex F, Créange G. Stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Cancer Radiother* 2014;18:313–9.
- [38] Case RB, Sonke JJ, Moseley DJ, Kim J, Brock KK, Dawson LA. Inter- and intra-fraction variability in liver position in non-breath-hold stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:302–8.
- [39] Kubas A, Chapet O, Merle P, Lorchel F, d'Hombres A, Mornex F. Impact dosimétrique du blocage respiratoire dans le traitement du carcinome hépatocellulaire par irradiation de conformation. *Cancer Radiother* 2009;13:24–9.
- [40] Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S94–100.
- [41] ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- [42] ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements: prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. J ICRU 2010;10:1–106.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 25

Radiothérapie des cancers du rectum



Radiotherapy of rectal carcinoma

D. Peiffert^{a,*}, G. Créhange^b, V. Vendrely^c, A.-S. Baumann^a, J.-C. Faivre^a,
S. Huger^{a,d}, A.A. Serre^a

^a Département universitaire de radiothérapie, institut de cancérologie de Lorraine, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

^c Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

^d Service de physique médicale, institut de cancérologie de Lorraine, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer
Rectum
Radiothérapie

Keywords:

Carcinoma
Rectal
Radiotherapy

RÉSUMÉ

Les indications, doses et techniques de radiothérapie conformationnelle des cancers du rectum sont présentées. Les recommandations de délimitation des volumes cibles et organes à risque sont détaillées.
© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Indications, doses and techniques of conformal radiotherapy for rectal carcinoma are presented. The recommendations for delineation of the target volumes and organs at risk are detailed.
© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La radiothérapie des cancers du rectum est indiquée dans la prise en charge curative des adénocarcinomes de rectum localement évolués de stade T3–T4 et/ou N1–3 M0, en situation préopératoire. Elle peut être réalisée après la chirurgie en cas de sous-estimation initiale du stade de la maladie. Elle est associée à une chimiothérapie concomitante à base de 5-fluoro-uracile ou de capécitabine. Elle est rarement réalisée à visée symptomatique. Exceptionnellement, elle peut être proposée à visée curative pour des tumeurs de la jonction anorectale, associée à une curiethérapie [1,2]. L'association d'une chimiothérapie concomitante augmente la réponse tumorale et réduit de moitié le taux de récurrence locale, au prix d'une légère toxicité supplémentaire [3,4]. La radiothérapie n'améliore pas le taux de survie globale. Elle a un impact négatif sur les fonctions digestives et sexuelles, le risque restant modéré si l'on utilise des petits faisceaux d'irradiation, ne dépassant pas S2–S3. Les indications et la stratégie sont également standardisées dans le Thésaurus

national de cancérologie digestive de la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) (TNCD Rectum 2013¹).

2. Radiothérapie des cancers du rectum

2.1. Indication de la radiothérapie

Les tumeurs du moyen rectum ou du bas rectum classées T3–T4 et/ou avec atteinte ganglionnaire (N+), M0, bénéficient de la radiothérapie préopératoire, associée à une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile ou capécitabine (Xéroda®). La chirurgie respecte les règles de résection complète du mésorectum. L'indication est discutée en réunion de concertation multidisciplinaire pour les tumeurs du haut rectum sous-péritonéales de stades II et III, et pour celles de stade T2N0 du bas rectum. Les tumeurs du haut rectum, dont le pôle inférieur n'envahit pas le mésorectum, et en l'absence d'adénopathies du mésorectum, ne relèvent pas d'une radiothérapie préopératoire. En cas de contre-indication chirurgicale ou de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : d.peiffert@nancy.unicancer.fr (D. Peiffert).

¹ www.TNCD.org.

refus du patient, une irradiation à dose tumoricide, avec ou sans chimiothérapie, peut être délivrée.

2.2. Dose totale et fractionnement

À ce jour, il n'existe pas de consensus international sur la dose optimale de radiothérapie. En France, la dose totale est délivrée selon un fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par fraction) préférentiellement à un hypofractionnement de 3 Gy par fraction, afin de minimiser les effets tardifs sur les organes à risque (rectite, incontinence, sténose anastomotique). La dose délivrée est 45 Gy en 25 fractions (avec Fufol [5-fluoro-uracile-acide folinique], recommandation de niveau A), ou 50,4 Gy en 28 fractions, ou 50 Gy en 25 fractions. En cas de dose supérieure à 45 Gy, le complément de dose est délivré dans un volume réduit. La dose de 45 Gy en 25 fractions semble donner un taux de stérilisation de la pièce opératoire inférieur à la dose de 50 Gy en 25 fractions, respectivement 13,9 % contre 19,2 %, sans amélioration de la probabilité de survie [5]. Le délai habituel entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie est de 6 à 8 semaines.

En l'absence de chirurgie, une irradiation exclusive, avec ou sans chimiothérapie, peut être indiquée, à une dose équivalente à 55 à 65 Gy. Elle est souvent délivrée en deux parties, avec évaluation de la réponse avant un complément de dose.

En cas de contre-indication à une chimiothérapie concomitante ou chez des patients fragiles, d'âge avancé, et de cas particuliers, comme la nécessité de chirurgie rapide, il est parfois proposé une irradiation très accélérée, en une semaine, à raison de cinq fractions de 5 Gy, irradiation prudente à délivrer dans un volume limité [6]. Ce schéma hypofractionné doit être discuté au cas par cas, car il expose à un taux plus élevé de complications, de récurrences locales pour les tumeurs distales ainsi que de troubles sphinctériens et digestifs. La chirurgie peut être réalisée la semaine suivante ou après un délai de deux mois.

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Outre l'examen clinique avec toucher rectal, une scanographie thoraco-abdomino-pelvienne et une IRM pelvienne sont indispensables pour apprécier l'extension locorégionale au niveau du mésorectum et du canal anal, les extensions ganglionnaires pelviennes et les métastases. L'IRM diagnostique ne peut pas être recalée avec la scanographie de repérage si l'axe des coupes est oblique pour l'étude du mésorectum. Une IRM de repérage avec coupes axiales strictes peut être utilisée. La réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP)-scanographie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG) n'est pas recommandée dans le bilan d'extension des cancers du rectum.

2.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

La scanographie de repérage est réalisée en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine (ou au-dessus de la tête en fonction des systèmes de contention). Un repositionnement des genoux et pieds est utile. La position en décubitus ventral avec une contention peut être utilisée pour épargner les intestins et mieux repérer la marge anale. Une sonde souple de petit diamètre introduite dans le canal anal avec un repère métallique délimitant la jonction canal-marge peut être utilisée. La lumière du vagin peut être individualisée par injection de produit de contraste sans dilatation. Une opacification digestive peut être utile, notamment en cas d'antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne. Une réplétion reproductible de la vessie et si possible un rectum vide sont recommandés malgré l'absence de preuve. Le champ d'acquisition se situe entre l'interligne vertébrale

L2–L3 et 2 cm sous les petits trochanters. Les coupes scanographiques sont jointives de 1 à 5 mm d'épaisseur.

2.5. Délimitation des volumes d'intérêt

Deux référentiels d'aide à la délimitation sont proposés par les sociétés savantes ou les groupes coopératifs de recherche, disponibles pour les oncologues radiothérapeutes via les sites internet : Siriade, avec le concours de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) de la Société française des jeunes radiothérapeutes oncologues (SFJRO), de l'Association de formation continue en oncologie radiothérapie (Afcor) et du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [7].

2.5.1. Définition des volumes cibles des cancers du rectum

2.5.1.1. Volume tumoral macroscopique. Le volume tumoral macroscopique (GTV-T) comprend la tumeur du rectum (et ses éventuelles extensions anales et dans le mésorectum).

Le volume tumoral macroscopique ganglionnaire (GTV-N) comprend les ganglions macroscopiquement envahis dans le mésorectum ou le pelvis, visualisés sur la scanographie et l'IRM pelvienne.

2.5.1.2. Volume cible anatomoclinique tumoral et ganglionnaire.

2.5.1.2.1. Volume cible anatomoclinique tumoral. Il comprend le volume tumoral macroscopique avec une marge de 2 cm dans toutes les directions. Il est inclus dans le volume cible anatomoclinique ganglionnaire pour le premier temps d'irradiation, puis retenu seul pour le complément de dose délivré au-dessus de 45 Gy.

2.5.1.2.2. Volume cible anatomoclinique ganglionnaire. Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire périrectal correspond au mésorectum. En avant, il est limité chez l'homme par le bulbe pénien, la prostate et les vésicules séminales et chez la femme par la paroi postérieure du vagin et l'utérus. Le RTOG propose d'ajouter une marge de 10 mm à cette limite antérieure pour tenir compte des mouvements des organes pelviens. En arrière, le mésorectum est limité par l'espace présacré. Pour une tumeur du bas rectum proche du canal, on prend un volume avec une marge de 2 cm d'expansion contenant presque tout le canal.

Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire présacré se situe en arrière du mésorectum et s'étend de l'interligne S1–S2 à la dernière pièce coccygienne. Il est limité en arrière par le sacrum, latéralement par les articulations sacro-iliaques, et en avant par une marge de 10 mm au-delà de tout ganglion ou vaisseau présacré. Pour les tumeurs d'extension postérieure dans le mésorectum, le volume cible anatomoclinique ganglionnaire présacré peut s'étendre dans les trous sacrés, voies d'extension périnerveuse.

Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque interne suit les vaisseaux iliaques internes, de la bifurcation des vaisseaux iliaques primitifs en iliaques internes et externes (habituellement en regard de S2–S3, éventuellement plus haut, pour les tumeurs du haut rectum) jusqu'au niveau du plan des muscles releveurs de l'anus. Une marge de 7 mm autour des vaisseaux iliaques internes est recommandée, en excluant les structures osseuses ou musculaires.

En cas de ganglion considéré comme pathologique en imagerie, une marge additionnelle de 1 à 2 cm suivant les référentiels, est proposée autour du volume tumoral macroscopique ganglionnaire pour définir le volume cible anatomoclinique ganglionnaire. Lorsque l'irradiation délivre une dose supérieure à 45 Gy, le volume cible au-delà de cette dose est réduit au volume tumoral macroscopique ganglionnaire augmenté de 2 cm.

2.5.1.3. Volume cible prévisionnel. Selon les référentiels et la technique d'irradiation utilisée, le volume cible prévisionnel est obtenu

en ajoutant une marge de 10 mm au volume cible anatomoclinique, réduite à 5–7 mm lorsque le positionnement est vérifié quotidiennement par imagerie embarquée.

2.5.2. Définition des organes à risque

La toxicité est liée à l'irradiation involontaire mais incontournable d'un volume plus ou moins important d'organes sains.

2.5.2.1. Rectum et sigmoïde. Le contour externe du rectum est délimité de la jonction anorectale jusqu'à la jonction rectosigmoïdienne repérée sur la reconstruction sagittale. Le volume du canal anal peut aussi être individualisé, grâce aux repères radio-opaques mis en place le jour de la scanographie de centrage. Si une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est envisagée, la paroi rectale peut être générée selon les recommandations du rapport de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 83 [8].

2.5.2.2. Vessie. La vessie est délimitée intégralement de la base au dôme. Si une technique de RCMI est envisagée, la paroi vésicale peut être générée selon les recommandations du rapport de l'ICRU 83.

2.5.2.3. Utérus, ovaires. L'utérus est délimité avec le col et contribue à une meilleure délimitation du canal et du rectum. Les ovaires peuvent être délimités. Il n'y a pas lieu de limiter la dose à ces organes. Les ovaires étant généralement irradiés, la patiente doit être informée du risque de stérilité.

2.5.2.4. Cavité péritonéale. Toutes les autres structures intestinales sont incluses dans le volume cavité péritonéale qui est délimitée jusqu'à 2 cm au-dessus de la limite supérieure du volume cible prévisionnel.

2.5.2.5. Têtes fémorales. Les têtes fémorales sont délimitées du sommet de la tête jusqu'au bord inférieur du petit trochanter.

2.5.2.6. Os et moelle hématopoïétiques (option). Il n'y a pas de recommandation pour l'irradiation des cancers du rectum.

2.5.2.7. Périnée. La vulve, la région prépubienne et les grandes lèvres ainsi que le sillon interfessier sont pris en compte dans des volumes d'optimisation.

2.6. Techniques d'irradiation

La technique doit être au minimum conformationnelle et conduite par photons d'énergie au moins égale à 6 MV. La RCMI est en cours d'évaluation. Elle permet de réduire le volume de tractus digestif, de vessie, et de tissus cutanés recevant la dose prescrite et ainsi diminuerait les effets secondaires gastro-intestinaux et cutanés.

2.6.1. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle

2.6.1.1. Nombre et angulation des faisceaux. Les faisceaux sont définis et positionnés en simulation virtuelle (à l'aide du *beam eye view* [BEV]) avec délimitation automatique des zones à protéger par les lames du collimateur multilames, en prenant compte la pénombre du faisceau adaptée à son énergie. Une image numérique de chaque champ simulé peut être obtenue (*digitally reconstructed radiograph* [DRR]).

La définition des faisceaux est la suivante. Trois ou quatre faisceaux : antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche dont la pondération est adaptée à la morphologie du patient, privilégiant

en général le faisceau postérieur. Pour le complément au-delà de 45 Gy, la même balistique réduite au volume sera utilisée.

2.6.1.2. Objectifs et contraintes de dose. L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :

- des critères quantitatifs objectivés sur les différents histogrammes dose-volume et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, RTOG, etc.) ;
- une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans différents plans de l'espace (axiaux, sagittaux et frontaux).

2.6.1.2.1. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel. Les recommandations des rapports de l'ICRU 50 et 62 stipulent que les doses reçues en chaque point du volume cible prévisionnel doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite [9].

2.6.1.2.2. Contraintes de dose dans les organes à risque. Les contraintes de doses sont décrites dans un chapitre dédié de l'ouvrage et s'appliquent pour les têtes fémorales (volume recevant 50 Gy, $[V_{50 \text{ Gy}}]$ inférieur ou égal à 10 %) [10]. En revanche, les contraintes pour les organes digestifs et la vessie décrites pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques sont toujours respectées. Ainsi la D2 % (dose dans 2 % du volume) du rectum, du sigmoïde et de la vessie ne doit pas dépasser la dose prescrite. La contrainte au niveau de la cavité péritonéale lors de l'irradiation non modulée ne sera pas prise en compte, puisque la technique n'est pas adaptée pour épargner efficacement ce volume.

2.6.2. Description de la technique d'irradiation avec modulation d'intensité

La technique de RCMI n'est pas validée pour les cancers du rectum. Elle trouve son utilité pour l'irradiation de tumeurs volumineuses ou en cas d'antécédents d'irradiation pelvienne ou de chirurgie pelvienne avec présence d'anses grêles dans le pelvis. Elle pourrait être utile pour la réalisation du complément simultané au-delà de 45 Gy.

2.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée bidimensionnelle de basse énergie (kV-kV) visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique (CBCT) ou d'une scanographie de haute énergie (MVCT), qui permettent d'évaluer les mouvements des volumes cibles en fonction de la réplétion des organes à risques.

Les données disponibles dans la littérature ne sont pas encore assez matures pour recommander une stratégie de vérification plutôt qu'une autre (en temps réel, ou en temps différé), ni pour recommander l'implantation de repères fiduciels. Aucun protocole de correction en fonction de seuils consensuels n'est actuellement défini. Il faut se rappeler que le volume cible, lors du traitement des cancers du rectum, contient une partie mobile (le rectum) et une partie fixe (les aires ganglionnaires), qui ne sont pas dissociables. Une correction des coordonnées de l'isocentre des champs pour tenir compte du déplacement du canal anal en fonction de la réplétion des organes à risque peut potentiellement entraîner une mauvaise couverture des aires ganglionnaires. La radiothérapie guidée par l'image est une aide, mais ne permet pas de réduire significativement les marges entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel.

Tableau 1
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du rectum.

Volume cible/Dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation préopératoire : stades II et III moyen et bas rectum ± haut rectum (après avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire)</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire ou tomographie conique ou scanographie de haute énergie	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) si elle permet une diminution de la dose aux organes à risque dans des situations particulières (anses grêles dans le pelvis, etc.)	Radiothérapie bidimensionnelle	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie)
ischiorectales et mésorectum				
GTV-T : tumeur + extensions anales, fosses				
GTV-N : ganglions envahis en imagerie				
CTV-T : GTV-T + 2 cm partout				
CTV-N : GTV-N + 1 à 2 cm (mésorectum en totalité)				
PTV : CTV + 5 à 10 mm				
Doses				
45 Gy en 25 fractions avec Fufol (recommandation A) ou				
50 Gy en 25 fractions avec capécitabine (accord				
d'experts) ou				
50,4 Gy en 28 fractions avec Fufol ou capécitabine 25 Gy				
en 5 fractions pour des cas particuliers				
<i>Irradiation exclusive (contre-indication à la chirurgie ou refus du patient)</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire ou tomographie conique ou scanographie de haute énergie	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) si elle permet une diminution de la dose aux organes à risque dans des situations particulières (anses grêles dans le pelvis, etc.)	Radiothérapie bidimensionnelle	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie)
1 ^{er} temps : GTV, CTV, PTV-T et N identiques au				
préopératoire				
2 ^e temps : volume réduit				
Doses				
1 ^{er} temps : identiques au préopératoire pour le				
traitement concomitant				
2 ^e temps : 20 Gy en irradiation externe ou curiethérapie				
<i>Irradiation postopératoire</i>				
Volumes	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec repositionnement osseux au moins hebdomadaire ou tomographie conique ou scanographie de haute énergie	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie) si elle permet une diminution de la dose aux à risque dans des situations particulières (anses grêles dans le pelvis, etc.)	Radiothérapie bidimensionnelle	RCMI (faisceaux fixes ou arcthérapie)
CTV et PTV identiques au préopératoire mais adaptés				
aux constatations peropératoires, à l'histologie et à				
l'imagerie postopératoire				
Doses				
50 Gy en 25 fractions + 5 Fufol ou capécitabine				

GTV : volume tumoral macroscopique ; CTV : volume cible anatomoclinique ; PTV : volume cible prévisionnel ; T : tumeur ; N : ganglions ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; Fufol : 5-fluoro-uracile-acide folinique.

3. Complément de radiothérapie pour tumeurs non opérées : curiethérapie interstitielle de la jonction anorectale, radiothérapie de contact ou complément de radiothérapie externe

En l'absence de chirurgie, un complément de dose est souvent réalisé. Pour les tumeurs du moyen rectum, il est réalisé par irradiation externe. Pour les tumeurs localisées de la jonction anorectale, la radiothérapie externe ou la curiethérapie de complément peuvent être proposées en cas de bonne réponse un à deux mois après la fin de la radiothérapie externe pelvienne. Une dose de 20 Gy est habituellement prescrite. La technique de curiethérapie est identique à celle utilisée dans le traitement des cancers du canal anal. La radiothérapie de contact endocavitaire, utilisée seule ou en association à la radiothérapie externe, peut être proposée comme alternative à la chirurgie, pour certaines lésions basses de stade T1 à T3 N0, bien différenciées.

La synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du rectum est présentée dans le [Tableau 1](#).

Déclaration de liens d'intérêts

DP : essais cliniques en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'essai IMRT Canal anal ; Conférences, invitations en qualité d'intervenant occasionnel pour Ipsen, Merk, Ferring, Astellas Roche et Elekta ; Conférences, invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) pour Astellas et Ipsen.

GC, ASB, JCF et SH déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts. VV et AAS n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
- [2] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicenter, randomized trial. *Lancet* 2009;373:811–20.
- [3] Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5.
- [4] Bosset JF, Colette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy with rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–23.
- [5] Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558–65.
- [6] Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RG, Martijn H, Beets GL, van de Velde CJ, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:103–10.
- [7] Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824–30.
- [8] Anon. ICRU report 83: prescribing, recording and reporting photon beam intensity modulated radiotherapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10:1–106.
- [9] Anon. ICRU Report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). *J ICRU* 1999;32:1–52.
- [10] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032> [ce numéro].



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 26

Radiothérapie des cancers du canal anal



Radiotherapy for anal canal cancers

D. Peiffert^{a,*}, G. Créhange^b, V. Vendrely^c, A.-S. Baumann^a, J.-C. Faivre^a, S. Huger^{a,d}

^a Département universitaire de radiothérapie, institut de cancérologie de Lorraine, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon, France

^c Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

^d Service de physique médicale, institut de cancérologie de Lorraine, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

INFO ARTICLE

Mots clés :
Cancer
Canal anal
Radiothérapie

Keywords:
Carcinoma
Anal canal
Radiotherapy

RÉSUMÉ

Les indications, doses et techniques de radiothérapie conformationnelle des cancers du canal anal sont présentées. Les recommandations de délimitation des volumes cibles et organes à risque sont détaillées.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Indications, doses and techniques of conformal radiotherapy for anal canal cancers are presented. The recommendations for delineation of the target volumes and organs at risk are detailed.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La radiothérapie est le traitement de première intention des cancers épidermoïdes du canal anal non métastatiques [1]. Les autres types histologiques (mélanome, sarcomes, lymphomes) nécessitent un traitement adapté. Ils doivent être distingués des cancers de la marge anale, qui peuvent être traités par chirurgie carcinologique seule dans de nombreux cas, ou irradiation exclusive. La radiothérapie externe est associée à une chimiothérapie concomitante pour les tumeurs localement évoluées [1,2]. La curiethérapie et la radiothérapie externe peuvent être utilisées pour délivrer le complément de dose dans le canal anal après un premier temps de radiothérapie externe. En l'absence de réponse ou progression après la radiothérapie première, une amputation abdomino-périnéale est recommandée. La curiethérapie exclusive après résection d'une tumeur infiltrante ou in situ n'est pas recommandée [3].

2. Radiothérapie des cancers du canal anal

2.1. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie externe pelvienne est indiquée dans tous les cas, sauf les petits cancers micro-infiltrants ou inférieurs à 1 cm de grand axe, qui peuvent être opérés. Elle est associée à une chimiothérapie concomitante pour les tumeurs de plus de 2 à 3 cm de grand axe ou avec envahissement ganglionnaire [4]. La chimiothérapie de référence associe 5-fluoro-uracile et mitomycine-C [5,6]. Un complément d'irradiation dans les volumes initialement envahis est délivré par irradiation externe ou curiethérapie. Il n'y a pas de place pour la chimiothérapie d'induction ni pour la chimiothérapie adjuvante [7,8].

2.2. Dose totale et fractionnement

À ce jour, il n'existe pas de consensus international sur la dose optimale de radiothérapie à délivrer. En France, le plus souvent, la radiothérapie externe, associée à une chimiothérapie concomitante pour les cancers de stade T3-T4 ou T1-T2 N1N3, M0, délivre 30 à 45 Gy en 15 à 25 fractions et trois à cinq semaines dans le premier volume cible prévisionnel, correspondant à la tumeur et

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : d.peiffert@nancy.unicancer.fr (D. Peiffert).

aux aires ganglionnaires pelviennes ilio-obturatrices et/ou inguinales. Un complément d'irradiation localisé à la tumeur du canal anal et aux adénopathies initiales (deuxième volume cible prévisionnel) délivre 15 à 20 Gy après un arrêt de traitement de moins de deux semaines¹. La dose totale recommandée dans les sites initialement envahis est donc de 60–65 Gy en 30–35 fractions étalées sur six à neuf semaines ou l'équivalent en fractions de 1,8 à 2 Gy, en cas de *boost* intégré [1]. La chimiothérapie concomitante associant 5-fluoro-uracile et mitomycine-C est délivrée les première et cinquième semaines de traitement [9].

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Outre l'examen clinique avec toucher rectal, une scanographie thoraco-abdominopelvienne et une IRM pelvienne sont indispensables pour apprécier l'extension locorégionale au niveau du canal anal, du périnée, des ganglions pelviens et inguinaux et les métastases. L'IRM diagnostique ne peut pas être recalée avec la scanographie de repérage si l'axe des coupes est oblique pour l'étude du mésorectum. Une IRM de repérage avec coupes axiales strictes peut être utilisée. La réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP) – scanographie au (18F)-fluorodésoxyglucose (FDG) est recommandée dans le bilan d'extension des cancers du canal anal, au-delà du stade T1N0M0, pour aider à définir les volumes tumoraux macroscopique, de la tumeur primitive et des adénopathies. Elle permet également d'identifier des adénopathies lomboaortiques, et d'éliminer d'éventuelles métastases [1,10]. Le curage ganglionnaire inguinal n'est pas recommandé. Une cytoponction d'adénopathies inguinales peut être réalisée, surtout en cas de doute avec les informations fournies par la TEP-scanographie.

2.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scannographiques

La scanographie de repérage est réalisée en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine (ou au-dessus de la tête en fonction des systèmes de contention). Un repositionnement des genoux et pieds est utile. La position en décubitus ventral avec une contention peut être utilisée pour épargner les intestins et mieux repérer la marge anale. Un contingent exophytique sur la marge anale ou une adénopathie inguinale sont repérés par un fil métallique. Un bolus peut être positionné pour optimiser la distribution de dose en surface. Une sonde souple de petit diamètre introduite dans le canal anal avec un repère métallique permet d'individualiser la jonction canal-marge par un repère métallique. La lumière du vagin peut être identifiée par utilisation de produit de contraste sans dilatation. Le champ d'acquisition se situe entre l'interligne vertébrale L2-L3 et 2 cm sous les petits trochanters. Les coupes scanographiques sont jointives et de 1 à 5 mm d'épaisseur.

2.5. Délimitation des volumes d'intérêt

Trois référentiels d'aide à la délimitation sont proposés par les sociétés savantes ou les groupes coopératifs de recherche, à la

¹ Il n'est plus recommandé d'interrompre le traitement entre les deux séquences d'irradiation. Historiquement, la pause entre la première série et le complément atteignait 6 à 8 semaines afin de permettre la cicatrisation de la radioépithélite aiguë et d'évaluer la réponse. En cas de réponse insuffisante, donc de radiosensibilité tumorale, une amputation abdominopérinéale était envisagée d'emblée. Plusieurs études remettent en cause la pertinence de cette pause : l'analyse des données consolidées des essais du RTOG 8704 et 9811 suggère un lien entre survie sans colostomie et étalement, une pause précoce (avant 36 Gy) semble être préjudiciable. Les essais récents prévoient des pauses courtes : trois semaines dans l'essai ACCORD 03, deux semaines dans l'essai ACCORD 16 et celui de la FFCD 0904, 10 jours dans ceux du RTOG, pas de pause dans celui de l'ACT2.

disposition des oncologues radiothérapeutes sur les sites Internet de ces groupes : site Internet de radioanatomie et d'autoenseignement à la délimitation (Siriade) avec le concours de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) de la Société française des jeunes radiothérapeutes oncologues (SFJRO), de l'Association de formation continue en oncologie radiothérapie (Afcor), du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et de l'Australian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) [11–13].

2.5.1. Définition des volumes cibles des cancers du canal anal

2.5.1.1. Volumes tumoraux macroscopiques de la tumeur primitive et des adénopathies. Le volume tumoral macroscopique de la tumeur primitive comprend la tumeur du canal anal (et ses extensions éventuelles rectales, périnéales et vaginales). Le volume tumoral macroscopique ganglionnaire comprend les ganglions macroscopiquement envahis, visualisés à l'examen clinique, sur la scanographie, l'IRM pelvienne et l'éventuelle TEP-scanographie.

2.5.1.2. Volume cible anatomoclinique. Délimitation du volume cible ganglionnaire :

- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire périrectal correspond au mésorectum. Il est limité en avant chez l'homme par le bulbe pénien, la prostate et les vésicules séminales, chez la femme par la paroi postérieure du vagin et l'utérus. Le RTOG comme l'AGITG proposent d'ajouter une marge de 10 mm à cette limite antérieure pour tenir compte des mouvements des organes pelviens. En arrière, le mésorectum est limité par l'espace présacré ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire présacré se situe en arrière du mésorectum et s'étend du promontoire (interligne vertébrale L5-S1) à la dernière pièce coccygienne, il est limité en arrière par le sacrum, latéralement par les articulations sacro-iliaques, et en avant par une marge de 10 mm au-delà de tout ganglion ou vaisseau présacré ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque interne suit les vaisseaux iliaques internes de la bifurcation des vaisseaux iliaques primitifs en iliaques internes et externes (habituellement en regard de L5-S1) jusqu'au niveau du plan des muscle releveurs de l'anus : une marge de 7 mm autour des vaisseaux iliaques internes est recommandée, en excluant les structures osseuses ou musculaires [14] ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque primitif s'étend de la bifurcation de l'aorte en artères iliaques primitives droite et gauche jusqu'aux bifurcations des artères primitives en iliaques externes et internes (marge de 7 mm) ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque externe suit les vaisseaux iliaques externes de la bifurcation iliaque primitive jusqu'aux aires inguinales : la limite entre les volumes cibles anatomocliniques ganglionnaires iliaque externe et inguinal relativement arbitraire se situe en regard du toit du cotyle ou de la symphyse pubienne suivant les atlas de délimitation (marge de 7 mm) ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire inguinal prolonge le volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque externe le long de l'artère fémorale. Il ne se limite pas à une marge autour des vaisseaux mais inclut tous les ganglions superficiels et profonds du triangle fémoral, conduisant à une limite antérieure proche de la peau. Il n'y a pas de consensus quant à la limite inférieure : le RTOG propose une limite 2 cm en dessous de la jonction entre les veines saphène et fémorale, et l'AGITG la partie inférieure de la tubérosité ischiatique ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire ischiorectal s'étend des muscles releveurs de l'anus jusqu'au niveau de la marge anale ;
- le volume cible anatomoclinique ganglionnaire ilio-obturateur s'étend le long de l'artère ilio-obturatrice qui naît de l'artère

Tableau 1

Délimitation des aires ganglionnaires pour la radiothérapie des cancers du canal anal de stade N0.

	Volume cible anatomoclinique ganglionnaire iliaque interne et externe, ilio-obturateur, mesorectum, fosses ischiorectales	Volume cible anatomoclinique ganglionnaire inguinal	Volume cible anatomoclinique ganglionnaire présacré
Siriade V2	Oui	Oui	T3-T4
RTOG	Oui	Oui	Oui
AGITG	Oui	Sauf T1N0	Oui

Siriade : site Internet de radioanatomie et d'autoenseignement à la délimitation ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; AGITG : Australian Gastrointestinal Trials Group.

iliaque interne (en regard du toit du cotyle) et se dirige en inférieur et antérieur vers le canal obturateur.

En cas de ganglion considéré comme pathologique sur l'imagerie du volume tumoral macroscopique ganglionnaire, une marge additionnelle de 1 à 2 cm suivant les référentiels est proposée entre le volume tumoral macroscopique ganglionnaire et le volume cible anatomoclinique ganglionnaire.

Les différents référentiels s'accordent sur la nécessité d'irradier l'ensemble des aires ganglionnaires iliaques externes et internes, ilio-obturatrices bilatéralement, ainsi que le mésorectum, correspondant aux aires périrectales, mais présentent des différences (Tableau 1) [15].

L'intérêt de l'irradiation inguinale reste cependant discuté dans les stades N0 (clinique et TEP).

En cas d'atteinte ganglionnaire, se discute l'irradiation des aires ganglionnaires présacrées et iliaques communes.

2.5.2. Définition du volume cible prévisionnel

Selon les référentiels, le volume cible prévisionnel est obtenu en ajoutant une marge de 10 mm au volume cible anatomoclinique, réduite à 5–7 mm lorsque le positionnement est vérifié quotidiennement par imagerie embarquée.

2.5.3. Définition des organes à risque

La toxicité est liée à l'irradiation involontaire mais incontournable d'un volume plus ou moins important d'organes sains. Les contraintes de dose selon l'atlas de radioanatomie et d'aide à la délimitation, selon un accord d'experts, sont exposées ci-après.

2.5.3.1. Rectum et sigmoïde. Le contour externe du rectum est délimité de la jonction anorectale jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne repérée sur la reconstruction sagittale, le contour externe du sigmoïde de la jonction rectosigmoïdienne jusqu'à la coupe où il reste visualisé aisément. La délimitation du rectum est prolongée jusqu'à la marge anale pour inclure le canal anal (le volume du canal anal peut aussi être individualisé). Si une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est envisagée, la paroi rectale pourra être générée selon les recommandations du rapport de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 83 [16].

2.5.3.2. Vessie. La vessie est délimitée intégralement de la base au dôme. Si une RCMI est envisagée, la paroi vésicale pourra être générée selon les recommandations du rapport de l'ICRU 83 [16].

2.5.3.3. Utérus et ovaires. L'utérus est délimité avec le col et contribue à une meilleure délimitation du canal et du rectum. Les ovaires peuvent être délimités. Il n'y a pas lieu de limiter la dose dans ces

organes. Les ovaires étant généralement irradiés, la patiente doit être informée du risque de stérilité.

2.5.3.4. Cavité péritonéale. Toutes les autres structures intestinales sont incluses dans le volume cavité péritonéale, qui est délimitée jusqu'à 2 cm au-dessus de la limite supérieure du volume cible prévisionnel.

2.5.3.5. Têtes fémorales. Les têtes fémorales seront délimitées du sommet de la tête jusqu'au bord inférieur du petit trochanter.

2.5.3.6. Os et moelle hématopoïétique (option). Si la moelle hématopoïétique est prise en compte comme organe à risque, en cas de chimiothérapie concomitante, il est proposé de délimiter :

- le pelvis inférieur : bassin osseux du bord inférieur des ischions en remontant jusqu'à une horizontale passant par le toit des cotyles ;
- le volume iliaque : bords supérieurs des deux ailes iliaques jusqu'à l'horizontale passant par les toits des cotyles ;
- le volume lombosacré : rachis lombaire dont la limite supérieure sera L4-L5.

2.5.3.7. Organes génitaux externes et périnée. Les organes génitaux externes, la région prépubienne ainsi que le sillon interfessier sont pris en compte dans les volumes d'optimisation en cas de RCMI.

2.6. Techniques d'irradiation

La technique recommandée est la RCMI. Elle permet de réduire le volume de tractus digestif et de tissus cutanés recevant la dose prescrite et de diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux et cutanés par rapport à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. En RCMI, les marges entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel restent identiques à celles utilisées en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, qui reste une alternative possible.

2.6.1. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

2.6.1.1. Nombre et angulation des faisceaux. Les faisceaux sont définis et positionnés en simulation virtuelle (*beam eye view*) avec délimitation automatique des zones à protéger par les lames du collimateur multilames. Une image numérique de chaque champ simulé pourra être obtenue (*digitally reconstructed radiographs*). La définition des faisceaux est la suivante :

- quatre faisceaux antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche, dont la pondération est adaptée à la morphologie du patient ;
- deux faisceaux d'électrons et/ou de photons peuvent être utilisés pour compléter la dose aux volumes cibles prévisionnels inguinaux.

2.6.1.2. Objectifs et contraintes de dose. L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :

- des critères quantitatifs objectifs sur les différents histogrammes dose-volume et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, RTOG, etc.) ;
- une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans différents plans de l'espace (axiaux, sagittaux et frontaux).

2.6.1.2.1. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel. Les recommandations du rapport de l'ICRU 50 [17] stipulent que les

doses reçues en chaque point du volume cible prévisionnel doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite.

2.6.1.2.2. Contraintes de dose dans les organes à risque. Les contraintes de doses décrites dans le numéro spécial de Cancer Radiothérapie s'appliquent pour les têtes fémorales (volume recevant 50 Gy, $V_{50\text{Gy}} \leq 10\%$). En revanche, les contraintes pour les organes digestifs et la vessie décrites pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques sont toujours respectées. Ainsi, la D2 % (dose dans 2 % du volume) du rectum, du sigmoïde et de la vessie ne doit pas dépasser la dose prescrite. La contrainte au niveau de la cavité péritonéale lors de l'irradiation non modulée ne sera pas prise en compte, puisque la technique n'est pas adaptée pour épargner efficacement ce volume.

2.6.2. Description de la technique de RCMI

2.6.2.1. Nombre et angulation des faisceaux. Un total de cinq à sept faisceaux coplanaires peut être utilisé. Le *beam eye view* peut être utilisé pour limiter les alignements entre les volumes cibles et les organes à risque. Les faisceaux opposés doivent être évités. L'arcthérapie volumétrique modulée et la tomothérapie hélicoïdale peuvent être utilisées [18–33].

2.6.2.2. Objectifs et contraintes de dose.

2.6.2.2.1. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel. Les recommandations du rapport de l'ICRU 83 [16] stipulent que la planification et le rapport de la distribution de dose soient basés sur la D98 %, la D50 %, la D2 % (Dx : dose dans x % du volume) et toute autre dose dans un volume qui a une signification pour un plan donné. En revanche, les contraintes de dose ne sont pas mentionnées et sont laissées à l'appréciation des équipes. Seule la D50 % doit correspondre à la dose prescrite. Ainsi, on peut utiliser les contraintes habituelles de l'irradiation conformationnelle (D98 % = 95 % de la dose prescrite, D2 % = 107 % de la dose prescrite) ou autoriser une plus grande hétérogénéité de la distribution de dose dans le volume cible prévisionnel (D98 % = 90 % de la dose prescrite, D5 % = 107 % de la dose prescrite et D2 % = 110 % de la dose prescrite). Aucun consensus n'est disponible actuellement dans la littérature pour les tumeurs du canal anal.

2.6.2.2.2. Contraintes de dose dans les organes à risque. Les contraintes de doses décrites dans le numéro spécial de Cancer radiothérapie s'appliquent pour les têtes fémorales ($V_{50\text{Gy}} \leq 10\%$). En revanche, les contraintes pour les organes digestifs et la vessie qui sont décrites pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques sont toujours respectées dans le cadre des irradiations des cancers du canal anal et sont peu informatives si l'on opte pour une RCMI.

Dans ce cadre, on peut utiliser :

- canal anal/rectum : D2 % = dose prescrite et $V_{40\text{Gy}} \leq 40\%$ (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG) ($V_x\text{Gy}$: volume recevant x Gy) ;
- sigmoïde : D2 % = dose prescrite et $V_{40\text{Gy}} \leq 40\%$ (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG) ;
- volume enveloppe des anses digestives de voisinage (sac péritonéal : au moins 4 cm au-dessus du volume cible prévisionnel) = $V_{30\text{Gy}} \leq 500\text{ cm}^3$ ou $V_{40\text{Gy}} \leq 300\text{ cm}^3$. C'est un organe important à protéger car extrêmement mobile d'un jour à l'autre. Une dose maximale de 50 Gy est tolérée dans quelques dizaines de centimètres cube et il est recommandé de ne pas dépasser 40 Gy sur un grand volume ;
- vessie : D2 % = dose prescrite et $V_{40\text{Gy}} \leq 40\%$ (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG), $V_{60} \leq 50\%$;
- moelle hématopoïétique : $V_{10\text{Gy}} \leq 90\%$, $V_{20\text{Gy}} \leq 75\%$;
- têtes fémorales : $D_{\text{max}} < 30\text{ Gy}$.

2.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

La tomographie conique ou la scanographie de haute énergie permet d'évaluer les mouvements des volumes cibles et la position des organes à risque. Il n'y a pas de donnée permettant de proposer des recommandations sur la fréquence de ces contrôles. Au minimum, le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé par imagerie portale ou une imagerie embarquée de basse énergie (kV–kV) visualisant les structures osseuses.

Les données disponibles dans la littérature ne sont pas encore assez matures pour recommander une stratégie de vérification plutôt qu'une autre. Aucun protocole de correction en fonction de seuils consensuels n'est actuellement défini. Il faut cependant rappeler que le volume cible, lors du traitement des cancers du canal anal, contient une partie mobile (l'anus) et une partie fixe (les aires ganglionnaires), qui ne sont pas dissociables. Les déplacements du canal anal en fonction de la réplétion des organes à risque sont indépendants de la position des aires ganglionnaires. La radiothérapie guidée par l'image est une aide. Elle ne permet pas, en l'état actuel des données de la littérature, de réduire significativement les marges entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel.

3. Curiethérapie interstitielle du canal anal

3.1. Indications et contre-indications de la curiethérapie

La curiethérapie est, avec la radiothérapie externe, une des techniques permettant de délivrer un complément d'irradiation localisé à la tumeur primitive du canal anal. Les contre-indications à la réalisation de la curiethérapie sont d'ordre général (contre-indication à une anesthésie, impossibilité d'installation en position gynécologique), mais également carcinologique si le volume à implanter est trop important (tumeur circonférentielle ; extension en profondeur) : dans le protocole français ACCORD 03, la curiethérapie était réservée aux patients atteints d'une tumeur intéressant moins de 50 % de la circonférence du canal anal au moment du diagnostic [7]. L'implantation et la dosimétrie sont réalisées selon le système de Paris, les aiguilles devant être parallèles, équidistantes grâce à l'utilisation de la plaque anale en fer à cheval et écartées espacement de 1 cm [14].

3.2. Dose, étalement, fractionnement

La dosimétrie est réalisée après reconstruction de l'implantation après une scanographie tridimensionnelle sur les données anatomiques. La dose recommandée est de 15 à 20 Gy (ou équivalent biologique), prescrite sur l'isodose 85 %, ce qui permet de couvrir une épaisseur minimale de 9 à 10 mm pour une implantation en un plan. En cas d'infiltration plus profonde (notamment en cas de lésion résiduelle), il est possible d'optimiser la distribution de la dose. Cependant, les implantations en deux temps ne sont pas recommandées.

3.3. Irradiation

Elle est délivrée à débit pulsé avec un débit de dose recommandé de 0,5 à 1 Gy par heure. L'utilisation de la curiethérapie à haut débit de dose dans cette indication est en cours de validation. Il est proposé de délivrer trois fractions de 4 Gy sur deux jours [34].

Tableau 2
Doses et volumes recommandés pour la radiothérapie des cancers du canal anal.

	T1N0	T2 2 à 4 cm N0	T2 > 4cm-T4 ou N1-3
TEP-scanographie	Non	Oui	Oui
Chimiothérapie d'induction	Non	Non	Non
Chimiothérapie adjuvante	Non	Non	Non
Chimiothérapie concomitante	Non	Non	Oui
Radiothérapie pelvienne	Non	30 à 36 Gy/15 à 20 fractions ou 45 Gy/25 fractions	30 à 36 Gy/15 à 20 fractions ou 45 Gy/25 fractions ^a
Radiothérapie inguinale ^b	Non	À discuter	Oui ^a
Repos avant complément	Non	Non sauf si toxicité	Non sauf si toxicité
Dose complément	0	15 à 20 Gy	15 à 20 Gy ^a
Dose totale	45 à 65 Gy	60–65 Gy	60–65 Gy

Technique recommandée : RCM1 ; en cours d'évaluation : *boost* intégré ; acceptable : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; déconseillée : radiothérapie bidimensionnelle.

^a Un complément de dose dans les ganglions macroscopiquement envahis (palpables ou supracentimétriques sur la scanographie) est nécessaire pour les cancers de stade N2–N3.

^b Recommandée en cas d'atteinte de la marge anale.

3.4. Examens nécessaires à la préparation de la curiethérapie, description des protocoles d'acquisition des données anatomiques

Une description précise de la tumeur avant le traitement est réalisée par l'oncologue curiethérapeute qui va effectuer le geste. L'évaluation est essentiellement clinique (inspection, toucher rectal et anoscopie) complétée par les données de l'imagerie (scanographie, IRM et/ou échographie-endorectale, voire TEP-scanographie au FDG). La localisation de la tumeur doit être précisée avec l'extension circonférentielle exprimée en quadrant horaire, la distance du pôle inférieur par rapport à la marge anale et l'extension rectale ou cutanée éventuelle. Un schéma daté et signé est indispensable.

3.5. Délimitation des volumes d'intérêt

Elle est faite en tenant compte du volume tumoral macroscopique initial et en se repérant sur la position des aiguilles. Il n'existe pas de recommandation concernant les organes à risque.

La synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du canal anal est présentée dans le [Tableau 2](#).

Déclaration de liens d'intérêts

D.P. : Essais cliniques en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'essai IMRT Canal anal ; Conférences, invitations en qualité d'intervenant occasionnel pour Ipsen, Merk, Ferring, Astellas Roche et Elekta ; Conférences, invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) pour Astellas et Ipsen.

G.C., A.B., J.C.F., S.H. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

V.V. n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références

- Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eur J Surg Oncol 2014;40:1165–76.
- Tomaszewski JM, Link E, Leong T, Heriot A, Vazquez M, Chander S, et al. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:552–8.
- Ortholan C, Raimoli A, Peiffert D, Lusinchi A, Romestaing P, Chauveinc L, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or = 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:479–85.
- Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15:2040–9.
- Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. J Clin Oncol 2012;30:4344–51.
- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson 3rd AB, Thomas Jr CR, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1914–21.
- Peiffert D, Tournier-Rangard L, Gérard JP, Lemanski C, François E, Giovannini M, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol 2012;30:1941–8.
- James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2/2 factorial trial. Lancet Oncol 2013;14:516–24.
- Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:794–800.
- Vercellino L, Montravers F, de Parades V, Huchet V, Kerrou K, Bauer P, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. Int J Colorectal Dis 2011;26:201–10.
- Denis F, Pointreau Y. Site de radioanatomie et d'aide à la délimitation (Siriade) : présentation et bilan à un an. Cancer Radiother 2010;14:S2–5.
- Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:824–30.
- Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:1455–62.
- Pommier P, Mirabel X, Hannoun-Lévi JM, Malet C, Gérard JP, Peiffert D. Curie-thérapie du canal anal. Cancer Radiother 2013;17:143–50.
- Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi JM, Teissier E, Gérard JP, Ronchin P, et al. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1988–95.
- Anon. ICRU report 83: prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). J ICRU 2010;10:1–106.
- Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. ICRU report 50: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. J ICRU 1993;os26:1–72.
- Bazan JG, Hara W, Hsu A, Hsu A, Kunz PA, Ford J, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 2011;117:3342–51.
- Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, Fulp W, Weber JM, Almhanna K, et al. Intensity-modulated radiation therapy vs. 3D conformal radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Gastrointest Cancer Res 2013;6:39–45.
- DeFoe SG, Kabolizadeh P, Heron DE, Beriwal S. Dosimetric parameters predictive of acute gastrointestinal toxicity in patients with anal carcinoma treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy. Oncology 2013;85:1–7.
- Devisetty K, Mell LK, Salama JK, Devisetty K, Mell LK, Salama JK, et al. A multi-institutional acute gastrointestinal toxicity analysis of anal cancer patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and chemotherapy. Radiother Oncol 2009;93:298–301.
- Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:153–8.
- Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529 a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:27–33.
- Lin A, Ben-Josef E. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. Clin Colorectal Cancer 2007;6:716–9.
- Menkarios C, Azria D, Laliberte B, Moscardo CL, Gourgou S, Lemanski C, et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen

- for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol* 2007;2:41.
- [26] Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:354–61.
- [27] Mitchell MP, Abboud M, Eng C, Beddar AS, Krishnan S, Delclos ME, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37:461–6.
- [28] Peiffert D, Moreau-Claeys MV, Tournier-Rangeard L, Huger S, Marchesi V. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de l'an. *Cancer Radiother* 2011;15:549–54.
- [29] Pepek JM, Willett CG, Wu QJ, Yoo S, Clough RW, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: a preliminary toxicity and disease outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1413–9.
- [30] Vieillot S, Fenoglio P, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois JB, et al. IMRT for locally advanced anal cancer: clinical experience of the Montpellier Cancer Center. *Radiat Oncol* 2012;7:45.
- [31] Wright JL, Patil SM, Temple LK, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1064–72.
- [32] Troussier I, Huguet F, Servagi-Vernat S, Benahim C, Khalifa J, Darmon I, et al. Place de l'arc-thérapie modulée et de la chimiothérapie concomitante dans la prise en charge des cancers du canal anal localement évolués. *Cancer Radiother* 2015;19:127–38.
- [33] Vendrely V, Henriques de Figueiredo B, Rio E, Benech J, Belhomme S, Lisbona A, et al. French multicentre clinical evaluation of helical TomoTherapy for anal cancer in a cohort of 64 consecutive patients. *Radiat Oncol* 2015;10:170.
- [34] Falk AT, Claren A, Bénéziéry K, François E, Gautier M, Gérard JP, et al. Interstitial high-dose rate brachytherapy as boost for anal canal cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:240.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 27

Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre



Radiotherapy of cervix and endometrial carcinoma

I. Barillot^{a,b,*}, C. Haie-Méder^d, C. Charra Brunaud^e, K. Peignaux^f, C. Kerr^g, L. Thomas^h

^a Société française de radiothérapie oncologique, centre Antoine-Béclère, 45, rue des Saints-Pères, 75005 Paris, France

^b Centre universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHU de Tours, 37000 Tours, France

^c Université François-Rabelais, 37000 Tours, France

^d Institut Gustave-Roussy, rue Camille-Desmoulins, 94800 Villejuif, France

^e Service de curiethérapie, centre Alexis-Vautrin, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^f Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, avenue du Pr-Marion, 21000 Dijon, France

^g Centre Val-d'Aurelle, parc Euromédecine, 34298 Montpellier, France

^h Services de radiothérapie, centre régional de lutte contre le cancer, institut Bergonié, 180, rue de Saint-Genès, 33076 Bordeaux cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Techniques de radiothérapie externe
Techniques de curiethérapie
Cancer du col
Cancer de l'endomètre

Keywords:

External irradiation
Brachytherapy
Cervix carcinoma
Endometrial carcinoma

RÉSUMÉ

La radiothérapie externe et la curiethérapie gardent une place prépondérante dans la prise en charge des cancers du col utérin et de l'endomètre. Cette revue présente les recommandations françaises en termes de préparation et de choix des techniques d'irradiation de ces cancers gynécologiques.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

External irradiation and brachytherapy still have a major place in the treatment of cervix and endometrial carcinoma. This review presents the French guidelines in terms of preparation and choice of irradiation techniques of these gynecological malignancies.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

En France, avec approximativement 3000 nouveaux cas par an, le cancer du col utérin arrive à la dixième place des cancers féminins et un tiers des patientes vont mourir de leur cancer. Le pic d'incidence apparaît à l'âge de 40 ans et l'âge médian des patientes au moment du diagnostic est de 51 ans [1]. Dans les pays développés, ces cancers sont souvent découverts précocement, avec un pronostic plus favorable. En fonction du stade de la maladie, le traitement repose essentiellement sur une chimioradiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utérovaginale, puis par une éventuelle chirurgie de reliquat tumoral ou de principe

pour certaines équipes. Le rôle de l'irradiation est primordial afin d'assurer un meilleur taux de contrôle local.

Le cancer du corps de l'utérus est maintenant devenu le cancer gynécologique le plus fréquent en France, se situant au quatrième rang des cancers chez la femme en termes d'incidence avec 7275 nouveaux cas estimés en 2012 [1]. L'incidence du cancer de l'endomètre est stable depuis 30 ans, avec une légère diminution de la mortalité, en moyenne de 1 % par an au cours des 30 dernières années. Il s'agit principalement de lésions à type d'adénocarcinome (80 % des cas) dont les principaux facteurs de risque sont l'hyperestrogénie, endogène ou thérapeutique, et des facteurs génétiques (syndrome de Lynch). Les adénocarcinomes endométrioïdes définissent le type histologique 1. Le type histologique 2 regroupe les carcinomes à cellules claires, les carcinomes papillaires/séreux et les carcinosarcomes. Le traitement de première intention repose sur la chirurgie, quel que soit le type histologique, et le traitement adjuvant peut consister en une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : i.barillot@chu-tours.fr (I. Barillot).

curiethérapie seule ou une association de radiothérapie externe et de curiethérapie.

2. Radiothérapie des cancers du col utérin

2.1. Indications de la radiothérapie

Pour les cancers du col utérin sur utérus en place, la radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante (schéma le plus utilisé : 40 mg/m² de cisplatine chaque semaine) suivie d'une curiethérapie utérovaginale est le traitement standard des cancers de stade Ib1 avec envahissement ganglionnaire et de ceux de stades Ib2, II, III et certains IVa, quel que soit le statut ganglionnaire. La place de la chimiothérapie adjuvante est en cours d'investigation.

Après la chirurgie, la radiothérapie est délivrée en cas d'envahissement des paramètres, d'atteinte des tranches de section ou d'envahissement ganglionnaire découvert sur la pièce opératoire. Elle est également associée à la chimiothérapie en concomitance [2].

2.2. Dose totale et fractionnement

Quarante-cinq à 50,4 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction (46 à 50 Gy à raison de 2 Gy par fraction en l'absence de chimiothérapie). Si un complément de dose dans les paramètres ou dans des ganglions macroscopiquement envahis est envisagé pour les tumeurs localement étendues, il faut tenir compte de la contribution de dose de la curiethérapie. En cas d'irradiation de la barre lomboaortique avec des ganglions atteints en place, la dose totale peut être portée à ce niveau à 59,4 Gy avec la technique appropriée (irradiation conformationnelle par faisceaux multiples ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI]).

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Une IRM lombopelvienne est indispensable pour apprécier l'extension locorégionale au niveau des paramètres et du corps utérin, et cette information est capitale lors de la délimitation du volume tumoral macroscopique. L'IRM diagnostique ne doit pas être recalée avec la scanographie de repérage, car l'acquisition des images axiales ne se fait en général pas selon le même axe (axe de l'utérus pour l'IRM diagnostique, axe du corps pour la scanographie). En revanche, si une IRM de repérage peut être réalisée, elle l'est en condition de traitement avec des coupes axiales strictes en séquence T2. La réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP)-scanographie est recommandée dans le bilan d'extension des cancers du col utérin de stade Ib2 et au-delà. L'information apportée par cet examen, lorsqu'il objective un hypermétabolisme ganglionnaire, est également utilisée pour la définition du volume tumoral macroscopique.

Le curage lomboaortique à visée de bilan n'est pas une pratique standard, mais il est pratiqué dans un certain nombre de centres experts de la chirurgie coelioscopique, chez les patientes atteintes de cancer du col de stade Ib2 et au-delà sans envahissement lomboaortique sur la TEP. Les résultats du curage sont pris en compte pour la définition du volume cible anatomoclinique [3].

2.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

La patiente est positionnée en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine ou au-dessus de la tête en fonction des systèmes de contention. Bien que les données de la littérature n'aient pas montré d'impact significatif des protocoles de contrôle de la réplétion de la vessie et du rectum sur les mouvements internes du volume cible [4], beaucoup d'équipes recommandent à la patiente d'évacuer le

contenu de sa vessie une demi-heure à 1 heure avant la scanographie et les séances d'installation et de traitement, puis de boire 30 à 50 cL d'eau. Si sur le scanographe de repérage le diamètre antéro-postérieur du rectum mesuré à hauteur de la symphyse pubienne est supérieur à 4 à 5 cm en raison de la présence de selles ou de gaz, il peut être conseillé à la patiente de réaliser une évacuation rectale avant de refaire la scanographie.

Le faisceau d'acquisition se situe classiquement entre l'interligne L2–L3 et 2 cm sous les petits trochanters en cas d'irradiation pelvienne seule, et entre T10–T11 et 2 cm sous les petits trochanters en cas d'irradiation lomboaortique associée. Les coupes scanographiques doivent être acquises selon les bonnes pratiques décrites au chapitre 2, « Les processus du traitement par irradiation ».

2.5. Délimitation des volumes d'intérêt

2.5.1. Définition des volumes cibles des cancers sur utérus en place

La délimitation des volumes cibles doit se faire selon les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et du GYN IMRT Consortium [5,6].

2.5.1.1. Définition du volume tumoral macroscopique. Le volume tumoral macroscopique comprend toujours au minimum le col utérin, les extensions vaginales, paramétriales, utérines en fonction du stade, et les ganglions macroscopiquement envahis.

2.5.1.2. Définition du volume cible anatomoclinique. Le volume cible anatomoclinique comprend l'utérus en totalité, les paramètres en totalité (avec les annexes), et une partie du vagin en fonction de l'extension macroscopique de la maladie (tiers supérieur seulement en l'absence d'envahissement du vagin). Toutes les aires ganglionnaires pelviennes sont considérées dans le volume cible anatomoclinique, l'aire lomboaortique est incluse si elle contient des ganglions macroscopiquement envahis détectés sur l'imagerie ou des ganglions atteints après curage de la partie distale de ce territoire ganglionnaire (la partie distale correspond à la région s'étendant entre l'artère mésentérique inférieure et la bifurcation aortique). L'aire ganglionnaire présacrée fait partie du volume cible anatomoclinique si la tumeur envahit les paramètres et/ou les ganglions, et les aires inguinales sont couvertes en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin.

2.5.2. Définition des volumes cibles en postopératoire

Le volume cible anatomoclinique comprendra le tiers supérieur du vagin restant, les tissus graisseux résiduels jusqu'à la paroi pelvienne, les aires ganglionnaires pelviennes, et l'aire lomboaortique si le curage lomboaortique est positif. Les recommandations du RTOG stipulent que le volume cible anatomoclinique doit être construit en utilisant le concept de volume cible interne, qui correspond à l'union du volume vaginal délimité sur une scanographie réalisée vessie vide et du volume vaginal délimité sur une scanographie réalisée vessie pleine [7].

2.5.3. Définition du volume cible prévisionnel

L'utérus (col et corps) est un organe extrêmement mobile en fonction du degré de remplissage du rectum et surtout de la vessie. Chez les femmes jeunes, l'angulation du corps utérin par rapport au col peut être également extrêmement importante avec un passage au maximum de l'antéversion à la rétroversion d'un jour à l'autre. La littérature montre que le risque de mauvaise couverture du col et du fond utérin est en moyenne respectivement de 65 et 84 % si le volume cible prévisionnel était généré avec une marge de 5 mm, de 36 et 54 % avec une marge de 10 mm, de 19 et 22 % avec une marge de 15 mm, et de 10 % environ avec une marge

de 20 mm [8]. Bien qu'il ait été démontré que toutes les mesures prises pour maîtriser le remplissage de la vessie et du rectum ne sont pas efficaces pour minimiser l'amplitude des mouvements dans le sens antéropostérieur, elles sont largement utilisées. Des équipes préfèrent générer un volume cible interne à partir de deux scanographies de planification réalisées vessie vide puis vessie pleine pour déterminer a priori une amplitude moyenne, mais les marges requises sont toujours d'au moins 10 mm même avec un contrôle du positionnement par tomographie conique.

2.5.4. Définition des organes à risque

Les organes à risques à considérer sont en cas d'irradiation pelvienne :

- le rectum ;
- la vessie ;
- les têtes fémorales ;
- le sigmoïde ;
- le sac péritonéal avec un volume délimité au moins 4 cm au-dessus du volume cible prévisionnel ;
- la moelle hématopoïétique en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

En cas d'irradiation étendue à la barre lombo-aortique, les reins et la moelle épinière sont également délimités.

La délimitation se fera selon les recommandations proposées au chapitre 6 en utilisant les atlas du RTOG [9].

2.6. Techniques d'irradiation

La technique à privilégier, validée par la Haute Autorité de santé (HAS) depuis mars 2015, est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité car elle permet de diminuer significativement le volume de tractus digestif recevant la dose prescrite et de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux. Cependant, les mouvements complexes du col et du corps utérin, qui ne peuvent pas être corrigés de manière efficace malgré l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'image (cf. paragraphe 2,7), font que malgré l'application de marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel de 10 à 15 mm, le risque de sous-doser le fond utérin est important [10]. Ce « sous-dosage » est ensuite probablement compensé par la contribution de dose de la curiethérapie utéro-vaginale, ce qui explique que les résultats en termes de contrôle local et de survie sont comparables à ceux de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité peut donc être utilisée dans le cadre de la stratégie classique de chimioradiothérapie suivie de curiethérapie en respectant les conditions de définition des volumes décrites précédemment.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle reste une technique acceptable.

L'irradiation externe doit être conduite par photons d'énergie adaptée à la technique.

2.6.1. Description de la technique avec modulation d'intensité

2.6.1.1. *Nombre et angulation des faisceaux.* Un total de cinq à sept faisceaux coplanaires peuvent être utilisés ou une irradiation en arcthérapie.

2.6.1.2. Objectifs et contraintes de dose.

2.6.1.2.1. *Objectifs de dose dans le volume cible prévisionnel.* Conformément aux recommandations du rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), la $D_{50\%}$ ($D_x\%$: dose dans $x\%$ du volume) doit correspondre à la dose prescrite. Les objectifs de dose en termes de $D_{98\%}$ et $D_2\%$ sont laissés à l'appréciation des oncologues radiothérapeutes. Ainsi, on

Tableau 1

Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre : contraintes de doses.

Canal anal/rectum	$D_2\%$ = dose prescrite $V_{40\text{ Gy}} \leq 40\%$ (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG)
Sigmoïde	$D_2\%$ = dose prescrite $V_{40\text{ Gy}} \leq 40\%$ (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG)
Sac péritonéal	$V_{30\text{ Gy}} \leq 500\text{ cm}^3$ $V_{45\text{ Gy}} \leq 300\text{ cm}^3$ ($V_{40\text{ Gy}} \leq 30\%$ pour le RTOG, ou $V_{40\text{ Gy}} \leq 200\text{ cm}^3$ dans l'essai TOMO GYN)
Vessie	$D_2\%$ = dose prescrite $V_{40\text{ Gy}} \leq 40\%$ (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG)
Moelle hématopoïétique	$V_{10\text{ Gy}} \leq 90\%$ $V_{20\text{ Gy}} \leq 75\%$ sur chacun des 3 volumes ou $V_{40\text{ Gy}} \leq 37\%$

$V_x\text{ Gy}$: volume recevant $x\text{ Gy}$; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

peut utiliser les objectifs habituels de l'irradiation conformationnelle ($D_{98\%}$: 95 % de la dose prescrite, $D_2\%$: 107 % de la dose prescrite) ou autoriser une plus grande hétérogénéité de la distribution de dose dans le volume cible prévisionnel ($D_{98\%}$: 90 % de la dose prescrite, $D_5\%$: 107 % de la dose prescrite et $D_2\%$: 110 % de la dose prescrite). Aucun consensus n'est disponible actuellement dans la littérature pour les tumeurs du col utérin.

2.6.1.2.2. *Contraintes de dose dans les organes à risque.* Les contraintes de doses décrites dans le chapitre 6, La délimitation des organes à risque et les contraintes dosimétriques, s'appliquent pour les têtes fémorales, la moelle épinière et les deux reins. En revanche, les contraintes pour les organes digestifs et la vessie qui sont décrites pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques sont toujours respectées dans le cadre des irradiations des cancers gynécologiques et sont peu informatives si l'on opte pour une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (Tableau 1).

2.6.2. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle

2.6.2.1. *Nombre et angulation des faisceaux.* Quatre faisceaux sont utilisés : antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche, dont la pondération est adaptée à la morphologie du patient.

2.6.2.2. *Objectifs et contraintes de dose.* Les contraintes de dose doivent respecter les recommandations du rapport 50 de l'ICRU.

Les contraintes de doses dans les organes à risques décrites au chapitre 6 s'appliquent pour les têtes fémorales, la moelle épinière et les deux reins. En revanche, les contraintes pour les organes digestifs et la vessie qui ont été établies pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques sont toujours respectées dans le cadre des irradiations des cancers gynécologiques. Ainsi, il est préconisé que la $D_2\%$ du rectum, du sigmoïde et de la vessie ne dépasse pas la dose prescrite. La contrainte au niveau du sac péritonéal lors de l'irradiation non modulée n'est pas prise en compte, puisque la technique n'est pas adaptée pour épargner efficacement ce volume.

2.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

En irradiation conformationnelle, le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie (kV–kV) visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie (MVCT), qui permet d'évaluer les mouvements des volumes cibles en fonction de la réplétion des organes à risques.

En irradiation avec modulation d'intensité, le contrôle du positionnement et des mouvements du volume cible sera réalisé par tomographie conique, une scanographie de haute énergie. Les données disponibles dans la littérature ne sont pas encore assez matures pour recommander une stratégie de vérification plutôt qu'une autre (en temps réel ou en temps différé), ni pour recommander l'implantation de fiduciels. Aucun protocole de correction en fonction de seuils consensuels n'est actuellement défini. Il faut se rappeler que le volume cible, lors du traitement des cancers du col utérin, contient une partie très mobile (l'utérus) et une partie fixe (les aires ganglionnaires) qui ne sont pas dissociables. Une correction pour tenir compte du déplacement du col en fonction de la réplétion des organes à risque peut potentiellement entraîner une mauvaise couverture des aires ganglionnaires. Cela conduit à conclure que la radiothérapie guidée par l'image est une aide, mais pas un outil permettant de gommer les incertitudes liées à la mobilité des organes, et ne doit pas conduire à réduire les marges entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel [10].

La radiothérapie adaptative semble une meilleure approche, puisque la construction de plusieurs modèles de mouvements en fonction de la réplétion de la vessie pour une patiente donnée pourrait conduire à une véritable individualisation de la distribution de dose sur l'ensemble du volume cible anatomoclinique jour après jour (technique à évaluer dans le cadre d'études prospectives) [11].

3. Radiothérapie des cancers de l'endomètre

3.1. Indication de la radiothérapie

Toute patiente opérable doit être opérée et une radiothérapie externe sera délivrée après la chirurgie dans les cas suivants [12] :

- adénocarcinome de type 1 de stade Ib de grade 3 et/ou avec embolies néoplasiques ;
- adénocarcinome de type 1 de stades II et III, quel que soit le grade ;
- adénocarcinome de type 2, quel que soit le stade.

L'évaluation de la chimiothérapie concomitante (50 mg/m² de cisplatine) suivie d'une chimiothérapie adjuvante (carboplatine-paclitaxel) de quatre cycles a fait l'objet de l'essai Postoperative Radiotherapy for Endometrial Cancer (PORTEC 3), qui vient de se terminer.

La radiothérapie suivie de curiethérapie utérovaginale est réservée aux patientes ayant une contre-indication opératoire ou une maladie localement évoluée.

3.2. Dose totale et fractionnement

Comme pour les cancers du col utérin, la dose totale est de 45 à 50,4 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction.

3.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie, description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

Aucun examen n'est nécessaire avant la chirurgie pour préparer la radiothérapie postopératoire. En cas d'irradiation exclusive des patientes non opérables, l'IRM diagnostique est en revanche indispensable. La description de la position du traitement et les protocoles d'acquisition des images ne sont pas différents de ceux utilisés lors de la prise en charge des cancers du col utérin sur utérus en place.

3.4. Délimitation des volumes d'intérêt

3.4.1. Définition des volumes cibles

La délimitation des volumes cibles doit se faire selon les recommandations du RTOG.

3.4.1.1. Définition du volume cible anatomoclinique en postopératoire. Le volume cible anatomoclinique comprend le tiers supérieur du vagin restant, les tissus graisseux résiduels jusqu'à la paroi pelvienne en cas d'irradiation postopératoire de cancer de stade II et au-delà, les aires ganglionnaires pelviennes, et l'aire lombo-aortique si le curage lombo-aortique a montré une atteinte ganglionnaire.

Pour le stade I, les recommandations du RTOG stipulent que le volume cible anatomoclinique doit être construit en utilisant le concept de volume cible interne, qui correspond à l'union du volume vaginal délimité sur une scanographie réalisée vessie vide et du volume vaginal délimité sur une scanographie réalisée vessie pleine.

3.4.1.2. Définition du volume tumoral macroscopique et du volume cible anatomoclinique en irradiation exclusive. Le volume tumoral macroscopique comprend la tumeur utérine (et ses extensions vaginales, paramétriales en fonction du stade), et les ganglions macroscopiquement envahis sur l'IRM lombopelvienne et éventuellement sur la tomographie par émission de positons. Le volume cible anatomoclinique inclut le volume tumoral macroscopique, le tiers supérieur du vagin au minimum et les ganglions pelviens. Les paramètres sont également inclus dans le volume cible anatomoclinique pour les cancers de stade II et au-delà.

3.4.1.3. Définition du volume cible prévisionnel. Le vagin et la voûte vaginale sont mobiles en fonction de la réplétion de la vessie et du rectum, d'où la proposition d'intégrer une partie de cette mobilité dans la définition du volume cible anatomoclinique pour le RTOG en créant le volume cible interne. Le volume cible prévisionnel est ensuite généré en considérant une marge de 7 à 10 mm.

En cas d'irradiation exclusive, la marge ne devra pas être en dessous de 10 mm, mais compte tenu que l'utérus est tumoral, une marge de 15 mm semble plus raisonnable.

3.4.2. Définition des organes à risque

Elle est non différente de la situation d'irradiation des cancers du col utérin sur utérus en place.

3.5. Techniques d'irradiation

La radiothérapie conformationnelle doit rester le standard d'irradiation des patientes non opérées, alors que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité peut être utilisée après la chirurgie du fait des résultats en sa faveur des essais RTOG 0418 et RTCMI endomètre. Grâce à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, le taux de réaction aiguë gastro-intestinale de grades 2–3 est inférieur à 30 % [7,13].

3.6. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement

Comme pour les cancers du col utérin, en irradiation conformationnelle, le contrôle du positionnement sous l'accélérateur sera réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer les mouvements des volumes cibles en fonction de la réplétion des organes à risque.

En radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, le contrôle doit être réalisé par tomographie conique

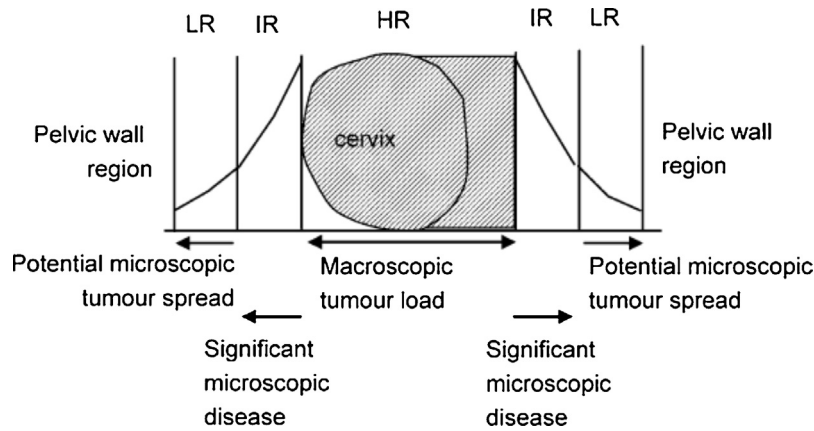


Fig. 1. Définition des volumes cibles pour les cancers du col utérin pour la planification de la distribution de dose de la curiethérapie utérovaginale. HR : volume cible anatomoclinique de haut risque ; IR : volume cible anatomoclinique de risque intermédiaire ; LR : volume cible anatomoclinique de faible risque.

ou par une scanographie de haute énergie. Ce mode d'imagerie est adapté pour améliorer la précision de la délivrance de l'irradiation postopératoire. Il n'existe cependant pas dans la littérature de protocole validé.

4. Curiethérapie utérovaginale et curiethérapie de la voûte vaginale

4.1. Indication de la curiethérapie

4.1.1. Curiethérapie utérovaginale

Elle peut être réalisée en préopératoire lors de la prise en charge des cancers du col utérin de stade Ib1.

Elle doit être systématiquement envisagée après la chimioradiothérapie chez les patientes atteintes de cancer de stade Ib2 et au-delà.

Elle doit être envisagée après l'irradiation externe, lors de la prise en charge des cancers de l'endomètre non opérés.

4.1.2. Curiethérapie de la voûte vaginale

La curiethérapie est proposée comme seul traitement adjuvant des cancers de l'endomètre pour les cancers de stade Ib de grades 1 et 2, et pour ceux de stade Ia de type 1 de grade 3.

C'est une option thérapeutique après irradiation externe des cancers de stade I.

Elle sera systématiquement réalisée après irradiation externe en cas d'atteinte du col ou atteinte locorégionale et pour les carcinomes de type 2.

4.2. Dose et fractionnement

4.2.1. Curiethérapie utérovaginale

4.2.1.1. Dose délivrée au volume cible anatomoclinique lors de la curiethérapie utérovaginale des cancers du col utérin. Son objectif sera de délivrer une $D_{90eq2 Gy}$ (dose à 90 % du volume pondérée à 2 Gy par fraction) supérieure à 85 Gy dans le volume cible anatomoclinique à haut risque en tenant compte de la contribution de l'irradiation externe, en une ou plusieurs séances en fonction de la technique utilisée. La $D_{90eq2 Gy}$ doit être maintenue à au moins 60 Gy dans le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire.

4.2.1.2. Dose au volume cible anatomoclinique lors de la curiethérapie utérovaginale des cancers de l'endomètre non opérables. Une dose de 60 à 65 Gy doit être délivrée en complément de l'irradiation externe en surface de l'utérus en totalité et du tiers supérieur du vagin.

4.2.1.3. Dose aux organes à risque. Les doses au niveau des organes à risque à ne pas dépasser sont :

- rectum, sigmoïde : $D2 cm^3 eq2 Gy = 75 Gy$;
- vessie : $D2 cm^3 eq2 Gy = 85 Gy$.

4.2.2. Curiethérapie de la voûte vaginale

En curiethérapie exclusive, les schémas de prescription à 5 mm de profondeur les plus utilisés en haut débit de dose sont :

- 21 Gy en trois fractions ($Deq2 Gy = 29,8 Gy$) ;
- 20 Gy en quatre fractions ($Deq2 Gy = 25 Gy$) ;
- 24 Gy en quatre fractions ($Deq2 Gy = 32 Gy$).

En complément de l'irradiation externe :

- 6,5 ou 7 Gy en une fraction ($Deq2 Gy = 10 Gy$) ;
- 10 Gy en deux fractions ($Deq2 Gy = 12,5 Gy$).

4.3. Examens nécessaires à la préparation de la curiethérapie, description des protocoles d'acquisition des données anatomiques

4.3.1. Curiethérapie utérovaginale

Si la planification de la curiethérapie n'est pas réalisée sur une IRM avec applicateur en place, le curiethérapeute doit disposer d'une IRM réalisée en conditions diagnostiques au cours des 8 jours qui précèdent la curiethérapie.

Si une IRM de planification est réalisée avec applicateur en place, les images devront être acquises selon une séquence axiale T2.

Si une scanographie de planification est réalisée avec les applicateurs en place, les images doivent être acquises en coupes fines (3 mm) avec ou sans injection de produit de contraste selon les habitudes des équipes.

4.3.2. Curiethérapie de la voûte vaginale

Aucun examen d'imagerie n'est nécessaire avant de planifier les applications de curiethérapie postopératoire de la voûte vaginale.

4.4. Délimitation des volumes d'intérêt

4.4.1. Définition des volumes cibles : curiethérapie utérovaginale

La délimitation des tissus cibles repose sur des recommandations publiées par le Groupe européen de curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Gec-ESTRO). Elles proposent de délimiter le volume tumoral macroscopique, au

Tableau 2
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre.

Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe des cancers du col utérin sur utérus en place</i>				
Volumes				
Utérus en totalité	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec radiothérapie guidée par l'image au moins hebdomadaire	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire suivie de curiethérapie utérovaginale	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans curiethérapie utérovaginale	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec boost simultané intégré ganglionnaire suivie de curiethérapie utérovaginale Radiothérapie adaptative
Les paramètres en totalité (comprenant les annexes)				
Une partie du vagin en fonction de l'extension macroscopique de la maladie (tiers supérieur seulement en l'absence d'envahissement du vagin)				
Toutes les aires ganglionnaires pelviennes, l'aire lombo-aortique si elle contient des ganglions macroscopiquement envahis détectés sur l'imagerie ou des ganglions positifs après curage, l'aire présacrée si la tumeur envahit les paramètres et/ou les ganglions, aires inguinales en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin	Suivie de curiethérapie utérovaginale et sans réduction de la marge volume cible anatomoclinique – volume cible prévisionnel (au moins 10 mm)			
Doses				
45 Gy en 25 fractions (recommandé) ou 50,4 Gy en 28 fractions				
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers du col utérin</i>				
Volumes				
Tiers supérieur du vagin restant	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire suivie de curiethérapie de la voûte vaginale	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire suivie de curiethérapie de la voûte vaginale	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans curiethérapie vaginale	
Les tissus graisseux jusqu'à la paroi pelvienne				
Les aires ganglionnaires pelviennes, et l'aire lombo-aortique si le curage lombo-aortique a montré une atteinte ganglionnaire				
Doses				
45 Gy en 25 fractions (recommandé) ou 50,4 Gy en 28 fractions				
<i>Irradiation externe postopératoire des cancers de l'endomètre</i>				
Volumes				
Tiers supérieur du vagin restant	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image au moins hebdomadaire suivie de curiethérapie de la voûte vaginale	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec images portales ou guidage par l'image au moins hebdomadaire suivie de curiethérapie de la voûte vaginale		
Les tissus graisseux jusqu'à la paroi pelvienne en cas d'irradiation des stades II et au-delà				
Les aires ganglionnaires pelviennes et l'aire lombo-aortique si le curage lombo-aortique est positif				
Pour les cancers de stade I, les recommandations du RTOG stipulent que le volume cible anatomoclinique correspond à l'union du volume vaginal délinéé sur une scanographie réalisée vessie vide et du volume vaginal délinéé sur une scanographie réalisée vessie pleine				
Doses				
45 Gy en 25 fractions (recommandé) ou 50,4 Gy en 28 fractions				
<i>Curiethérapie utérovaginale</i>				
Volumes				
Volume cible anatomoclinique à haut risque : l'ensemble du col, les extensions tumorales résiduelles en dehors du col et les « zones grises » visibles sur les séquences T2 de l'IRM situées dans les paramètres ; D _{90eq2 Gy} (irradiation externe + curiethérapie) > 85 Gy	Débit pulsé ou haut débit Planification sur IRM	Débit pulsé ou haut débit Planification sur scanographie	Débit pulsé ou haut débit Planification sur clichés orthogonaux Utilisation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou de la radiothérapie stéréotaxique en remplacement de la curiethérapie	
Volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire : volume tumoral macroscopique au moment du diagnostic et qui inclut le volume cible anatomoclinique à haut risque avec des marges de 1 à 2 cm dans l'axe tête-pieds (dans l'utérus et le vagin), 1 cm dans les paramètres et 0,5 cm en avant vers la vessie et en arrière vers le rectum. Ce volume prend donc en compte le volume tumoral initial ainsi que la réponse à la chimioradiothérapie initiale				
Doses				
D _{90eq2 Gy} (irradiation externe + curiethérapie) > 85 Gy pour le volume cible anatomoclinique à haut risque ; D _{90eq2 Gy} (irradiation externe + curiethérapie) = 60 Gy pour le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire				

Tableau 2 (Suite)

Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Curiethérapie de la voûte vaginale</i>				
Volumes Voûte vaginale et 1/3 supérieur du vagin	Haut débit de dose planifié sur imagerie bidimensionnelle	Débit pulsé planifié sur imagerie bidimensionnelle	Utilisation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou de la radiothérapie stéréotaxique en remplacement de la curiethérapie	Haut débit de dose planifié sur imagerie tridimensionnelle (scanographie)
Doses Curiethérapie exclusive : 21 Gy en 3 fractions (D _{eq2 Gy} = 29,8 Gy) ; 20 Gy en 4 fractions (D _{eq2 Gy} = 25 Gy) ; 24 Gy en 4 fractions (D _{eq2 Gy} = 32 Gy) Complément de l'irradiation externe : 6,5 ou 7 Gy en 1 séance (D _{eq2 Gy} = 10 Gy) ; 10 Gy en 2 fractions (D _{eq2 Gy} = 12,5 Gy)				

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

moment de la curiethérapie, mais aussi deux volumes cibles anatomocliniques, auxquels correspondent les deux niveaux de dose à atteindre (Fig. 1) [14] :

- le volume cible anatomoclinique à haut risque, qui comprend au minimum l'ensemble du col, les extensions tumorales résiduelles en dehors du col et les « zones grises » situées en particuliers dans les paramètres. Celles-ci sont visibles uniquement sur les coupes d'IRM en séquence T2, et bien que leur signification reste incertaine, elles sont à considérer comme des reliquats tumoraux ;
- le volume cible anatomoclinique à risque intermédiaire, qui correspond au minimum au volume tumoral macroscopique au moment du diagnostic et qui inclut le volume cible anatomoclinique à haut risque avec des marges de 1 à 2 cm dans l'axe tête-pieds (dans l'utérus et le vagin), 1 cm dans les paramètres et 0,5 cm en avant vers la vessie et en arrière vers le rectum. Ce volume prend donc en compte le volume tumoral initial ainsi que la réponse à la chimioradiothérapie initiale.

4.4.2. Définition des volumes cibles : curiethérapie de la voûte vaginale

Le volume cible anatomoclinique comprend les tissus correspondant à la voûte vaginale et au tiers supérieur du vagin.

4.4.3. Définition des organes à risque

Les recommandations décrites pour l'irradiation externe sont applicables à la curiethérapie.

Le Tableau 2 présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Anon. Les cancers en France. Édition 2013 Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2014 [Disponible en ligne à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/content/download/63378/570333/file/Les-cancers-en-France-edition-2013.v2.pdf>].
- [2] de Montbel M, Mazeau Woynar V, Verdoni L, Guillo S, Hittinger MC, Balleyguier C, et al. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer invasif du col utérin [Guide affection longue durée]. Saint-Denis La Plaine, Boulogne-Billancourt: Haute Autorité de santé, Institut national du cancer; 2010 [Disponible en ligne à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col-uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf].
- [3] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikoff-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012;13:e212–20.
- [4] Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Levy L, Eifel PJ. Vaginal motion and bladder and rectal volumes during pelvic intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:256–62.
- [5] Small Jr W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428–34.
- [6] Lim K, Small Jr W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:348–55.
- [7] Jhingran A, Winter K, Portelance L, Miller B, Salehpour M, Gaur R, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for post-operative patients with endometrial carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;95–1012:e23–8.
- [8] Tyagi N, Lewis JH, Yashar CM, Vo D, Jiang SB, Mundt AJ. Daily online Cone Beam Computed Tomography to assess interfractional motion in patients with intact cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:273–80.
- [9] Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group Consensus panel Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353–62.
- [10] Wagner A, Jhingran A, Gaffney D. Intensity modulated radiotherapy in gynecologic cancers: hope, hype or hyperbole? *Gynecol Oncol* 2013;130:229–36.
- [11] Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:673–9.
- [12] Cruveiller-Boch C, Delubac H, Castaigne D, Di Patrizio P, Ferrara AR, Froideval JL, et al. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de l'endomètre [Guide affection longue durée]. Saint-Denis La Plaine, Boulogne-Billancourt: Haute Autorité de santé, Institut national du cancer; 2010 [Disponible en ligne à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_endometre_inca_has_web.pdf].
- [13] Barillot I, Tavernier E, Peignaux K, Guillaume D, Nickers P, Leblanc-Onfroy, et al. Impact of post-operative intensity modulated radiotherapy on acute gastrointestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMI Endomètre French multicentre trial. *Radiother Oncol* 2014;111:138–43.
- [14] Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235–45.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 28

Radiothérapie des cancers de vessie



Radiotherapy of bladder cancer

O. Riou^{a,*}, B. Chauvet^b, J.-L. Lagrange^{d,c}, P. Martin^e, C. Llacer Moscardo^a, M. Charissoux^a,
O. Lauche^a, N. Aillères^a, P. Fenoglio^a, D. Azria^a

^a Département de cancérologie radiothérapie, ICM-Val d'Aurelle, rue de la Croix-Verte, 34298 Montpellier, France

^b Service de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, BP 846, 84082 Avignon cedex 2, France

^c Service de radiothérapie, hôpital Henri-Mondor, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

^d Université Paris Est–Créteil, avenue du Général-de-Gaulle, 94010 Créteil cedex, France

^e Service de radiothérapie, centre Joliot-Curie, route de Desvres, 62280 Saint-Martin-Boulogne, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie
Cancer de vessie
Recommandations

R É S U M É

Le traitement de référence des tumeurs de vessie infiltrant le muscle est la cystectomie totale. La chimio-radiothérapie concomitante s'est imposée comme une alternative thérapeutique à une chirurgie radicale en vue d'une stratégie de conservation vésicale ou chez un patient non opérable du fait de maladies associées. L'analyse des données de la littérature montre des taux de contrôle local avec conservation vésicale à 5 ans de 40 à 65 %, et une probabilité de survie globale de 40 à 50 % à 5 ans avec une qualité de vie excellente. Cet article établit les recommandations françaises pour la réalisation de la radiothérapie des cancers de vessie : indications, examens nécessaires, technique, dosimétrie, délivrance et guidage par l'image.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Surgery (radical cystectomy) is the standard treatment of muscle-invasive bladder cancer. Radiochemotherapy has risen as an alternative treatment option to surgery as part as organ-sparing combined modality treatment or for patients unfit for surgery. Radiochemotherapy achieves 5-year bladder intact survival of 40 to 65% and 5-year overall survival of 40 to 50% with excellent quality of life. This article introduces the French recommendations for radiotherapy of bladder cancer: indications, exams, technique, dosimetry, delivery and image guidance.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Radiotherapy
Bladder cancer
Recommendations

1. Indications de la radiothérapie

Le traitement de référence des tumeurs de vessie infiltrant le muscle est la cystectomie totale (pelvectomie antérieure chez la femme, cystoprostatectomie radicale chez l'homme). Après cystectomie, le taux de survie à 5 ans varie de 25 à 65 %, selon le stade, et le contrôle locorégional est excellent, proche de 100 % pour les tumeurs de stade T2, 75 % pour les T3b. Avec un recul de 10 ans, le taux de survie globale reste encore excellent, proche de 45 %.

Toutefois, ce traitement chirurgical a pour conséquences des séquelles souvent lourdes : dérivation urinaire externe et ses complications (sténoses, surinfections du haut appareil), impuissance, et castration chez la femme. Les techniques chirurgicales se sont récemment améliorées avec une réduction de la mortalité et surtout de la morbidité grâce aux techniques de remplacement vésical, mais ces dernières requièrent des caractéristiques particulières (sexe masculin, conservation urétrale possible, bonne coopération du patient), qui en limitent les indications à moins d'un patient sur deux. De plus, soit du fait de leur âge, soit du fait de maladies associées, une proportion importante des patients, pouvant atteindre 35 à 50 %, ne peut bénéficier de cette chirurgie. Pour ces patients, la chimioradiothérapie concomitante s'est

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.riou@icm.unicancer.fr (O. Riou).

imposée ces dernières années comme une alternative thérapeutique possible. Les données de la littérature basées sur des associations radiothérapie et cisplatine ou radiothérapie et cisplatine et 5-fluoro-uracile donnent des taux de contrôle local avec conservation vésicale à 5 ans de 40 à 65 %, selon les stades, et une probabilité de survie globale de 40 à 50 % à 5 ans, avec une qualité de vie excellente. Afin d'améliorer le pronostic local et général, l'évaluation d'autres drogues de chimiothérapie dotées d'un fort pouvoir radiosensibilisant comme la gemcitabine est en cours dans le cadre d'études cliniques.

La radiothérapie est donc indiquée pour les tumeurs de stade M0, T2 minimal (invasion du muscle) et/ou avec atteinte ganglionnaire, soit :

- en alternative à une chirurgie radicale en vue d'une stratégie de conservation vésicale ;
- chez un patient non opérable du fait de maladies associées.

Elle peut être indiquée pour des tumeurs de stades inférieurs ou récidivants après traitement local (T1G3 ou Tis extensif) si une indication de cystectomie n'est pas retenue, mais les résultats dans cette situation sont moins étayés.

Elle peut être proposée en situation postopératoire en cas de résection R1 ou R2 mais également d'atteinte ganglionnaire péri-vésicale ou pelvienne.

Elle peut être indiquée en cas de tumeurs métastatiques à but palliatif local (douleurs, hématuries, etc.).

Chaque fois qu'elle est possible, une chimiothérapie concomitante radiosensibilisante doit être proposée en l'absence de contre-indications.

Elle doit être réalisée, en l'absence de contre-indications, après une résection transurétrale de vessie maximale récente (moins de 8 semaines). Le cas échéant, il est possible de réaliser une deuxième résection transurétrale de vessie de contrôle avant de débiter la chimioradiothérapie afin de compléter la première.

2. Dose et fractionnement

La radiothérapie comporte le traitement du pelvis (ganglions pelviens iliaques externes et internes bilatéraux) à la dose de 40 à 45 Gy et de la vessie à la dose de 60 à 65 Gy. Le fractionnement est de 1,8 à 2 Gy par fraction et la dose est prescrite selon les recommandations du rapport n° 62 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU).

En cas de stratégie de conservation vésicale, le premier temps pelvien et le complément de dose vésical doivent être espacés de 3 à 4 semaines afin de permettre une réévaluation par cystoscopie avec résection transurétrale du lit tumoral initial systématique (qui est réalisée idéalement 2 semaines après la fin du premier temps de radiothérapie). S'il reste de la maladie macroscopique et/ou que les prélèvements reviennent positifs, la stratégie de conservation doit être abandonnée et la prise en charge du patient doit s'orienter vers une chirurgie radicale si elle est possible et acceptée par le patient.

En cas de radiothérapie ou chimioradiothérapie pour contre-indication ou non-indication chirurgicale, les traitements pelvien et vésical peuvent être enchaînés sans interruption.

En cas de radiothérapie palliative à visée hémostatique, un schéma concentré hypofractionné (deux séances de 6 Gy en 3 jours, éventuellement répétées si besoin) peut être proposé.

3. Examens nécessaires à la réalisation de la radiothérapie vésicale

L'oncologue radiothérapeute doit disposer pour poser correctement les indications de l'irradiation des comptes rendus des

examens du bilan d'extension ainsi que des images des examens du bilan morphologique, des comptes rendus de cystoscopie et des comptes rendus histologiques des biopsies et/ou résections effectuées, ainsi que des comptes rendus de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

3.1. Bilan initial

3.1.1. Bilan endoscopique

Un bilan endoscopique complet de la tumeur aura été effectué par cystoscopie, avec description de la tumeur sur un schéma. La description de la tumeur (papillaire, sessile) et de sa localisation, la dimension et la qualité macroscopique de la résection auront été enregistrées. Une résection transurétrale de vessie aussi large que possible aura permis de confirmer l'envahissement musculaire.

3.1.2. Bilan radiologique

Un bilan radiologique sera réalisé par tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne injectée (en l'absence de contre-indication) avec recherche d'une dilatation du haut appareil urinaire.

3.1.3. Autres examens

D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction des cas et de la présentation clinique mais restent optionnels (tomographie par émission de positons [TEP]-scanographie, IRM pelvienne, échographie abdominale, et scintigraphie osseuse).

3.1.4. Examen clinique

Un examen clinique complet sera réalisé avec appréciation de l'état général, détermination de l'indice de performance Karnofsky, du poids, de la taille, de la surface corporelle, des signes vitaux, palpation des aires ganglionnaires superficielles et recherche d'œdèmes des membres inférieurs, toucher rectal et palpation vésicale.

3.1.5. Examens paracliniques biologiques

Ces examens comprennent :

- hématologie : numération-formule sanguine, plaquettes, taux de prothrombine ;
- bilan hépatique : dosage de la bilirubine, des transaminases (alanine amino transférase [ALAT], aspartate amino transférase [ASAT]), des phosphatases alcalines ;
- bilan rénal : créatininémie et clairance, calcémie.

3.2. Bilans de suivi durant la période de traitement

3.2.1. Au cours des deux séquences de la chimioradiothérapie

Les patients seront vus toutes les semaines pendant les 5 semaines de la première partie de traitement et les deux semaines de la seconde séquence afin d'évaluer la tolérance au traitement au moyen de :

- examen clinique appréciant la tolérance au traitement ;
- surveillance biologique : avant chaque administration de chimiothérapie : numération-formule sanguine, plaquettes (polynucléaires neutrophiles $\geq 1000/\text{mm}^3$; plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$) et bilan rénal (créatininémie et clairance).

3.2.2. Bilan avant le début de la deuxième partie dans le cadre d'une stratégie de conservation vésicale uniquement

Une cystoscopie sous anesthésie générale avec résection transurétrale est réalisée 15 jours après le dernier jour de traitement :

- en cas de persistance d'un reliquat tumoral microscopique ou de progression tumorale locale, l'opérabilité sera réévaluée en vue d'une cystectomie radicale ;
- en cas de réponse complète, le complément de traitement sera débuté la quatrième semaine après le dernier jour du traitement.

4. Technique de radiothérapie

4.1. Préparation du traitement

Une simulation virtuelle avec la scanographie de planification est obligatoire. Différents moyens de contention peuvent être utilisés (repose jambes, moules thermoformés, etc.). Les patients sont traités en décubitus dorsal et vessie vide sauf considération spécifique. Idéalement, une première acquisition doit être réalisée, la vessie pleine (pas de miction dans les 2 à 3 heures précédant la scanographie si possible), avec positionnement de l'isocentre. Une seconde acquisition doit être réalisée après miction du patient, la vessie vide, en se replaçant sur l'isocentre déterminé sur la première série. Ces deux acquisitions permettent une meilleure détermination de la réplétion vésicale et des marges entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel. Si une seule acquisition est possible, le choix d'une acquisition vessie vide et une adaptation de la marge de traitement au volume vésical sont possibles. Une injection de produit de contraste iodé par voie intraveineuse pour opacification des vaisseaux pelviens et de la vessie est utile lors de la scanographie de centrage, en l'absence de contre-indication. Elle peut être réalisée lors de la première ou de la seconde acquisition.

Si sur la scanographie de repérage, le diamètre antéropostérieur du rectum mesuré à hauteur de la symphyse pubienne est supérieur à 4 cm en raison de la présence de selles ou de gaz, il peut être conseillé au patient de réaliser une évacuation rectale avant de refaire la scanographie. Une canule rectale souple peut aider à évacuer les gaz rectaux.

Le champ d'acquisition se situe classiquement entre l'interligne L2–L3 et 2 cm sous les petits trochanters. Les coupes scanographiques hélicoïdales sont jointives et inférieures ou égales à 5 mm d'épaisseur (1 à 5 mm). Des repères sont placés sur la peau du patient et le cas échéant sur la contention, de façon à définir les coordonnées spatiales de la projection de l'isocentre du volume cible (points tatoués ou repères métalliques tatoués dans un deuxième temps).

4.2. Délimitation des volumes cibles

4.2.1. Définition des volumes cibles anatomocliniques

Le volume cible anatomoclinique « pelvis » (CTV1) comprend la vessie en totalité et les aires ganglionnaires ilio-obturatrices et hypogastriques. En cas de tumeur du col ou du trigone, la prostate et l'urètre prostatique chez l'homme et l'urètre pelvien et le sphincter de la vessie chez la femme sont également inclus.

Le volume cible anatomoclinique « boost » (CTV2) comprend la vessie en totalité (avec ou sans la prostate si col ou urètre prostatique envahis), ainsi que toute tumeur extravésicale visible. Un complément plus limité dans le lit tumoral lorsqu'il peut être identifié sur l'imagerie a été proposé par certaines équipes sans consensus sur cette attitude.

4.2.2. Définition des volumes cibles prévisionnels

Les chaînes ganglionnaires étant peu mobiles, une marge couvrant les incertitudes de positionnement est suffisante (habituellement 5 à 7 mm).

La vessie variant de taille et de position selon sa réplétion, deux attitudes sont possibles :

- définir un volume intermédiaire vésical prenant en compte le remplissage vésical apprécié sur deux scanographies successives, vessie pleine et vessie vide (volume cible interne vésical) ;
- définir une marge « de principe » de 5 à 15 mm, adaptée à l'état de réplétion sur une scanographie unique vessie « vide ».

Les marges doivent également prendre en compte la technique de repositionnement et de guidage par l'image utilisée. Un contrôle par tomographie conique quotidien de la réplétion vésicale permet de réduire la marge autour du volume cible anatomoclinique vésical.

Dans tous les cas, le volume cible prévisionnel 2 (CTV2 avec marge) est forcément inclus dans le volume cible prévisionnel 1 (CTV1 avec marge).

Dans tous les cas, il convient de s'assurer d'une marge crâniale minimale de 10 à 15 mm entre le volume de la vessie vide et le volume cible prévisionnel 2.

4.3. Délimitation des organes à risque

4.3.1. Rectum, sigmoïde et canal anal

La délimitation externe du rectum est délimitée de la jonction anorectale jusqu'à la jonction rectosigmoïdienne repérée sur la reconstruction sagittale, la délimitation externe du sigmoïde de la jonction rectosigmoïdienne jusqu'à la coupe où il reste visualisé aisément. Le volume du canal anal est également individualisé.

4.3.2. Intestin

Toutes les autres structures intestinales seront incluses dans un volume « cavité péritonéale » qui sera délimité jusqu'à 2 cm au-dessus de la limite supérieure du volume cible prévisionnel. La délimitation intéresse tout le volume de la cavité péritonéale où les anses grêles et coliques sont susceptibles de se trouver au cours du traitement, plutôt que les anses elles-mêmes vues sur la scanographie de simulation.

4.3.3. Têtes fémorales

Les têtes fémorales seront délimitées du sommet de la tête jusqu'au bord inférieur du petit trochanter.

4.4. Balistique d'irradiation

L'irradiation standard se fera par une technique conformationnelle tridimensionnelle.

Le bénéfice de l'irradiation avec modulation d'intensité n'a pas été démontré dans cette indication. Elle n'est pour l'instant pas recommandée en pratique courante mais peut être indiquée dans certaines situations complexes. Les techniques bidimensionnelles doivent être abandonnées.

L'irradiation pelvienne doit être réalisée avec quatre faisceaux quotidiens de même que le complément vésical. Le traitement doit être effectué avec des photons d'au moins 10 mV. Un contrôle des faisceaux est obligatoire au début du traitement et lors de toutes modifications balistiques.

Volume pelvien : il doit couvrir le PTV1, incluant le PTV2.

En pratique, on peut s'aider des repères suivants pour le positionnement des champs de traitement :

- limite supérieure en S1–S2 ;
- latéralement 1 cm en dehors du cadre osseux pelvien ;

Tableau 1
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers de vessie.

Volumes/Dose/fractionnement	Techniques conseillées	Techniques à évaluer	Technique déconseillée
<p><i>Chimioradiothérapie exclusive (patient inopérable ou refus)</i> 1^{er} temps pelvis : 40 Gy/20 fractions ou 45 Gy/25 fractions Deuxième temps, vessie : 18 à 20 Gy/9 à 10 fractions</p>	Radiothérapie conformationnelle sans modulation d'intensité/balistique par quatre faisceaux. Contrôle portal ou de basse énergie de la position du patient Option : tomographie conique ou scanographie de haute énergie pour vérifier la réplétion vésicale	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Radiothérapie adaptative	Radiothérapie bidimensionnelle
<p><i>Chimioradiothérapie avec réévaluation (patient opérable)</i> Idem avec interruption de 3 à 4 semaines pour réévaluation par résection transurétrale de vessie 15 jours après le temps pelvien <i>Radiothérapie hémostatique (patient inopérable et contre-indication à la chimioradiothérapie)</i> Une ou deux séquences de 2 fois 6 Gy en 3 jours dans un volume limité à la vessie</p>	Idem	Idem	Radiothérapie bidimensionnelle
	Radiothérapie conformationnelle	Aucune	

- limite inférieure : soit le bord inférieur des trous obturateurs, soit les tubérosités ischiatiques en cas d'atteinte du col vésical ou de l'urètre prostatique ;
- limite antérieure : en avant du volume cible prévisionnel et de la pénombre. Des caches ou des faisceaux obliques peuvent être utilisés afin d'éviter toute fuite antérieure ;
- limite postérieure : en arrière du volume cible prévisionnel et de la pénombre. Dans tous les cas, les faisceaux pelviens doivent couvrir le volume cible prévisionnel vésical.

Champ réduit vésical : les faisceaux réduits couvrent le PTV2.

4.5. Objectifs et contraintes de dose

4.5.1. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel

Les recommandations du rapport 50 de l'ICRU stipulent que les doses reçues en chaque point du volume cible prévisionnel doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite.

4.5.2. Contraintes de dose dans les organes à risque

Les doses délivrées aux organes à risque doivent être les plus faibles possibles sans compromettre la couverture des volumes cible prévisionnel. Elles sont habituellement facilement respectées :

- têtes fémorales : $V_{50 \text{ Gy}} \leq 5\%$ ($V_{x \text{ Gy}}$: volume recevant $x \text{ Gy}$) ;
- rectum : la dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50 % du volume rectal : $V_{50 \text{ Gy}} < 50\%$. La dose maximale au

niveau de la totalité de la circonférence rectale ne doit pas être supérieure à 60 Gy ;

- intestin : $V_{30 \text{ Gy}} < 310 \text{ cm}^3$, $V_{40 \text{ Gy}} < 200 \text{ cm}^3$.

4.6. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie bidimensionnelle, de haute (MV, image portale) ou basse énergie (kV) selon le dispositif d'imagerie équipant l'accélérateur, avec recalage sur les structures osseuses.

L'utilisation d'une imagerie de positionnement tridimensionnelle (tomographie conique ou scanographie de haute énergie) permet un recalage sur les tissus mous et une vérification de la réplétion et le mouvement des organes cibles et à risque (vessie et rectum notamment). Le protocole minimal devra inclure une vérification les 3 premiers jours de traitement puis une fois par semaine. Cependant, une vérification plus rapprochée apparaît souhaitable lorsqu'elle est possible, notamment lors de la deuxième partie du traitement.

Le **Tableau 1** présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers de vessie.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs J.L.L. et P.M. n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 29

Radiothérapie externe des cancers prostatiques



Prostate cancer external beam radiotherapy

R. de Crevoisier^{a,*}, P. Pommier^b, I. Latorzeff^c, O. Chapet^d, B. Chauvet^e, C. Hennequin^f

^a Département de radiothérapie, centre régional de lutte contre le cancer Eugène-Marquis, avenue de la Bataille-Flandres-Dunkerque, 35042 Rennes, France

^b Département de radiothérapie, centre régional de lutte contre le cancer Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex 8, France

^c Service de radiothérapie, groupe Oncorad-Garonne, clinique Pasteur, l'Atrium, 1, rue de la Petite-Vitesse, 31000 Toulouse, France

^d Département de radiothérapie, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

^e Département de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 250, chemin de Baigne-Pieds, 84918 Avignon cedex 9, France

^f Service de cancérologie et radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancers de prostate
Radiothérapie externe
Recommandations

Keywords:

Prostate cancer
External beam radiotherapy
Recommendations

R É S U M É

Les techniques de radiothérapie externe prostatique sont décrites, tant en cas d'irradiation de la prostate en place qu'après prostatectomie, incluant ou non les aires ganglionnaires pelviennes. Les points suivants sont présentés : indications d'irradiation, dose totale et fractionnement, acquisition des images scanographiques de planification, délimitation des volumes d'intérêt (volumes cibles et organes à risque) et définition des marges, planifications par de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et contraintes de dose associées et finalement la radiothérapie guidée par l'image.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

A B S T R A C T

The prostate external beam radiotherapy techniques are described, when irradiating the prostate or after prostatectomy, with and without pelvic lymph nodes. The following parts are presented: indications of radiotherapy, total dose and fractionation, planning CT image acquisition, volume of interest delineation (target volumes and organs at risk) and margins, Intensity modulated radiotherapy planning and corresponding dose-volume constraints, and finally Image guided radiotherapy

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Radiothérapie des tumeurs prostatiques en place

1.1. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie externe s'adresse à tous les cancers prostatiques localisés, quel que soit le groupe pronostique, selon la classification de D'Amico modifiée par Zumsteg et al. pour les tumeurs de risque intermédiaire [1] :

- pour les cancers de pronostic favorable (T1, T2a, concentration sérique de d'antigène spécifique de la prostate [PSA] ≤ 10 ng/mL et score de Gleason 6) pour des patients avec une espérance de vie

supérieure à 10 ans, en alternative à la prostatectomie radicale ou à la curiethérapie ;

- pour les cancers de risque intermédiaire favorable (score de Gleason 3 + 4, [PSA] ≤ 15 ng/mL et pourcentage de biopsies positives inférieur ou égal à 50 %) : en alternative à la prostatectomie radicale et à la curiethérapie exclusive ;
- pour les cancers de risque intermédiaire défavorable (score de Gleason 4 + 3 ou [PSA] > 15 g/mL ou pourcentage de biopsies positives supérieur à 50 %) ;
- pour les cancers de haut risque (T2c à T4 ou [PSA] ≤ > 20 ng/mL ou score de Gleason supérieur ou égal à 8 ou atteinte ganglionnaire), en association à l'hormonothérapie.

La radiothérapie a une efficacité estimée identique à la prostatectomie radicale pour les tumeurs de bas risque et de risque intermédiaire. Elle est le traitement de référence pour les tumeurs

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : r.de-crevoisier@rennes.unicancer.fr (R. de Crevoisier).

localement évoluées, ces dernières n'étant pas des indications chirurgicales (haut risque d'atteinte des tranches de section).

Pour les cancers de risque intermédiaire et ceux de haut risque, l'irradiation peut être soit externe exclusive, soit comprendre un traitement séquentiel par irradiation externe (de la prostate, des vésicules séminales et des aires ganglionnaires pelviennes) suivie d'une curiethérapie prostatique (par iode 125 ou à haut débit de dose).

Une hormonothérapie courte (6 mois) est proposée pour les tumeurs de risque intermédiaire défavorable (score de Gleason 4+3, ou pourcentage de biopsies positives supérieur à 50 %, ou [PSA] > 15 ng/mL) [2]. Une hormonothérapie longue (2 à 3 ans) est recommandée pour les tumeurs à haut risque [3]. Cette hormonothérapie peut débuter 2 à 3 mois avant la radiothérapie et doit être délivrée en concomitance avec la radiothérapie.

1.2. Dose totale et fractionnement dans les volumes cibles

Les volumes cibles sont fonction des groupes pronostiques [4] :

- prostate seule pour les tumeurs de faible risque ;
- prostate et vésicules séminales, irradiées partiellement ou en totalité pour les tumeurs de pronostic intermédiaire et en totalité pour celles de haut risque ;
- prostate, vésicules séminales et éventuellement aires ganglionnaires pelviennes pour les tumeurs de pronostic intermédiaire et celles de haut risque. Le bénéfice de l'irradiation des aires ganglionnaire n'est pas formellement démontré et reste controversé [5–7].

Plusieurs schémas d'irradiation (dose totale et volumes cibles) peuvent être proposés en fonction du groupe pronostique (Tableau 1).

La relation dose–effet est clairement démontrée dans le groupe de risque intermédiaire en cas de radiothérapie seule [8,9]. Celle-ci est moins établie en cas d'hormonothérapie associée à l'irradiation si le risque est intermédiaire favorable. Une haute dose (au moins 78 Gy) est recommandée pour les tumeurs de risque intermédiaire.

Les doses totales sont délivrées avec un fractionnement standard (2 Gy/séance), cinq fois par semaine. L'équivalence entre le fractionnement standard et les schémas avec fractionnement modifié du fait d'un *boost* intégré simultané n'est pas formellement démontrée. La faisabilité des schémas *boost* intégré simultané est cependant bien démontrée et ils pourraient permettre une optimisation dosimétrique supérieure, par rapport à une optimisation dans un schéma séquentiel, en cas de radiothérapie avec modulation d'intensité.

Les schémas hypofractionnés modérés (dose par fraction supérieure à 2 Gy et inférieure à 6 Gy) ne sont concevables qu'avec des techniques de haute précision, dans un volume limité à la prostate (éventuellement la racine des vésicules séminales) et

dans un respect strict des contraintes dosimétriques. Les schémas d'hypofractionnement modéré (de la prostate, sans irradiation des aires ganglionnaires) ne sont pas encore tout à fait des standards thérapeutiques, mais les données récentes suggèrent une équivalence thérapeutique avec un fractionnement standard. Ils n'apportent donc pas de bénéfice clinique. Ces schémas peuvent donc être proposés à des patients sélectionnés selon les mêmes critères que les essais thérapeutiques (en particulier peu symptomatiques sur le plan urinaire). Les schémas d'hypofractionnement extrême (fractions de plus de 6 Gy) ne sont pas conseillés en dehors d'essais.

1.3. Examens complémentaires utiles à la préparation de la radiothérapie

Une IRM prostatique est recommandée à la fois pour poser les indications thérapeutiques (bilan d'extension local pour objectiver une éventuelle atteinte extracapsulaire des vésicules séminales ou ganglionnaires), et pour aider à la délimitation du volume cible anatomoclinique en utilisant les séquences T2. La scanographie surestime d'environ 20 % le volume prostatique (en particulier au niveau de l'apex). L'IRM peut aussi être utilisée pour la segmentation prostatique (visualisation de l'apex), après recalage sur la scanographie s'il existe des marqueurs intraprostatiques. L'IRM trouve également son intérêt en cas de prothèse de hanche qui rend la délimitation sur la scanographie plus difficile du fait des artéfacts. Le recalage prostatique de l'IRM sur la scanographie sans repère implanté ne peut être utilisé qu'avec une grande prudence.

1.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

Le patient est en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine. Différents moyens de contention peuvent être utilisés (repose-jambes, moules thermoformés, mousse expansive, etc.).

Un lavement peut éventuellement être proposé avant la scanographie. En cas de distension rectale majeure (diamètre rectal antéropostérieur supérieur à 5 cm environ), une nouvelle scanographie doit être réalisée après évacuation des gaz et/ou des matières. Une sonde urinaire intrarectale permet éventuellement de bien visualiser les parois rectales et le canal anal, mais sans injection de produit de contraste, pour éviter une distension rectale. Des recommandations sont également proposées aux patients pour que la scanographie et le traitement soient effectués : une vessie pleine ou « non vide » (par exemple : en évitant d'uriner dans les 2 heures qui précèdent l'examen ou la séance).

Une injection intraveineuse de produit de contraste peut être réalisée pour opacifier la vessie (temps tardif) et éventuellement les vaisseaux en cas d'irradiation ganglionnaire (temps vasculaire précoce), après s'être assuré de l'absence d'allergie, après contrôle de la créatininémie et avec les précautions d'usage en cas de prise de certains antidiabétiques surus.

Le volume d'acquisition se situe classiquement entre l'interligne L4–L5 et la limite inférieure des petits trochanters. Dans un volume cible ganglionnaire élargi aux aires iliaques primitives et à la partie basse des aires ganglionnaires lombo-aortiques, la limite supérieure du volume cible peut être L2–L3, correspondant donc à une limite supérieure du champ d'acquisition T12–L1. Les coupes scanographiques hélicoïdales sont jointives, de moins de 5 mm d'épaisseur (2 à 3 mm). Des repères sont placés sur la peau du patient, de façon à définir les coordonnées spatiales de la projection de l'isocentre du volume cible (barycentre de la prostate et des vésicules séminales). L'emplacement de ces repères peut être secondairement tatoué pour pouvoir positionner le patient sous l'accélérateur.

Tableau 1

Radiothérapie externe des cancers prostatiques : dose totale dans les différents volumes cibles.

Volumes cibles	Dose totale en fractions de 2 Gy
Prostate en place (et extension tumorale macroscopique)	74–80 Gy
Vésicules séminales (en totalité ou partielles)	46–50 Gy
Vésicules atteintes	60 Gy selon les doses reçues par les organes à risque
Aires ganglionnaires pelviennes (prophylactique)	46–50 Gy
Ganglion atteint	60 Gy (si radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)

1.5. Délimitation des volumes d'intérêt

Les définitions des différents volumes suivent les recommandations des différents essais du Groupe d'étude des tumeurs urogénitales (Gétug) [9]. Pour les organes à risque, plusieurs définitions peuvent être considérées, présentant des différences mineures, en particulier également celles correspondant au Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [10].

1.5.1. Définition des volumes cibles

Le volume cible comprend : toujours la prostate, le plus souvent les vésicules séminales (en totalité ou en partie) et parfois les aires ganglionnaires pelviennes, en fonction des différents facteurs pronostiques [11].

1.5.1.1. Définition des volumes cibles anatomocliniques. La tumeur prostatique (volume tumoral macroscopique) est invisible sur la scanographie et l'oncologue radiothérapeute segmente directement un volume cible anatomoclinique. Celui-ci se définit classiquement en deux volumes dans un schéma d'irradiation séquentielle :

- le CTV1 correspond à la prostate et aux vésicules séminales, étendu éventuellement aux aires ganglionnaires pelviennes ;
- le CTV2 correspond à la prostate seule et aux éventuelles extensions macroscopiques du cancer dans les vésicules séminales et dans la graisse périprostatique.

En cas d'irradiation avec *boost* intégré simultané, on peut aussi définir un volume cible anatomoclinique « prostate », un volume cible anatomoclinique « vésicules séminales » et un éventuel volume cible anatomoclinique ganglionnaire.

1.5.1.1.1. Prostate. Le volume cible anatomoclinique inclut l'ensemble de la glande prostatique avec des marges de 0 à 5 mm (pour l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC], excluant le rectum), et les éventuelles extensions périprostatiques diagnostiquées sur le toucher rectal ou sur l'imagerie. La définition de l'apex est parfois difficile : on s'aide des coupes frontales et sagittales, et éventuellement des images de recalage avec l'IRM. Sinon, on considère qu'il débute 1 cm au-dessus du bulbe prostatique, structure identifiable sur des coupes scannographiques transversales et la reconstruction sagittale. En cas de doute, surtout si les biopsies apicales sont positives ou si la lésion est basse située sur l'IRM, des coupes supplémentaires seront délimitées vers le bas.

1.5.1.1.2. Vésicules séminales. La totalité ou seulement une partie des vésicules séminales (tiers ou moitié proximale ou les premiers 2 cm) sont incluses dans le CTV1 selon le groupe pronostique (cf. supra).

Le volume cible anatomoclinique correspond finalement, en fonction des groupes pronostiques :

- à la prostate seule pour les tumeurs de pronostic favorable ;
- à la prostate (avec des marges de 0 à 5 mm, excluant le rectum) et aux vésicules séminales (limitées à leur moitié proximale ou aux deux premiers centimètres ou en totalité) pour les tumeurs de risque intermédiaire ;
- à la prostate (avec des marges en fonction de l'atteinte extracapsulaire) et aux vésicules séminales pour les tumeurs à haut risque.

1.5.1.1.3. Aires ganglionnaires pelviennes. La délimitation des aires ganglionnaires peut suivre les recommandations du RTOG ou de l'étude PIVOTAL (*prostate and pelvis versus prostate alone treatment for locally advanced prostate cancer*) ou bien celles du protocole de Gétug 18 [12,13].

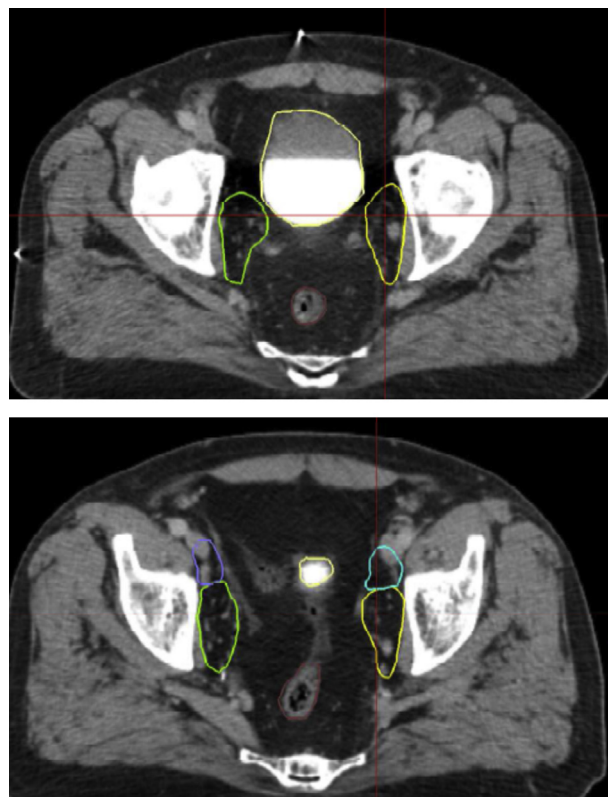


Fig. 1. Radiothérapie externe des cancers prostatiques : coupes axiales montrant la segmentation des différents axes ganglionnaires. Obturateurs gauches (en jaune) ; iliaques externes gauche (en bleu turquoise) ; obturateurs droits (en vert) ; iliaques externes droits (en bleu).

Il est conseillé de délimiter les artères cibles, en y ajoutant une marge de 7 mm à 1 cm, ce qui constitue le volume cible anatomoclinique ganglionnaire en excluant les muscles pelviens et l'os. Les artères « repères » sont les artères iliaques communes, externes et internes, ainsi que les artères obturatrices. L'atteinte des ganglions présacrés étant possible, ceux-ci constituent également un volume cible. Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire peut se segmenter autour de quatre axes ganglionnaires de la manière suivante (Fig. 1) :

- ganglions iliaques communs : les vaisseaux (artère et veine) iliaques communs sont délimités en partant de leur terminaison en bas, vers le haut sur une distance de 1,5 cm (limite supérieure interligne habituelle = L5–S1), voire en totalité (jusqu'à la bifurcation iliaque commune) ;
- ganglions iliaques externes : le volume segmenté comprend l'artère iliaque externe avec les limites suivantes :
 - limite inférieure : située sur la coupe passant par le toit du cotyle,
 - limite supérieure : à la division de l'artère iliaque commune ;
- ganglions iliaques internes et obturateurs : un volume englobant les vaisseaux iliaques internes est dessiné avec les limites suivantes :
 - limite inférieure : à l'endroit où l'artère obturatrice pénètre dans le trou obturateur (c'est-à-dire juste au-dessus et en dedans du muscle obturateur, ce qui correspond à la partie supérieure du trou obturateur),
 - limite supérieure : à la division de l'artère iliaque commune,
 - limite postérieure : jusqu'aux tissus présacrés ;
- ganglions présacrés : ils correspondent à un volume joignant les artères iliaques droites et gauches, par une bande de tissu de 10 mm de large passant devant le sacrum de S1 à S3 inclus.

1.5.1.2. Définition du volume cible prévisionnel.

1.5.1.2.1. *En l'absence de guidage par l'image.* Les volumes cible prévisionnel (PTV1 et PTV2 correspondant aux CTV1 et aux CTV2) sont définis par l'adjonction d'une marge de 1 cm autour du volume cible anatomoclinique pour inclure le déplacement prostatique dans un axe antéropostérieur et craniospinal (le mouvement latéral étant minime). La marge est classiquement réduite en arrière (0,5 cm à 0,8 cm) pour protéger le rectum correspondant à une attitude « pragmatique historique » de volume d'optimisation dosimétrique, mais exposant à un « sous-dosage » postérieur du volume cible prévisionnel en l'absence de guidage par l'image prostatique. Le volume cible prévisionnel ganglionnaire correspond à une extension de 5 à 7 mm autour du volume cible anatomoclinique ganglionnaire.

1.5.1.2.2. *En cas de guidage par l'image prostatique quotidienne.* Le guidage par l'image prostatique (recalage rigide de la prostate ou repères fiduciels) quotidienne rend cohérente une marge postérieure de 5 mm et peut faciliter une diminution des autres marges qui ne doivent cependant pas être inférieures à 5 mm du fait d'une triple incertitude résiduelle (délimitation du volume cible anatomoclinique, mouvement prostatique pendant les séances et recalage). Les marges du volume cible prévisionnel ganglionnaire ne sont pas diminuées avec le guidage par l'image (5 à 7 mm).

1.5.2. Définition des organes à risque

1.5.2.1. *Rectum et canal anal.* Le Gétug définit des limites rectales qui sont fonction du volume cible anatomoclinique :

- limite inférieure : 2 cm en dessous du CTV1 ;
- limite supérieure : 2 cm au-dessus du CTV1 ou à la jonction avec l'anse sigmoïde.

La paroi rectale est segmentée dans sa délimitation externe. Elle a une épaisseur de 5 mm et correspond donc au volume compris entre la délimitation externe et une délimitation interne correspondant à une contraction de 5 mm du contour externe.

La longueur rectale peut aussi être définie selon des critères strictement anatomiques (EORTC et RTOG) plutôt que selon la projection du volume cible prévisionnel (Tableau 2).

Le canal anal peut aussi être individualisé (3 cm depuis la marge anale), mais les contraintes de dose sont moins étayées dans la littérature (D_{\max} [dose maximale] de 55 Gy dans l'ensemble du canal anal ou D_{moyenne} [dose moyenne] inférieure à 45 Gy, cf. Chapitre 6 [28]).

1.5.2.2. *Vessie.* La vessie est segmentée dans sa délimitation externe. Le volume de paroi vésicale est le volume compris entre la délimitation externe et une délimitation interne défini par contraction de 7 mm du contour interne. Quand la prostate bombe dans la vessie, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de chevauchement entre les organes critiques et les volumes cibles anatomocliniques. Le Gétug

considère la paroi vésicale et le RTOG l'organe comme étant « in toto ».

1.5.2.3. *Bulbe pénien.* Il est dessiné sur les coupes où il apparaît, 10 à 15 mm sous l'apex prostatique. Sa segmentation est facultative.

1.5.2.4. *Intestin grêle.* La délimitation de « l'intestin » est nécessaire en cas d'irradiation ganglionnaire. Il ne correspond pas à l'intestin grêle anatomique mais à la cavité « intestinale » délimitée par la paroi pelvienne latéralement, la face postérieure de la paroi abdominale en avant, le rectum et la vessie en bas et le bord supérieur de l'os iliaque en haut, excluant les volumes cibles anatomocliniques, la vessie, le rectum et les muscles abdominopelviques.

1.6. Techniques d'irradiation (radiothérapie externe)

L'irradiation externe doit être conduite par photons d'énergie adaptée à la technique. Tous les faisceaux sont traités tous les jours de traitement. En radiothérapie sans modulation, la dose totale est prescrite au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (barycentre du PTV2). En radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, la prescription est faite dans les volumes cibles selon les contraintes de couverture prédéfinies (rapport de l'ICRU n° 83).

Dans son rapport publié en 2006, la Haute Autorité de santé (HAS) a estimé que le bénéfice de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité était validé pour la radiothérapie des tumeurs de la prostate, sous réserve d'un contrôle quotidien du positionnement du volume cible, guidé par l'image.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est en particulier recommandée en cas de :

- haute dose délivrée dans la prostate (au moins 76 Gy) ;
- irradiation des aires ganglionnaires pelviennes ;
- irradiation hypofractionnée.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité diminue en effet très significativement les doses dans la vessie et le rectum, et dans l'intestin grêle en cas d'irradiation des aires ganglionnaires [14,15]. La toxicité (urinaire et digestive) d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité délivrant une haute dose (plus de 76 Gy) dans la prostate apparaît comparable à celle observée en cas de dose plus faible (70 Gy) délivrée dans la prostate sans modulation d'intensité [16,17].

1.6.1. Description de la technique avec modulation d'intensité (RCMI)

1.6.1.1. Nombre et angulation des faisceaux.

1.6.1.1.1. *En cas d'irradiation prostatique seule (et des vésicules séminales).* Un total de cinq à neuf faisceaux coplanaires peut être

Tableau 2

Radiothérapie externe des cancers prostatiques : définition du volume rectal selon les diverses recommandations.

	Limite supérieure	Limite inférieure	Avantages	Inconvénients
Définition anatomique (EORTC, RTOG)	Charnière rectosigmoïdienne	Limite supérieure du canal anal	Analyse de toxicité spécifique du rectum et du canal anal Recommandations internationales	Subjectivité de ces limites longitudinales (surtout en cas de vessie pleine générant une continuité « arciforme » entre rectum et sigmoïde)
Définition selon le volume cible prévisionnel (Gétug)	+2 cm/volume cible anatomoclinique	2 cm/volume cible anatomoclinique confondant rectum et canal anal	Comprend tout le « digestif rectal » irradié Simple et rapide	Le « rectum » peut comprendre le canal anal et du sigmoïde dont les toxicités sont spécifiques

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; Gétug : Groupe d'étude des tumeurs urogénitales. À noter que la plupart des pays ne considèrent pas de volume « paroi » mais l'organe « in toto ». Cette différence peut avoir un impact sur les recommandations « dose-volume », notamment à l'étape de planification inverse de la modulation d'intensité. La définition « paroi » surestime l'irradiation rectale. La définition « rectum in toto » implique des contraintes plus strictes. Dans tous les cas, il convient d'utiliser la définition de l'organe en rapport avec les recommandations dose-volume auxquelles on se réfère.

utilisé (le plus souvent cinq) dont les angles peuvent être les suivants :

- cinq faisceaux : 36°, 100°, 180°, 260° et 324° ;
- six faisceaux : 0°, 75°, 105°, 135°, 225° et 270° ;
- sept faisceaux : 0°, 40°, 80°, 120°, 240°, 280° et 320°.

Le *beam eye view* peut être utilisé pour limiter les alignements entre volume cible et organes à risque. Les faisceaux opposés sont évités.

1.6.1.1.2. *En cas d'irradiation pelvienne.* Un total de cinq à huit faisceaux est utilisé, si possible équidistant et évitant les organes à risque. L'isocentre peut être le barycentre de la prostate et des organes à risque.

Les techniques d'irradiation avec modulation d'intensité (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) ont fortement évolué depuis 10 ans, depuis les techniques utilisant des faisceaux statiques dites en « *step and shoot* » ou « *sliding window* » vers les techniques en arc-RCMI de type *intensity-modulated arc therapy* (IMAT), *volumetric-modulated arc therapy* (VMAT) et tomothérapie. Ces techniques d'arthérapie volumétrique modulée permettent de diminuer fortement la durée d'irradiation lors de la séance et le nombre d'unités moniteur, avec un bénéfice dosimétrique modéré sur les tissus sains [18].

1.6.1.2. *Planification du traitement : objectifs et contraintes de dose.* L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :

- des critères quantitatifs objectivés sur les différents histogrammes dose–volume (Fig. 2 et chapitre 6 [28]) et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, Gétug, RTOG, etc.) ;
- une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans différents plans de l'espace (axiaux, sagittaux et frontaux) (Fig. 3).

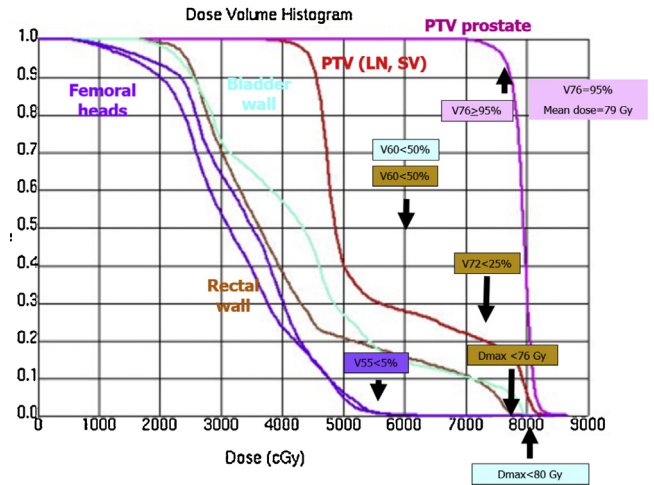


Fig. 2. Radiothérapie externe des cancers prostatiques : histogramme dose–volume en cas d'irradiation ganglionnaire pelvienne et prostatique de haute dose (80 Gy dans la prostate et 46 Gy dans les aires ganglionnaires).

1.6.1.2.1. *Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel.* Les recommandations du rapport 50 de l'ICRU stipulent que les doses reçues en chaque point du volume cible prévisionnel doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite. Il convient de s'efforcer à ce que la dose minimale au sein du PTV soit au moins de 90 % de la dose prescrite en cas de haute dose (au moins 78 Gy) (Tableau 3).

1.6.1.2.2. *Contraintes de dose dans les organes à risque.* Les contraintes de dose dans les organes à risque varient d'un référentiel à l'autre (cf. Chapitre 6 [28]). La Fig. 4 permet de situer les différents points de l'histogramme dose–volume corrélés avec le risque de toxicité rectale (rectorragies de grade supérieur ou égal à 2) dans la littérature [19]. Il existe une bonne concordance entre les différentes études. Une telle corrélation n'est pas retrouvée avec la

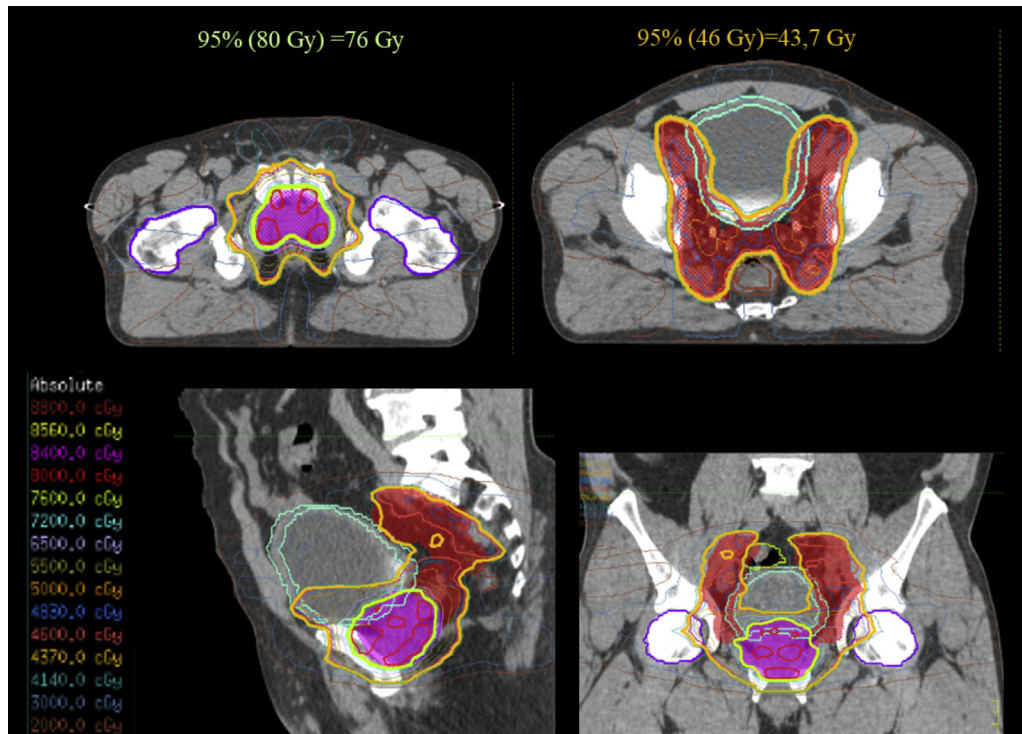


Fig. 3. Radiothérapie externe des cancers prostatiques : visualisation de la distribution de dose dans les différents plans de l'espace (80 Gy dans la prostate et 46 Gy dans les aires ganglionnaires).

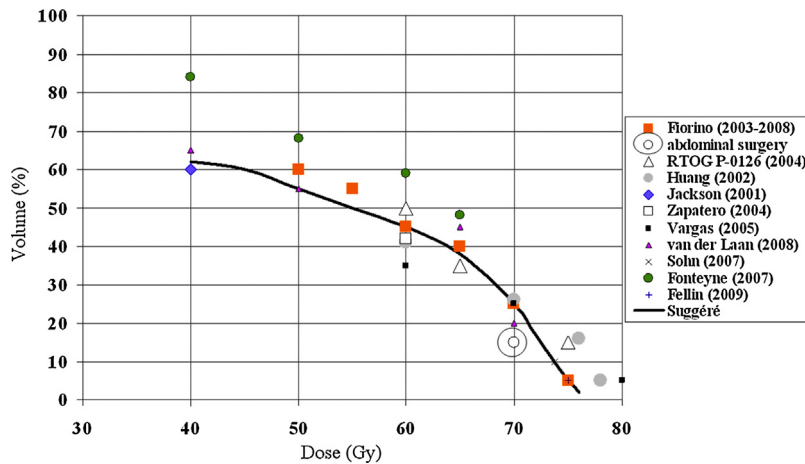


Fig. 4. Radiothérapie externe des cancers prostatiques : contraintes rectales des différents référentiels figurées par des points sur un même histogramme dose–volume. Ces valeurs sont corrélées avec le risque de saignement tardif (risque de grade $\geq 2 < 10\%$ en cas d'irradiation prostatique variant de 7 à 80 Gy). À l'exception du Groupe d'étude des tumeurs urogénitales (Gétug), les contraintes s'entendent sur un rectum in toto.

Tableau 3

Radiothérapie externe des cancers prostatiques : contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel.

Volume cible prévisionnel
$V_{95} > 95\%$
Dose minimale $> 90\%$ dose prescrite (en cas de haute dose ≥ 78 Gy)

V_{95} : volume recevant 95 % de la dose prescrite.

toxicité vésicale rendant les recommandations de dose un peu plus imprécises pour la vessie.

En cas de conflit entre couverture du volume cible et dose dans les organes à risque dans ce schéma de haute dose (80 Gy), il est préférable de privilégier le respect de dose dans les organes à risque (surtout le rectum). Le **Tableau 4** présente les contraintes de dose dans les organes à risque en cas de haute dose délivrée dans la prostate (80 Gy).

La distribution de dose est évaluée qualitativement dans différents plans. Il faut être vigilant sur la bonne couverture de l'apex prostatique bien visualisée sur les plans sagittaux.

1.6.2. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle sans modulation d'intensité

Cette technique est déconseillée pour des doses de 76 Gy ou plus dans la prostate. Pour des doses inférieures, elle est acceptable si la modulation d'intensité n'est pas possible.

Les faisceaux sont définis et positionnés en simulation virtuelle (*beam eye view*) pour cibler le volume cible prévisionnel avec délimitation automatique des zones à protéger par les lames du collimateur multilames. Une image numérique de chaque faisceau simulé peut être obtenue (*digitally reconstructed radiographs [DRR]*).

En cas d'irradiation prostatique et des vésicules séminales, la définition des faisceaux peut être la suivante :

Tableau 4

Radiothérapie externe des cancers prostatiques : contraintes de dose dans les organes à risque définies dans les protocoles du Groupe d'étude des tumeurs urogénitales (Gétug 18 et P05).

Rectum	Vessie	Têtes fémorales
Dose maximale ≤ 76 Gy	Dose maximale ≤ 80 Gy	
$V_{60 \text{ Gy}} < 50\%$	$V_{60 \text{ Gy}} < 50\%$	$V_{55 \text{ Gy}} < 5\%$
$V_{72 \text{ Gy}} < 25\%$		

Dose prostatique de 80 Gy ; $V_x \text{ Gy}$: volume recevant x Gy.

- quatre grands faisceaux pour le PTV1 : antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche ;
- six faisceaux réduits pour le PTV2 : latéral droit, latéral gauche et quatre obliques (45° – 225° – 315° – 135°).

La pondération des faisceaux est adaptée à la morphologie du patient. Les quatre faisceaux sont délivrés le même jour. Le traitement par les six faisceaux réduits est effectué à la suite des quatre grands faisceaux, sans interruption du traitement. Les six sont délivrés le même jour. Les contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel et les organes à risque sont identiques à celles décrites pour la RCMI.

Les balistiques à trois ou quatre faisceaux obliques pour la deuxième partie sont déconseillées.

1.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur peut être réalisé selon différentes modalités d'imagerie et avec différents objectifs (cf. Chapitre 4 [29]) :

- contrôle du positionnement du patient basé sur les structures osseuses : par deux clichés orthogonaux d'imagerie portale ou de basse énergie (kV) embarquée en corrigeant l'erreur de positionnement du patient (technique déconseillée si radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, acceptable si radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle non modulée) ;
- contrôle de la position du volume cible prostatique (guidage par l'image) :
 - directement à l'aide de la tomographie conique de basse (kV) ou haute (MV) énergie,
 - par échographie transabdominale (moins utilisée),
 - indirectement à l'aide de marqueurs intraprostatiques visualisés par deux clichés orthogonaux (de basse ou haute énergie).

Un guidage par l'image prostatique (par tomographie conique, grains, échographie) journalière est recommandé, particulièrement en cas de haute dose dans la prostate (au moins 76 Gy) et d'hypofractionnement. La visualisation prostatique sous l'accélérateur est en effet particulièrement cruciale du fait d'un mouvement prostatique intrapelvien potentiellement important dans un axe antéropostérieur entre les différentes séances, exposant le patient à la fois à un risque de « sous-dosage » tumoral (et

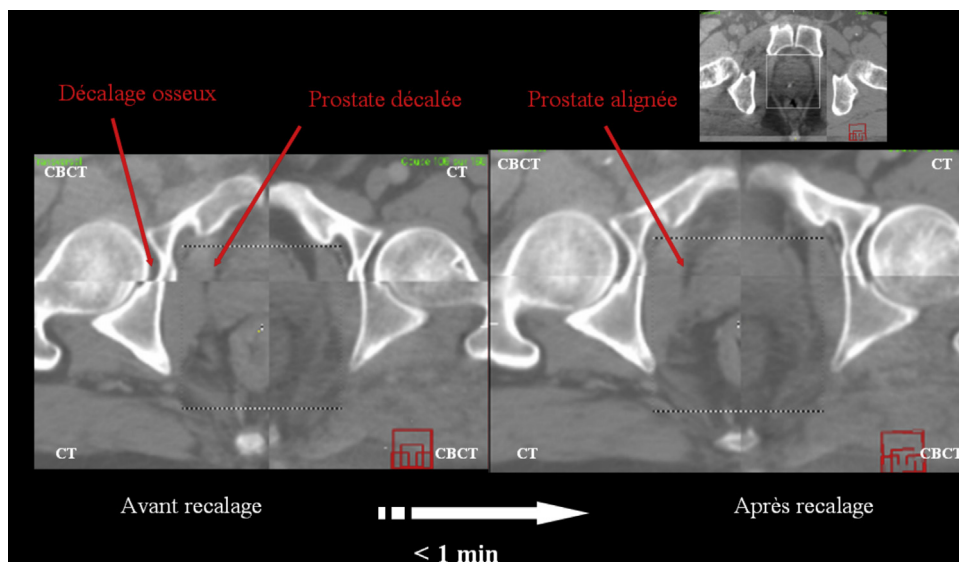


Fig. 5. Radiothérapie externe des cancers prostatiques : recalage prostatique à partir de la scanographie de planification et de la tomographie conique. Il existe plusieurs modalités de recalage prostatique. Dans un premier scénario de recalage automatique, une « boîte » est définie autour de la prostate (excluant l'os) pour établir le « volume » de recalage entre les deux modalités d'imagerie (scanographie de planification et tomographie conique). Le recalage est réalisé en quelques secondes. Dans un autre scénario, le premier temps est d'effectuer un recalage osseux automatique en excluant les têtes fémorales. Si un décalage important est nécessaire, il faut repositionner le patient. Le deuxième temps est d'effectuer un recalage manuel de la prostate selon les deux modalités, basé en particulier sur les interfaces rectum–prostate et vessie–prostate. Si le rectum est très distendu au moment de la séance, la prostate ne peut être recalée (mouvement de bascule), on peut alors demander au patient de vider son ampoule rectale et refaire la procédure.

donc d'augmentation du risque de récurrence) et de surdosage dans les organes à risque (et donc de toxicité). Le déplacement prostatique par rapport à la planification est corrigé en déplaçant le patient d'une amplitude adéquate (Fig. 5). Le guidage par l'image semble diminuer la toxicité aiguë et tardive, à la fois urinaire et digestive, et peut être également le risque de récurrence biochimique [20–23].

Les repères fiduciels ont les avantages suivants par rapport à la tomographie conique : plus grande précision et rapidité du recalage, simplicité de réalisation par des manipulateurs d'électroradiologie et moindre dose d'irradiation délivrée par les deux images perpendiculaires. La pose des marqueurs est cependant un geste invasif avec des effets secondaires. De plus, la méthode ne permet pas de contrôler la réplétion vésicale ni du rectum. La tomographie conique permet de contrôler, outre la position du volume cible anatomoclinique, la réplétion de la vessie et la position du rectum, délivre une dose supérieure à deux clichés orthogonaux de basse énergie et est de recalage moins aisée. Il nécessite une équipe formée (médecins et manipulateurs), apte à assurer le recalage dans un minimum de temps.

L'utilisation de gel ou de ballonnet biodégradables entre la paroi rectale antérieure et la prostate, pour diminuer la dose rectale, est en cours d'évaluation.

2. Radiothérapie de loge de prostatectomie

2.1. Indications de la radiothérapie

Elle peut être proposée [24,25] :

- en complément de la prostatectomie radicale, soit en situation adjuvante pour des tumeurs à haut risque de récurrence locale (atteinte des tranches de section et/ou pT3), soit du fait d'une concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate postopératoire restant « détectable » ;
- en situation de récurrence biochimique lente après prostatectomie radicale et notamment pour des tumeurs à haut risque de récurrence

locale : atteinte des tranches de section, concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate avant la radiothérapie faible (inférieure à 1 à 2 ng/mL), concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate préopératoire basse (inférieure à 20 ng/mL), score de Gleason bas (inférieur à 8), concentration sérique de PSA postopératoire indétectable, intervalle libre long entre prostatectomie et récurrence biochimique, temps de doublement de la concentration sérique de PSA long (plus de 6 mois). Il importe de délivrer cette irradiation le plus tôt possible une fois la récurrence diagnostiquée ([PSA] > 0,2 ng/mL et ascendant), si possible avec une concentration sérique de PSA avant l'irradiation inférieure à 0,5 ng/mL.

Une hormonothérapie courte (6 mois) pourrait être associée à l'irradiation en situation de rattrapage car elle diminue le risque de récurrence biochimique (essai du Gétug 16).

2.2. Dose totale et fractionnement

Les essais ayant démontré le bénéfice de la radiothérapie postopératoire préconisaient une dose de 60 Gy en 30 fractions, mais utilisaient une technique conformationnelle sans modulation d'intensité. Actuellement, il y a un consensus d'experts pour proposer une dose totale un peu plus élevée de 66 Gy (2 Gy par séance) dans la loge de prostatectomie. En cas de maladie macroscopique (visible à l'IRM ou palpable) ou de biopsies positives de la région anastomotique, la dose peut être augmentée à 70 ou 74 Gy dans la maladie macroscopique. Les schémas hypofractionnés ne sont pas considérés comme des standards thérapeutiques et sont déconseillés hors essai thérapeutique. Les aires ganglionnaires pelviennes peuvent être traitées à une dose de 46 à 50 Gy, en fonction des données histologiques (curage ganglionnaire non réalisé ou considéré comme insuffisant) avec un risque d'atteinte ganglionnaire initial supérieur ou égal à 15 % d'après les facteurs pronostiques.

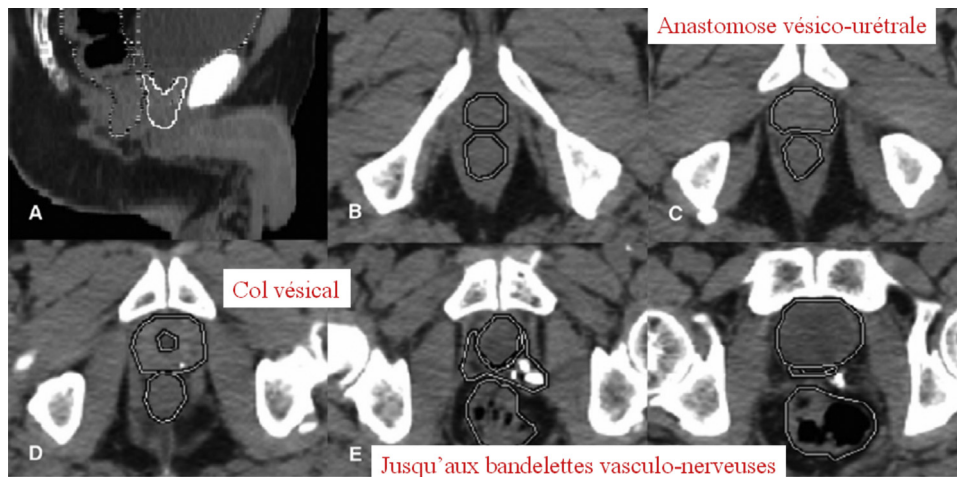


Fig. 6. Radiothérapie externe des cancers prostatiques : délimitation de la loge de prostatectomie en cas de pT3a (atteinte extracapsulaire) (recommandations de l'EORTC de 2007 [26]).

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie, description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

Outre la réalisation d'une scintigraphie osseuse si la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate dépasse 1 ng/mL, il est recommandé de visualiser l'imagerie préopératoire pelvienne (scanographie ou IRM). La tomographie par émission de positons à la choline ou l'IRM multiparamétrique peuvent se discuter en cas de récurrence biochimique après prostatectomie radicale si la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate dépasse 1 ng/mL, à la fois pour confirmer l'indication d'irradiation du fait de l'absence de foyers métastatique extrapelvien ou pour mieux cibler la récurrence pelvienne.

La position de traitement et le protocole d'acquisition de la scanographie sont superposables à la situation de prostate en place.

2.4. Délimitation des volumes d'intérêt

2.4.1. Définition des volumes cibles

Le volume cible comprend la loge de prostatectomie et éventuellement les ganglions pelviens. La définition du volume cible anatomo-clinique a fait l'objet de recommandations (EORTC, RTOG, Canada, Australie) [11,26,27]. Les volumes définis selon les recommandations de l'EORTC sont présentés en cas de stade pT3a

(extension extracapsulaire) ou de stade pT3b (atteinte des vésicules séminales) dans les Fig. 6 et 7. Ce volume cible doit absolument inclure l'anastomose urétrovésicale ainsi que tout l'espace cellulo-graisseux situé entre l'aponévrose de Denonvilliers et l'os pubien. En haut, il remonte le long du rectum, derrière la vessie abaissée, particulièrement en cas d'atteinte des vésicules séminales sur la pièce opératoire. En bas, il descend jusqu'au sphincter urogénital. Les clips chirurgicaux ne sont pas de bons guides pour l'établissement de ce volume cible.

Le volume cible prévisionnel autour du volume cible anatomo-clinique correspond à une marge additionnelle de 6 à 10 mm.

2.4.2. Définition des organes à risque

Elle n'est pas différente de la situation d'irradiation prostate en place. Le rectum ne doit pas recevoir plus de 50 Gy dans 50 % du volume délimité jusqu'à la jonction rectosigmoïdienne. Il est conseillé une irradiation « vessie non vide » et « rectum vide ».

2.5. Techniques d'irradiation

La technique balistique recommandée est la RCMi (par faisceaux fixes ou arc), surtout en cas d'irradiation des aires ganglionnaires associée à la loge de prostatectomie. À défaut, en cas d'irradiation de la loge exclusive, une radiothérapie conformationnelle avec au moins quatre faisceaux coplanaires peut être effectuée. La RCMi, par

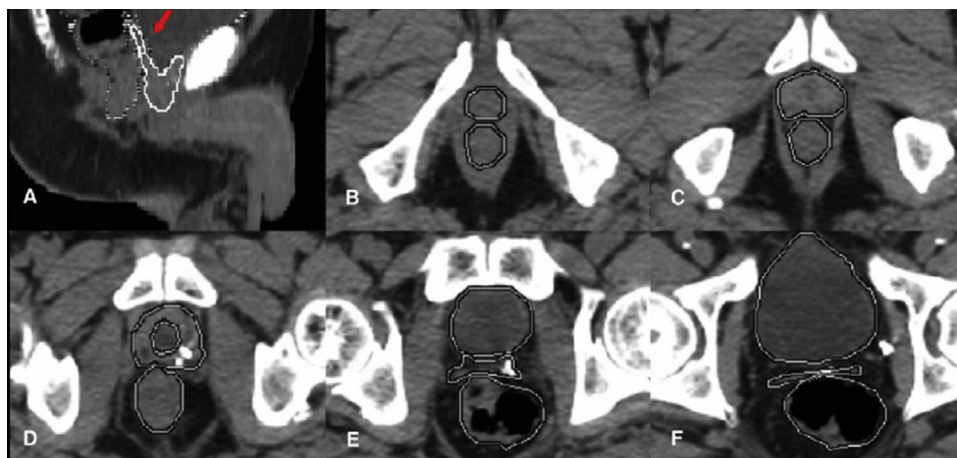


Fig. 7. Radiothérapie externe des cancers prostatiques : délimitation de la loge de prostatectomie en cas de tumeur de stade pT3b (atteinte des vésicules séminales) (recommandations de l'EORTC de 2007 [26]).

Tableau 5
Synthèse des recommandations techniques pour la radiothérapie prostatique.

Groupe pronostique	Hormonothérapie	Volume cible/dose totale/fractions	Techniques recommandées	Techniques acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
Faible risque	Non	Prostate : 74 Gy/37 fractions (jusqu'à 80 Gy/40 fractions ^a)	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidien Curiethérapie (iode 125)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans/avec guidage par l'image quotidien si la dose totale est de 74 Gy Hypofractionnement modéré dans la prostate seulement (2,5 à 4 Gy/fraction) ^d	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans guidage par l'image Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec balistique à trois ou quatre faisceaux obliques Doses inférieures à 70 Gy	Radiothérapie stéréotaxique avec hypofractionnement extrême (6 à 10 Gy/fraction) radiothérapie focale
Risque intermédiaire	Courte (4 à 6 mois) : en l'absence d'escalade de dose ou pour les tumeurs de risque intermédiaire défavorable	Prostate : 78 à 80 Gy/39 à 40 fractions ^b Vésicules séminales : 46 à 50 Gy/23 à 25 fractions (schéma séquentiel), dose plus élevée en cas de <i>boost</i> intégré ± ganglions pelviens ^c : 46 à 50 Gy/23 à 25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de <i>boost</i> intégré	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (78 à 80 Gy) avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidienne Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec guidage par l'image quotidien (46 Gy), puis <i>boost</i> prostatique par curiethérapie (iode 125 ou haut débit de dose) Curiethérapie (iode 125) si seulement un seul critère de risque intermédiaire	Techniques radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec <i>boost</i> intégré + guidage par l'image quotidien Hypofractionnement modéré dans la prostate seulement (2,5 à 4 Gy/fraction) ^d	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans guidage par l'image quotidienne Doses inférieures à 78 Gy Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	Escalade de dose focalisée (lésion dominante)
Risque élevé	2 à 3 ans	Prostate : 74 à 80 Gy/37 à 40 fractions Vésicules séminales : 46 à 50 Gy/23 à 25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de <i>boost</i> intégré ± ganglions pelviens ^c : 46 à 50 Gy/23 à 25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de <i>boost</i> intégré	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (78 à 80 Gy) (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image (recalage cible prostatique) quotidienne Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec guidage par l'image (46 Gy), puis <i>boost</i> prostatique par curiethérapie (iode 125 ou haut débit de dose)	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans guidage par l'image quotidienne Techniques radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec <i>boost</i> intégré + guidage par l'image quotidien Hypofractionnement modéré dans la prostate seulement (2,5 à 4 Gy/fraction) ^d	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans guidage par l'image Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et balistiques à trois ou quatre faisceaux obliques Doses inférieures à 70 Gy Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en cas d'irradiation ganglionnaire associée	Escalade de dose focalisée (lésion dominante)
Loge prostatique (post-prostatectomie)	Courte (6 mois) en situation de récurrence biochimique après prostatectomie	Loge prostatique : 66 Gy/33 fraction (70 à 74 Gy focalisé en cas de maladie macroscopique) ± ganglions pelviens ^c : 46 à 50 Gy/23 à 25 fractions (schéma séquentiel) ou dose plus élevée en cas de <i>boost</i> intégré	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ^e (faisceaux fixes ou arcthérapie) avec guidage par l'image quotidien (loge) ou recalage osseux	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans guidage par l'image quotidien	Doses inférieures à 66 Gy Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en cas d'irradiation ganglionnaire associée	

^a La haute dose est possible pour les tumeurs de pronostic favorable mais n'est pas recommandée.

^b Dose élevée en l'absence d'hormonothérapie.

^c L'irradiation (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) des aires ganglionnaires pelviennes peut être proposée pour les tumeurs à risque intermédiaire agressives et encore plus clairement pour les tumeurs de haut risque (elle est déconseillée pour les tumeurs de faible risque).

^d L'hypofractionnement modéré prostatique n'est pas encore totalement un standard thérapeutique, mais pourrait le devenir très prochainement.

^e La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est recommandée en cas d'irradiation ganglionnaire associée.

rapport à une radiothérapie conformationnelle standard, diminue le volume d'organes à risque irradiée et également l'incidence et la gravité de la toxicité urinaire et digestive (sur la base cependant de publications moins nombreuses qu'en situation de prostate « en place »). Tous les faisceaux sont délivrés tous les jours de traitement. L'angulation et le nombre de faisceaux sont similaires à la situation de la prostate « en place ».

L'homogénéité de dose dans le volume cible doit respecter les recommandations des rapports de l'ICRU 50 et 62 (–5, +7 %).

2.6. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement

En pratique quotidienne, plusieurs modalités du guidage par l'image après prostatectomie peuvent être effectuées comprenant un recalage soit sur l'os pelvien, soit sur les clips chirurgicaux, soit sur l'ensemble de la loge (tomographie conique). En cas de recalage osseux et de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, des images de basse énergie antérieures et latérales sont effectuées le premier jour pour s'assurer du bon repositionnement osseux, ainsi que des images de basse énergie de tous les faisceaux comparées aux images numériquement reconstruites. Un contrôle hebdomadaire est ensuite réalisé. En cas de RCMI (technique recommandée), le guidage par l'image est fait avant chaque séance.

Le recalage de loge de prostatectomie (volume cible anatomoclinique) par tomographie conique est plus complexe que lorsque la prostate est « en place ». Il peut être effectué sur la paroi rectale antérieure et la région trigonale. La tomographie conique permet d'analyser les variations de volume vésical et rectal et de prendre les mesures appropriées.

Le bénéfice clinique du guidage par l'image (recalage de la loge) est moins étayé en situation postopératoire que de prostate « en place ».

Le **Tableau 5** présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie externe des cancers prostatiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient A. Bossi, G. Créhange, B. Dubray, JL Lagrange, V. Beckendorf, S. Supiot et P. Sargos pour leur relecture.

Références

- [1] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
- [2] Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64:895–902.
- [3] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103–6.
- [4] Hennequin C, Rivera S, Quero L, Latorzeff I. Cancer de prostate : doses et volumes cibles. *Cancer Radiother* 2010;14:474–8.
- [5] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366–73.
- [6] Roach 3rd M, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, et al. Whole-pelvis, "mini-pelvis", or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:647–53.
- [7] Chapet O, Enachescu C, Lorchel F. Radiothérapie pelvienne des cancers de la prostate : quelle place pour quels volumes ? *Cancer Radiother* 2013;17:562–5.
- [8] Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:897–906.
- [9] Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé É, Cosset JM, Bognoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056–63.
- [10] Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353–62.
- [11] Khalifa J, Commandeur F, Bachaud JM, de Crevoisier R. Radiothérapie conformationnelle prostatique : quelles marges ? *Cancer Radiother* 2013;17:461–9.
- [12] Harris VA, Staffurth J, Naismith O, Esmail A, Gulliford S, Khoo V, et al. Consensus guidelines and contouring atlas for pelvic node delineation in prostate and pelvic node intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:874–83.
- [13] Sargos P, Guérif S, Latorzeff I, Hennequin C, Pommier P, Lagrange JL, et al. Definition of lymph node areas for radiotherapy of prostate cancer: a critical literature review by the French Genito-Urinary Group and the French Association of Urology (GETUG-AFU). *Cancer Treat Rev* 2015;41:814–20.
- [14] Luo C, Yang CC, Narayan S, Stern RL, Perks J, Goldberg Z, et al. Use of benchmark dose–volume histograms for selection of the optimal technique between three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1253–62.
- [15] Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach 3rd M. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:654–62.
- [16] Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:686–92.
- [17] Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:48–57.
- [18] Quan EM, Li X, Li Y, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL, et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1169–78.
- [19] Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiation Oncol* 2009;93:153–67.
- [20] Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:125–9.
- [21] Kok D, Gill S, Bressel M, Byrne K, Kron T, Fox C, et al. Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy. *Radiation Oncol* 2013;107:140–6.
- [22] Sveistrup J, af Rosenschold PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 2014;9:44.
- [23] Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:737–44.
- [24] Valicenti RK, Thompson Jr I, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:822–8.
- [25] Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO guideline. *J Urol* 2013;190:441–9.
- [26] Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, Bosset M, Miralbell R, Maingon P, et al. Guidelines for target volume definition in postoperative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiat Oncol* 2007;84:121–7.
- [27] Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:361–8.
- [28] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet C. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques en radiothérapie. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032> [ce numéro].
- [29] de Crevoisier R, Chauvet B, Barillot I, Lafond C, Mahé MA, Delpon G. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.034> [ce numéro].



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 30

Curiethérapie des cancers de la prostate



Prostate cancer brachytherapy

P. Pommier^a, S. Guérif^b, D. Peiffert^c, G. Créhange^d, J.-M. Hannoun-Lévi^e,
R. de Crevoisier^{f,*}

^a Département de radiothérapie, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex 8, France

^b Département de radiothérapie, CHU de Poitiers, 350, avenue Jacques-Cœur, 86000 Poitiers, France

^c Département de radiothérapie, institut de cancérologie de Lorraine Alexis-Vautrin, 6, avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^d Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue Professeur-Marion, BP 77980, 21079 Dijon cedex, France

^e Département de radiothérapie oncologie, centre Antoine-Lacassagne, université Nice-Sophia, 33, avenue de Valombrose, 06000 Nice, France

^f Département de radiothérapie, centre régional de lutte contre le cancer Eugène-Marquis, avenue Bataille-Flandres-Dunkerque, 35042 Rennes, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancers de la prostate
Curiethérapie
Recommandations

Keywords:

Prostate cancer
Brachytherapy
Recommendations

RÉSUMÉ

Les techniques de curiethérapie prostatique sont décrites, tant concernant les traitements par Iode 125 que par haut débit de dose. Les points suivants sont présentés : indications de curiethérapie, description des techniques, gestion postopératoire immédiate et évaluation post-thérapeutique et enfin, évaluation 4 à 6 semaines après la curiethérapie prostatique et modalités de suivi à long terme.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Prostate brachytherapy techniques are described, concerning both Iodine 125 high dose rate brachytherapy. The following parts are presented: brachytherapy indications, technical description, immediate postoperative management and post-treatment evaluation, and 4 to 6 weeks as well as long-term follow-up.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

On distingue deux modalités techniques de curiethérapie prostatique, la curiethérapie avec implants permanents de grains d'iode 125 ou curiethérapie de « bas débit de dose » (*low dose rate* [LDR]) et la curiethérapie utilisant un projecteur d'une source d'iridium 192 ou de cobalt 60, de « haut débit de dose » (*high dose rate* [HDR]). Les curiethérapies utilisant le palladium ou un projecteur de « bas débit pulsé » (*pulse dose rate* [PDR]) n'étant pas utilisées en France ne seront pas décrites dans ce document.

La curiethérapie des cancers de la prostate est une modalité thérapeutique validée dans deux situations, avec des résultats similaires à ceux de la radiothérapie externe exclusive et de la

prostatectomie : curiethérapie exclusive de bas débit de dose avec implants permanents d'iode 125 pour les adénocarcinomes prostatiques localisés de faible risque (et les cancers de risque intermédiaire « favorable ») ou bien en association à la radiothérapie externe pour les cancers de risque intermédiaire défavorable et ceux de haut risque.

La curiethérapie de haut débit de dose exclusive est en cours d'évaluation pour des tumeurs de pronostic favorable, de même que la curiethérapie « de rattrapage » après récurrence locale d'une radiothérapie externe ou d'une curiethérapie, ainsi que la curiethérapie comme traitement « focal » de première intention.

2. Indications–contre-indications de la curiethérapie prostatique

Trois critères principaux doivent être évalués pour décider d'une indication de curiethérapie : le groupe pronostique du cancer de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : r.de-crevoisier@rennes.unicancer.fr (R. de Crevoisier).

la prostate, le risque de morbidité et la faisabilité technique de la curiethérapie.

2.1. Indications de curiethérapie prostatique

2.1.1. Curiethérapie prostatique exclusive

La curiethérapie exclusive par implants permanents d'iode 125 est indiquée pour les cancers de pronostic favorable (T1c–T2a) et concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate [PSA] < 10 ng/mL et score de Gleason inférieur à 6) et pour les cancers ayant un seul facteur de risque intermédiaire : concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate entre 10 et 15 ng/mL ou score de Gleason égal à 7 (3+4 seulement, les tumeurs de score de Gleason égal à 7 (4+3) étant exclues) [1,2]. Ces indications incluent les tumeurs de stade T2a et T2b au toucher rectal (un seul lobe induré avec respectivement moins et plus de la moitié d'un lobe induré). Les données des biopsies (pourcentage envahi et nombre de biopsies positives) et de l'imagerie (atteinte capsulaire sur l'IRM) sont aussi prises en compte.

La curiethérapie exclusive de haut débit de dose ne peut encore être considérée comme un standard thérapeutique du fait du faible nombre d'études et du faible recul de ces études [3–5].

2.1.2. Association de radiothérapie externe et de curiethérapie prostatique

Les indications de la curiethérapie de haut débit de dose sont plus larges que celles de la curiethérapie de bas débit de dose en association à la radiothérapie externe pour des tumeurs de risque intermédiaire ou de haut risque, étant donné que la curiethérapie de haut débit de dose permet de traiter un cancer avec extension extracapsulaire ou à la partie proximale des vésicules séminales. L'utilisation de la curiethérapie de haut débit de dose en complément de la radiothérapie externe est validée pour les tumeurs de risque intermédiaire et celles de haut risque [6–8]. La curiethérapie de haut débit de dose a été initialement utilisée dans cette situation avec deux ou trois séances (en une ou plusieurs implantations). La possibilité d'effectuer une séance unique de curiethérapie de haut débit de dose (c'est-à-dire 15 Gy en association à une radiothérapie externe de 45 Gy) a été aussi ensuite validée [9]. Trois études randomisées ont comparé une escalade de dose par curiethérapie et une radiothérapie externe exclusive [10,11]. Dans une étude ancienne, la probabilité de survie sans événement clinique était meilleure en cas de curiethérapie de bas débit de dose 35 Gy en 48 heures complétant une radiothérapie externe de 40 Gy en 20 fractions que de radiothérapie externe sans escalade de dose de 66 Gy en 33 fractions pour des cancers de risque intermédiaire ou de haut risque (60 %), avec un recul médian de 8,2 années [11]. Plus récemment, l'équipe de Hoskin (étude monocentrique) a comparé, pour des cancers de risque intermédiaire et de pronostic défavorable (50 % des patients), une radiothérapie externe exclusive de 55 Gy en 20 fractions et une association de radiothérapie externe de 35,75 Gy en 13 fractions, et de curiethérapie de haut débit de dose de deux séances de 8,5 Gy, 76 % des patients ayant reçu une hormonothérapie [10]. Un gain significatif en termes de survie sans récurrence a été observé en faveur de l'association (durée médiane de survie sans récurrence de 116 mois contre 74 mois). Il n'y avait pas de différence en termes de toxicité et de qualité de vie entre les deux bras [10,12]. Ces deux études ont cependant été critiquées du fait des doses relativement faibles dans le bras de référence de radiothérapie externe. Très récemment, l'étude "ASCENDE - trial" a comparé, pour des cancers de prostate de risque intermédiaire ou de haut risque, une radiothérapie externe exclusive de 78 Gy et une dose de 46 Gy suivie d'une curiethérapie par iode 125 (115 Gy), avec dans tous les cas 12 mois d'hormonothérapie [13]. Cette étude a montré, avec un suivi médian de 78 mois, une amélioration significative de la probabilité de survie sans rechute biochimique à 5 ans (89 %

contre 77 %), au prix d'une augmentation du taux de complications urinaires de grade 3 (8,6 % contre 2,2 %). L'étude non randomisée du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, portant sur un nombre important de patients atteints d'un adénocarcinome de pronostic intermédiaire (870 patients), a comparé une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) sans guidage par l'image de 86,4 Gy et une association de radiothérapie externe de 45–50,4 Gy et de curiethérapie de haut débit de dose de 18 à 22,5 Gy en une application et trois fractions (140 patients) ou de bas débit de dose de 110 Gy (260 patients). Une hormonothérapie était associée pour respectivement 49 % et 30 % des patients. Avec un suivi médian de 5,3 ans, l'association était supérieure en termes de probabilité de survie sans récurrence biochimique (18,6 % contre 8 % à 7 ans) et surtout de survie sans métastase (2 % contre 4,7 % à 7 ans), au prix cependant d'une toxicité urinaire aiguë plus forte (pas de différence de toxicité tardive) [14]. Enfin, dans une très large cohorte de 20 279 patients analysée rétrospectivement, les patients avaient reçu soit une radiothérapie externe exclusive de 75,6 Gy à 81 Gy (71,3 %), soit de 40 Gy à 50,4 Gy suivie d'une curiethérapie (28,7 %) pour des cancers localisés de risque intermédiaire ou de haut risque [15]. La probabilité de survie globale était meilleure, à la fois en cas de tumeur de risque intermédiaire (risque relatif [RR]=0,73 ; $p < 0,001$) et de tumeur de haut risque (RR=0,76 ; $p < 0,001$).

2.1.3. Curiethérapie prostatique de « rattrapage » après une première irradiation

La curiethérapie de rattrapage est une indication récente en cours d'évaluation par des centres experts. Elle a été évaluée dans plusieurs séries rétrospectives avec des taux de contrôle biochimique variant de 70 à 90 % à 3 ans et de 54 % à 10 ans [16,17]. La curiethérapie délivre des doses de 90 Gy à 144 Gy par une technique de bas débit de dose ou 32 Gy en quatre fractions ou 36 Gy en 6 fractions par technique de haut débit de dose. Le risque principal est la fistule, avec un taux de 0 à 12 % selon les études [16,17]. La plupart des données publiées concernaient des curiethérapies de l'ensemble de la glande prostatique.

2.1.4. Curiethérapie focale prostatique de première intention

La curiethérapie focale en situation de première intention relève actuellement de la recherche clinique.

2.2. Contre-indications de la curiethérapie prostatique

2.2.1. Contre-indications générales

La curiethérapie, comme tous les traitements locaux du cancer prostatique, est indiquée chez des patients pour lesquels le rapport bénéfices/risques attendu est favorable, ce qui exclut les patients ayant une indication de surveillance active (maximum de deux ou trois biopsies positives et une longueur tumorale totale inférieure à 3 mm ou avec moins de 50 % d'infiltration dans chaque biopsie et score de Gleason égal à 3+3 et [PSA] < 10 ng/mL) et/ou atteints de maladies multiples instables menaçant le pronostic vital à court terme (espérance de vie inférieure à 10 ans).

Des maladies associées faisant contre-indiquer la réalisation d'une anesthésie et/ou le maintien prolongé de la position de lithotomie représentent également une contre-indication. Un antécédent de radiothérapie pelvienne n'est pas une contre-indication absolue, mais une étude dosimétrique minutieuse de l'irradiation antérieure et une évaluation précise des troubles fonctionnels résiduels, s'ils existent, sont indispensables. Les patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire, telle que la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn, ne semblent pas avoir de risque accru de morbidité gastro-intestinale après une curiethérapie de la prostate [18]. Le potentiel évolutif de la pathologie digestive doit cependant inciter à la prudence.

2.2.2. Contre-indications liées au volume prostatique

Les contre-indications à la curiethérapie peuvent être liées à un volume de la prostate rendant difficile ou impossible une implantation de bonne qualité du fait de l'interférence de l'arc pubien. La limite supérieure de volume est classiquement de 60 cm³.

2.2.3. Contre-indications liées aux antécédents urinaires et à la fonction urinaire

L'existence de signes obstructifs préimplantatoires est corrélée avec le risque de rétention aiguë d'urines ou de symptômes urinaires obstructifs sévères après curiethérapie par implants prostatiques permanents. Le score le plus souvent utilisé pour l'évaluation est l'International Prostate Symptom Score (IPSS), qui doit être inférieur à 15 [19]. Il peut être complété en cas de doute par une débitmétrie et une évaluation du résidu postmictionnel. Un antécédent de résection transurétrale de la prostate, en cas de résection large et récente (moins de 3 à 6 mois), est associé à un risque accru d'incontinence et constitue également une contre-indication.

3. Description des techniques de curiethérapie prostatique

3.1. Préparation et installation du patient (commune aux deux techniques)

Une préparation rectale doit être réalisée (habituellement un lavement la veille et le jour de l'intervention). Une antibioprophylaxie est recommandée, limitée habituellement au seul jour de l'intervention. Une contention veineuse peut être proposée pour limiter le risque de phlébite. L'installation du patient est faite en position de lithotomie, plus ou moins marquée selon le volume de la prostate et le risque attendu d'interférence avec l'arc pubien. Un sondage vésical est réalisé permettant de bien visualiser l'urètre par échographie. En cas de curiethérapie de haut débit de dose, si la vessie est transfixiée, un lavage vésical par sonde double courant peut être nécessaire pendant 24 à 48 heures pour contrôler le saignement. Dans tous les cas, la procédure est réalisée sous contrôle échographique endorectal, avec un système échographique fixé soit sur la table, soit au sol. Des « aiguilles harpons » peuvent être utilisées pour limiter la mobilité de la prostate.

3.2. Curieithérapie prostatique par implants permanents d'iode 125 (bas débit de dose)

Les différentes techniques de curiethérapie par implants permanents d'iode 125 ont été décrites récemment en détail par Cosset et al. [20].

3.2.1. Dosimétrie en temps réel

Le préplanning, ou dosimétrie prévisionnelle réalisée en amont de l'intervention, qui pouvait présenter des avantages pour limiter la durée d'intervention sous anesthésie, a été peu à peu abandonné au profit de la dosimétrie dite « en temps réel », réalisée en cours d'intervention. Cette approche permet de mieux prendre en compte le positionnement réel des aiguilles, voire des grains, lors de l'implantation et conduit, de ce fait, à améliorer la précision de la curiethérapie.

3.2.2. Délimitation des volumes cibles et organes à risque en cas de curiethérapie de bas débit de dose prostatique

3.2.2.1. *Volumes cibles.* La définition des volumes cibles a fait l'objet de recommandations du groupe « Prostate » du Groupe européen de curiethérapie–European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Gec–ESTRO) [21]. En dehors des situations de recherche clinique, le volume tumoral macroscopique (*gross tumour volume*

[GTV]) n'est pas considéré, mais le Gec–ESTRO recommande de le délimiter chaque fois que possible. Une fusion des images échographiques et de l'IRM, de réalisation complexe, peut être utile pour définir au mieux le volume tumoral macroscopique. Le volume cible anatomoclinique (*clinical target volume* [CTV]) correspond à la prostate seule avec une éventuelle expansion de 3 mm dans toutes les directions, expansion pouvant être réduite (jusqu'à 0 mm) en arrière vers le rectum (qui doit être exclu du volume cible anatomoclinique) et en haut vers le col vésical. Le volume cible prévisionnel (*planned target volume* [PTV]) correspond au volume cible anatomoclinique.

3.2.2.2. *Organes à risque de toxicité.* L'urètre et le rectum doivent être obligatoirement délimités. Pour l'urètre, certaines équipes utilisent un diamètre fixe (de 5 à 7 mm) centré sur la sonde urinaire, d'autres délimitent l'urètre visualisé en échographie. Il est recommandé de limiter la délimitation de l'urètre et du rectum à 5 mm en amont et en aval du volume prostatique. La vessie, le bulbe pénién et les bandelettes neurovasculaires ne font pas l'objet de recommandations de contraintes de dose et ne sont pas délimités en routine.

3.2.3. Différents types de grains d'iode 125 : grains liés, grains libres et techniques « mixtes »

Les premières applications ont été réalisées à l'aide de grains « liés » (intégrés à intervalles réguliers dans un fil résorbable), puis avec des grains « libres » (isolés), mis en place individuellement à l'aide d'un applicateur spécifique (l'applicateur Mick). Plus récemment, des techniques « mixtes » se sont développées, permettant d'implanter des « trains » de source avec des « espaceurs » intermédiaires mis en place de façon extemporanée, dans l'objectif de limiter le déplacement des grains « libres » tout en conservant la liberté de choisir l'espacement entre les grains. L'implantation proprement dite des grains est faite « manuellement », à l'exception d'une technique utilisant un projecteur de source.

3.2.4. Procédures d'implantation des grains d'iode 125

Une fois les délimitations réalisées, un « préplanning » peut être réalisé, soit manuellement, soit par dosimétrie inverse en prépositionnant les aiguilles périphériques et centrales. Certaines équipes réalisent une implantation « en deux temps » avec d'abord l'implantation des aiguilles et des grains périphériques, suivie d'une deuxième planimétrie pour la mise en place des aiguilles et des grains « centraux » pour mieux traiter la base et l'apex. L'imagerie échographique dans l'axe sagittal permet une visualisation de l'ensemble du trajet de l'aiguille et un meilleur repérage de l'apex.

3.2.5. Dosimétrie de la curiethérapie par iode 125

Les recommandations de l'ESTRO, de l'European Association of Urology (EAU) et de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) doivent être respectées [19]. La dose prescrite dans le volume cible anatomoclinique est de 144 Gy. La dosimétrie est d'abord effectuée lors de l'implantation.

3.2.5.1. *Prescription.* Le volume tumoral macroscopique (s'il est défini) doit être couvert par l'isodose 150 % (de la dose prescrite), le pourcentage du volume cible anatomoclinique recevant 100 % de la dose prescrite ($V_{100\%}$) doit être au moins de 95 %, la dose reçue par 90 % de volume du volume cible anatomoclinique ($D_{90\%}$) doit être supérieure à la dose de prescription (144 Gy), le pourcentage du volume cible anatomoclinique recevant 150 % de la dose prescrite ($V_{150\%}$) ne doit pas dépasser 50 %.

3.2.5.2. *Organes à risque de toxicité.* Ils sont les suivants :

- rectum : le volume de rectum recevant la dose de prescription (144 Gy) ne doit pas dépasser 2 cm³ ; moins de 0,1 cm³ du rectum doit recevoir plus de 200 Gy ;
- urètre : la dose reçue par 10 % de l'urètre (D_{10%}) doit être inférieure à 150 % de la dose de prescription ; la dose reçue par 30 % de l'urètre (D_{30%}) doit être inférieure à 130 % de la dose de prescription ;
- bulbe pénien et bandelettes neurovasculaires : aucune contrainte de dose n'est proposée en routine.

La dosimétrie post-implant est effectuée 4 à 8 semaines après l'implantation à partir d'une scanographie. Elle est actuellement considérée comme la référence pour évaluer la qualité de la curiethérapie par implants permanents d'iode 125. Elle pose cependant de difficiles problèmes de délimitation du fait des artéfacts liés aux grains et à de la fiabilité faible de la scanographie pour définir notamment précisément l'apex. Certains auteurs ont cependant montré la bonne cohérence entre la dosimétrie peropératoire et la dosimétrie postimplantation.

3.3. Curiethérapie prostatique à haut débit de dose

Le projecteur de source stockant une source d'iridium ou de cobalt délivre une irradiation « interne » en dose unique ou fractionnée dans une salle de traitement protégée. La conformation de cette irradiation de la prostate et les organes à risque est définie par une optimisation du temps d'arrêt (2,5 à 5 mm) dans chaque position d'arrêt de la source.

3.3.1. Avantages de la curiethérapie de haut débit de dose prostatique

La curiethérapie de haut débit de dose ne nécessite pas de gestion de sources individuelles par patient (commande, transport, stockage), ni de mesures de radioprotection particulières après le retour du patient à son domicile. Cette curiethérapie s'affranchit des imprécisions dosimétriques liées à la migration des implants permanents et au changement des rapports anatomiques de la prostate et des organes à risque au moment du chargement et durant la période de résorption des remaniements inflammatoires et hémorragiques après l'implantation. L'irradiation temporaire évite, par ailleurs, les migrations de sources peu fréquentes extraprostatiques pulmonaires, urinaires ou lors de rapport sexuel rencontrées avec la curiethérapie de bas débit de dose. En outre, la curiethérapie de haut débit de dose, du fait de l'optimisation de la distribution de la dose qu'elle permet (variation du temps d'arrêt de la source), conduit à des respects stricts des contraintes de dose urétrales et rectales.

3.3.2. Contraintes et spécificité technique de la curiethérapie de haut débit de dose prostatique

Le débit de dose important (de l'ordre de 1,6 à 5,0 Gy/min) nécessite un contrôle de qualité rigoureux, du conditionnement initial de la source à la délivrance de la dose au patient. L'International Commission on Radiological Protection (ICRP) recommande la pratique de l'activité de haut débit de dose dans une unité dédiée (bloc plombé), en limitant au maximum le déplacement du patient entre la pose des aiguilles vectrices et la délivrance de la dose [22]. La curiethérapie de haut débit de dose sous échographie en temps réel permet : un placement optimal de la sonde endorectale selon les rapports anatomiques de la prostate/arche pubien, une optimisation thérapeutique intégrant les modifications du volume cible et des organes à risque

avec une visualisation précise des aiguilles vectrices transpérinéales. Si le traitement est appliqué dans un lieu distinct de celui de l'anesthésie, il faut contrôler le déplacement des aiguilles au sein du volume cible prostatique et par rapport aux organes à risque, entre le moment de la mise en place échoguidée des aiguilles vectrices et celui de la réalisation de la dosimétrie à partir d'une image scanographique tout en respectant un délai n'excédant pas 1 heure entre l'acquisition des données anatomiques (scanographie) et le traitement. Les aiguilles périphériques sont placées en situation intracapsulaire, voire en extracapsulaire pour les lésions de stades T3a et T3b, à une distance minimale de 5 mm du rectum. Les aiguilles centrales permettent de couvrir la base et l'apex de la prostate.

3.3.3. Données dosimétriques en cas de curiethérapie de haut débit de dose prostatique

Contrairement à la curiethérapie de bas débit de dose, il n'existe pas de standardisation de la dose totale, du nombre d'implantations et du nombre de fractions par type d'indication. Les équipes tendent cependant à prescrire la dose dans 90 à 95 % du volume cible anatomoclinique, avec une dose urétrale maximale (D_{0,1} cm³) < 120 % de la dose prescrite (correspondant à 120 Gy *equivalent dose in 2 Gy fractions* [EQD2], comme dose équivalente 2 Gy) et une dose rectale maximale inférieure à 75 % de la dose prescrite (75 Gy EQD2) [7].

Le rapport standardisé dosimétrique de curiethérapie de haut débit de dose doit finalement comprendre : le type de curiethérapie (en temps réel sous échographie, différée sous scanographie), le nombre d'implantations, le nombre de fractions et la dose par fraction, le nombre d'aiguilles, le débit de kerma, les temps irradiation pour chaque position d'arrêt par aiguille, pour le volume cible anatomoclinique : la D_{90%}, les V_{100%}, V_{150%} et V_{200%} (volume recevant 200% de la dose prescrite), pour la paroi antérieure du rectum : D_{0,1} cm³ et D₂ cm³ et pour la paroi de l'urètre : D_{0,1} cm³, D_{10%} et D_{30%} [7] (Fig. 1).

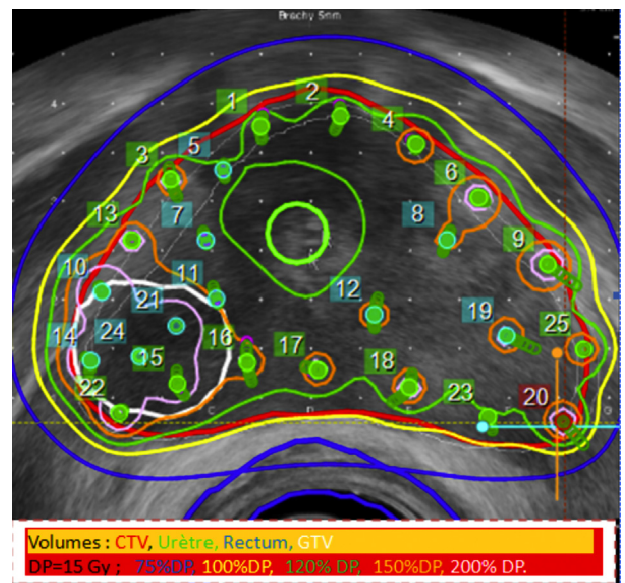


Fig. 1. Illustration d'une implantation et d'une distribution de dose en cas de curiethérapie prostatique de haut débit de dose en temps réel. Les délimitations suivantes ont été effectuées : le volume cible anatomoclinique (en rouge), l'urètre (vert), le rectum (bleu) et le volume tumoral macroscopique de complément d'irradiation défini par IRM dans la zone périphérique postérieure droite (blanc). Un total de 23 aiguilles a été implanté. La dose prescrite sur l'isodose 100 % (jaune) est de 15 Gy, faisant suite à une irradiation externe à une dose totale de 46 Gy.

4. Gestion postopératoire immédiate et évaluation post-thérapeutique

4.1. Ablation de la sonde urinaire et toxicité urinaire immédiate

La sonde urinaire est habituellement laissée en place jusqu'au lendemain de la curiethérapie. Une hydratation par voie veineuse et dès que possible orale est poursuivie pour vérifier la reprise de mictions normales avant le départ du patient du service. En cas de rétention urinaire (moins de 5 % des implantations par iode), une sonde à demeure urinaire et remise en place habituellement pour plusieurs jours afin d'attendre la résolution de l'inflammation ou des hématomes liés à l'implantation des aiguilles. En cas d'hématurie importante, persistante malgré l'hydratation, il peut être proposé de réaliser des lavages avec une sonde urinaire à double courant, sous couvert d'une hospitalisation.

4.2. Mesures de radioprotection en cas de curiethérapie par grains d'iode

Des consignes de radioprotectons sont données au patient avant son départ (informations délivrées oralement et par écrit).

4.2.1. Filtrage des urines pendant quelques jours (1 à 2 semaines)

La mesure la plus simple est de demander au patient d'uriner à travers un filtre. La procédure de récupération des grains dans un récipient de plomb doit être décrite dans le document fourni.

4.2.2. Préservatifs

L'utilisation d'un préservatif lors des cinq premiers rapports sexuels est recommandée.

4.2.3. Entourage-enfants

Du fait de la très faible énergie des grains radioactifs utilisés, les mesures pour l'entourage ne concernent que les enfants et les femmes enceintes et sont transitoires (les deux premiers mois). En pratique, il est demandé au patient de ne pas garder un enfant sur les genoux plus de 2 heures par jour pendant cette période.

4.2.4. Déclenchement d'alarmes

Le patient est prévenu du risque de faire sonner des détecteurs de radioactivité lors des premières semaines postopératoires. Cela se vérifie dans le domaine de l'industrie nucléaire et peut potentiellement arriver lors de contrôles dans certains aéroports. Dans ces situations, un certificat médical doit être remis au patient expliquant le traitement réalisé.

Enfin, le patient et sa famille doivent également être prévenus qu'une incinération n'est pas autorisée dans les 3 années suivant l'implantation des grains d'iode 125.

4.2.5. Radiographie pulmonaire

Des migrations pulmonaires de grains radioactifs ont été décrites, très dépendantes de la technique réalisée. Il est donc de règle de réaliser une radiographie pulmonaire faite plusieurs jours après l'intervention. À ce jour, aucune complication de ces migrations n'a été décrite.

4.2.6. Chirurgie-résection prostatique ultérieure

En cas de geste prostatique (prostatectomie, résection) dans les 3 ans suivant la curiethérapie, l'urologue et l'anatomopathologiste doivent être prévenus qu'ils doivent contacter l'oncologue radiothérapeute ayant pratiqué la curiethérapie pour récupérer les grains.

4.3. Toxicité aiguë de la curiethérapie prostatique (2 mois qui suivent la curiethérapie)

Le patient doit être averti de la survenue de ces effets secondaires et sur la conduite à tenir.

4.3.1. Toxicité urinaire

En dehors des rares cas de toxicité immédiate urinaire (rétention aiguë d'urine, infection urinaire postopératoire), la toxicité urinaire aiguë est retardée. Elle débute 1 à 2 semaines après l'intervention et est maximale en moyenne 6 semaines après la curiethérapie. Elle comporte des symptômes d'urétrite, similaire à ceux décrits avec la radiothérapie externe : pollakiurie, dysurie, brûlures mictionnelles et impériosités mictionnelles. L'intensité de ces symptômes est variable d'un patient à un autre et est corrélée avec les données dosimétriques. L'utilisation à titre préventif d'un traitement alpha-bloquant et d'un anti-inflammatoire permet de limiter ces effets secondaires.

Deux effets secondaires potentiellement sévères doivent être recherchés :

- l'infection urinaire : par la réalisation systématique d'un examen cytbactériologique des urines dans les jours suivant la curiethérapie en cas de symptomatologie urinaire marquée et en cas de fièvre. Le patient doit surveiller sa température à la sortie de son hospitalisation et être prévenu qu'il doit recevoir en urgence une antibiothérapie en cas de symptômes urinaires associés à une fièvre (prostatite postopératoire) ;
- la rétention ou subrétention d'urine : il faut tout particulièrement se méfier des subrétentions avec mictions dites « par regorgement ».

En cas de symptomatologie urinaire sévère et/ou de douleurs pelviennes et/ou de fièvre, une consultation médicale est indispensable, complétée en cas de doute par une échographie. En cas de rétention d'urine, la mise en place d'une sonde à demeure (voire d'un cystocath dans certaines situations, notamment en cas de sondage prolongé) est nécessaire, mais il ne doit en aucun cas être réalisé de résection urétrale, ni d'incision du col vésical intempestive.

4.3.2. Autres toxicité aiguë

Les autres types de toxicité sont rares : sur le plan digestif, il peut exister une symptomatologie anorectale liée à une irritation mécanique de la muqueuse par la sonde échographique. De façon exceptionnelle des ulcérations liées à la réalisation du lavement ont été décrites. Des hématospermies initiales et transitoires sont fréquentes. Enfin, il existe un risque thromboembolique faible et un exceptionnel risque de rhabdomyolyse (syndrome des loges) qui doivent être prévenus par l'utilisation systématique de bas de contention veineuse, un contrôle rigoureux de l'absence de compression veineuse lors de l'installation et si nécessaire l'instauration d'une anticoagulation préventive par héparine de bas poids moléculaire.

4.4. Évaluation 4 à 6 semaines après la curiethérapie prostatique et modalités de suivi à long terme

Une évaluation médicale clinique est réalisée de façon systématique 4 à 6 semaines après la curiethérapie, complétée par la réalisation d'une scanographie à visée dosimétrique en cas de curiethérapie par implants permanents d'iode 125. L'objectif principal est d'évaluer et de gérer les effets secondaires aigus et d'organiser la surveillance ultérieure. L'IPSS est un outil utilisé en routine pour évaluer la toxicité urinaire. Un dosage de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate peut être réalisé 4 à 6 semaines après l'implantation, servant de « référence » pour le suivi ultérieur.

Il est important de prévenir le patient de la possible élévation de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate (« effet rebond », *bounce*) lié aux phénomènes inflammatoires et non à une progression tumorale.

4.5. Suivi à long terme

Le suivi ultérieur à long terme est similaire à celui de la radiothérapie externe avec évaluation de l'efficacité du traitement à partir des données de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate et de toucher rectal et l'évaluation et la prise en charge de la toxicité tardive. La fréquence est habituellement semestrielle les premières années, puis annuelle. Il peut exister des récurrences très tardives, justifiant une surveillance au-delà de 10 ans.

La toxicité urinaire tardive avec apparition (ou majoration en cas de symptômes préexistants) de pollakiurie, dysurie et impériosités mictionnelles (au froid et au contact de l'eau) est similaire à celle de la radiothérapie externe en termes de fréquence (5 à 10 % des cas) et de prise en charge. Pour la curiethérapie, il faut être particulièrement vigilant à ne pas réaliser des gestes invasifs de résection prostatique. Les incisions cervicales à minima itératives sont à privilégier par rapport aux résections transurétrales de prostate.

La toxicité rectale est rare, sous réserve du respect des règles dosimétriques. Parmi les cas exceptionnels de toxicité rectale grave, on peut citer les fistules uréthrorectales, habituellement déclenchées par la réalisation de gestes endoscopiques et surtout de biopsies prostatiques dans un contexte de signes inflammatoires de prostatite.

Bien que beaucoup moins fréquentes que pour la radiothérapie externe (et la prostatectomie), il existe un risque d'impuissance (impossibilité de rapport sans aide médicamenteuse) de l'ordre de 40 % à 10 ans, augmenté par un âge élevé, l'existence de troubles de l'érection avant traitement, un antécédent d'hypertension artérielle et un traitement hormonal. Pour les patients jeunes (de moins de 60 ans) et les ceux n'étant pas atteints de dysérection avant la curiethérapie de bas débit de dose, ce risque à 5 ans est de l'ordre de 25 %. Les traitements médicamenteux oraux sont habituellement efficaces pendant quelques années. La quantité de sperme est, par ailleurs, habituellement diminuée.

Une des particularités de la curiethérapie (notamment en cas de curiethérapie exclusive) par rapport à la radiothérapie externe est une fréquence élevée (10 à 30 %) d'élévation transitoire de la concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate dite « effet rebond » survenant en moyenne un an et demi après la curiethérapie. Les patients et les correspondants médicaux doivent en être informés de façon à ne pas déclencher la réalisation d'examen inutiles, voire dangereux.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American brachytherapy society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:6–19.

[2] Wallace M, Bailey Jr D, O'Rourke M, Galbraith M. The watchful waiting management option for older men with prostate cancer: state of the science. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:1057–66.

[3] Prada PJ, Jimenez I, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Cuervo-Arango C, Mendez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy* 2012;11:105–10.

[4] Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014;13:529–41.

[5] Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, et al. High-dose-rate brachytherapy with two or three fractions as monotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2014;112:63–7.

[6] Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, et al. American brachytherapy society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:20–32.

[7] Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate after loading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107:325–32.

[8] Hsu IC, Yamada Y, Assimos DG, D'Amico AV, Davis BJ, Frank SJ, et al. ACR appropriateness criteria high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014;13:27–31.

[9] Morton G, Loblaw A, Cheung P, Szumacher E, Cahal M, Danjoux C, et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol* 2011;100:463–7.

[10] Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217–22.

[11] Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192–9.

[12] Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Hughes R, Lowe GJ, Bryant L. Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomised trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:321–7.

[13] Morris WJ. ASCENDE-RT*: a multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3.

[14] Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, Kollmeier MA, Pei X, Cohen G, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;114:360–7.

[15] Amini A, Jones B, Jackson MW, Yeh N, Waxweiler TV, Maroni P, et al. Survival outcomes of dose-escalated external beam radiotherapy (DE-EBRT) versus combined brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer using the National Cancer Data Base. *J Urol* 2016;195:1453–8.

[16] Créhange G, Roach 3rd M, Martin E, Cormier L, Peiffert D, Cochet A, et al. Salvage reirradiation for locoregional failure after radiation therapy for prostate cancer: who, when, where and how? *Cancer Radiother* 2014;18:524–34.

[17] Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1338–44.

[18] Peters CA, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Low-dose rate prostate brachytherapy is well tolerated in patients with a history of inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:424–9.

[19] Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315–21.

[20] Cosset JM, Hannoun-Lévi JM, Peiffert D, Delannes M, Pommier P, Pierrat N, et al. Curie-thérapie du cancer prostatique par implants permanents : le point en 2013. *Cancer Radiother* 2013;17:111–7.

[21] Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3–10.

[22] Valentin J. International commission on radiation protection. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. ICRP Publication 97. *Ann ICRP* 2005;35:1–51.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 31

Radiothérapie des cancers de l'enfant



Radiotherapy for paediatric cancers

A. Laprie^{a,*}, L. Padovani^c, V. Bernier^d, S. Supiot^{e,f}, A. Huchet^g, A. Ducassou^a, L. Claude^h

^a Département de radiothérapie, institut Claudius-Regaud, institut universitaire du cancer de Toulouse-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

^b Université Paul-Sabatier Toulouse-III, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse, France

^c Département de radiothérapie, hôpital universitaire La-Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^d Centre Alexis-Vautrin, 6, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^e Institut de cancérologie de l'ouest René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

^f Inserm UMR, centre de recherche en cancérologie Nantes-Angers, 44007 Nantes cedex 1, France

^g Hôpital Saint-André, 1, rue Jean-Burquet, 33000 Bordeaux, France

^h Département de radiothérapie, centre Léon-Bérard, 28, promenade Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancers de l'enfant
Réglementation
Neuroblastome
Néphroblastome
Effets tardifs
Irradiation craniospinale

Keywords:

Paediatric cancer
Regulation
Neuroblastoma
Nephroblastoma
Late effects
Craniospinal irradiation

RÉSUMÉ

Le but de cet article est de décrire les spécificités de la radiothérapie pédiatrique : types de cancers, indications, techniques, organisation et réglementation.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

The purpose of this article is to describe the specificities of paediatric radiation oncology: cancer types, radiotherapy indications, techniques, organisation and regulatory framework.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Un tiers des enfants atteints d'un cancer reçoivent de la radiothérapie dans leur prise en charge initiale, ce qui représente 800 à 900 irradiations pédiatriques par an en France, réalisées dans 17 centres spécialisés agréés sur les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa).

Les protocoles de traitement suivent les recommandations de la Société française de lutte contre les cancers de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) ou les protocoles prospectifs français et européens. Les choix techniques et/ou balistiques sont discutés lors de

webconférences techniques de radiothérapie pédiatrique bimensuelles.

Tous cancers confondus, le taux de survie globale étant de 75 %, la tolérance à long terme est donc une préoccupation importante, rendant la préparation des traitements très complexe. Les modalités d'irradiation incluent toutes les techniques disponibles actuellement (irradiation conformationnelle tridimensionnelle avec ou sans modulation d'intensité, irradiation en conditions stéréotaxiques, curiethérapie, protonthérapie, etc.).

2. Généralités

Les cancers de l'enfant sont rares, environ 2000 nouveaux cas par an en France, soit 1 % de tous les cancers. C'est la deuxième cause de mortalité chez l'enfant après les accidents, avec 400 décès par an. La moitié des cancers surviennent avant l'âge de 5 ans.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laprie.anne@iuct-oncopole.fr (A. Laprie).

Environ 30 % des enfants atteints d'un cancer reçoivent une radiothérapie dans leur traitement initial. Par ordre de fréquence décroissante, les types de cancers qui nécessitent une irradiation sont : les tumeurs cérébrales, les neuroblastomes, les sarcomes d'Ewing, les maladies de Hodgkin, les sarcomes des parties molles, les rhabdomyosarcomes, les néphroblastomes. La diminution des doses de radiothérapie et les améliorations balistiques ont permis d'améliorer la tolérance. Les effets tardifs concernés sont les cancers secondaires en territoire irradié, les séquelles cognitives, sensorielles, endocriniennes, la stérilité induite, ou des retards de croissance osseuse. Les doses aux organes critiques habituellement recommandées en pédiatrie sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Les techniques d'irradiation sont similaires à celles utilisées chez l'adulte. L'irradiation conformationnelle reste le standard quand elle est optimale. Toutefois, la modulation d'intensité (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI]) est de plus en plus utilisée, mais elle induit une dose intégrale plus importante que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle chez l'enfant, l'exposant à un risque théorique de tumeurs secondaires plus important (cf. chapitre 7 [1]). Elle ne se justifie donc qu'en cas de bénéfice évident en termes de protection des organes critiques et/ou de couverture optimale des volumes cibles [2]. En raison de son intérêt dosimétrique majeur, la protonthérapie est une option à discuter fréquemment chez l'enfant [3]. La disponibilité encore limitée des protons reste toutefois un frein à leur utilisation large et les indications doivent actuellement être sélectionnées et priorisées, en privilégiant les tumeurs de la base du crâne, les tumeurs hypophysaires, certaines tumeurs cérébrales de bas grade et les épendymomes du jeune enfant [3]. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques a théoriquement les mêmes indications chez l'enfant que chez l'adulte. De plus, certaines situations de rechute ou de chirurgie incomplète (résidu macroscopique), en territoire préalablement irradié, sont considérées comme de bonnes indications pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Les localisations intracérébrales représentent la majorité des indications [4]. Si le bénéfice d'une réduction des marges grâce à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques semble intéressant pour l'amélioration de la tolérance à long terme [5], il convient de rester prudent dans l'utilisation de l'hypofractionnement, évalué à l'heure actuelle chez l'enfant dans le protocole prospectif national multicentrique « Stereotactic body radiation therapy (SBRT) pédiatrique ».

Pour tous les enfants de moins de 3 ans, traités hors protocoles prospectifs, l'indication et les doses doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire locale, interrégionale et en webconférence technique nationale. L'utilisation d'une anesthésie générale est alors très fréquente, justifiant un plateau technique adapté [6]. Certaines équipes développent toutefois la prise en charge de ces jeunes enfants par l'hypnose et la distraction, qui permettent parfois de s'affranchir des anesthésies générales à répétition.

2.1. Organisation de la radiothérapie pédiatrique en France

La quasi-totalité de ces traitements se déroule dans 17 centres selon le mode d'organisation interrégional de toute la cancérologie pédiatrique (chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie), selon les recommandations de l'INCa conformément au schéma organisationnel et à la définition de critères d'agrément pour la radiothérapie pédiatrique définis par l'INCa (www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancerologie-pediatrique/prise-en-charge-adaptee). Les traitements des patients de moins de 18 ans (en dehors des irradiations corporelles totales) sont assurés dans des centres de radiothérapie :

- comprenant au moins un oncologue radiothérapeute qui participe régulièrement à la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique ;
- réalisant au moins 12 mises en traitements à visée curative par an (patients différents, hors irradiations corporelles totales).

Les traitements à visée palliative peuvent être assurés dans tous les centres de radiothérapie après avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique. Par ailleurs, la radiothérapie pédiatrique s'est structurée depuis plusieurs années, via le groupe des radiothérapeutes pédiatres de la SFCE :

- réunion trimestrielle du groupe des radiothérapeutes lors de chaque réunion de la SFCE ;
- atelier de radiothérapie pédiatrique annuel sur 2 jours pour contribuer à la formation continue des oncologues radiothérapeutes ;
- réunions techniques nationales bimensuelles par webconférence en place depuis 2012. Plus de 150 dossiers par an y sont discutés, soit pour un enregistrement simple, soit pour des discussions et aide à la décision pour des dossiers non standards ;
- les dosimétries pédiatriques des centres SFCE sont anonymisées et envoyées depuis quelques mois sur une plateforme d'échange (Aquilab) pour stockage exhaustif.

Ce projet PediaRT, financé dans le cadre du projet européen Hope-epi, offrira la possibilité d'études ultérieures précieuses sur ces dosimétries.

De plus, les oncologues radiothérapeutes pédiatriques ont accès au forum en ligne de la société internationale de radiothérapie pédiatrique, le Pediatric Radiation Oncology Society (PROS) (www.intpros.org).

3. Principales indications en radiothérapie pédiatrique

Compte tenu du format de la revue et de la diversité des tumeurs pédiatriques, il n'est pas possible de détailler la prise en charge de façon exhaustive. Seuls les grands principes des traitements sont exposés. Il existe un site web officiel de la SFCE, <http://sfce1.sfpediatrie.com/>, l'accès membre permet d'avoir accès à tous les protocoles complets avec les derniers amendements ou références pour les diverses localisations.

3.1. Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales de l'enfant représentent la tumeur solide la plus fréquente chez l'enfant et l'indication la plus fréquente de radiothérapie pédiatrique. Elles se situent principalement dans la fosse postérieure.

Les indications systématiques sont principalement les tumeurs gliales de haut grade, gliomes infiltrants du tronc cérébral, épendymomes, tumeurs tératoïdes atypiques (*atypical teratoid rhabdoid tumour* [ATRT]) [7], tumeurs germinales, plus rarement les gliomes de bas grade [8]. Le [Tableau 2](#) reprend pour chaque type de tumeur l'âge, l'indication, la définition des volumes tumoraux macroscopiques et volumes cibles anatomocliniques, la dose, le fractionnement, la technique de radiothérapie. Les médulloblastomes qui représentent une proportion importante des tumeurs cérébrales pédiatriques sont détaillés plus loin.

Technique : la contention est réalisée avec un masque thermofonné adapté. L'IRM est nécessaire à toute planification : IRM réopératoire et/ou postopératoire. Il convient de privilégier l'utilisation des séquences volumiques permettant un recalage sur la scanographie de planification, de meilleure qualité sans distorsion (contrairement aux images axiales, souvent acquises dans un

Tableau 1
 Contraintes de dose aux organes à risque, et surveillance recommandée après radiothérapie pédiatrique.

Organe à risque	Limites dosimétriques (à adapter selon situation clinique)	Remarques	Surveillance recommandée
Oreille moyenne	Risque à partir de 30 Gy sur fosse postérieure ou lobe temporal	Risque majoré avant la fin de la croissance et si chimio avec cisplatine Survient en général dans les 6–12 mois après le traitement mais peut se voir même après 5 ans de la radiothérapie	Audiogramme annuel
Cristallin	Risque de cataracte à partir de 10 Gy	Risque de cataracte majoré chez l'enfant Risque majoré si corticoïde, busulfan	Suivi ophtalmologique annuel si radiothérapie cérébrale > 30 Gy et dose cristallin > 10 Gy Tous les 3 ans si dose reçue moindre
Axe hypothalamo-hypophysaire	Risque potentiel de dysfonctionnement pour des doses infimes avec un recul plus long Risque majoré à partir de 15–20 Gy D'un point de vue anatomique, la région la plus sensible serait l'hypothalamus (mais pas de façon homogène – pas de diabète insipide secondaire)	Axe somatotrope le plus sensible, si insuffisance survient habituellement dans les 4 premières années Rares dysfonctions débutantes après 10–15 ans de recul Risque d'ostéoporose si déficit gonadotrope et/ou somatotrope	Bilan endocrinien antéhypophysaire si > 15 Gy dans l'année qui suit le traitement puis fréquence et exhaustivité ou non du bilan à adapter en fonction des résultats et de la dose reçue Pour des doses < 15 Gy, bilan selon clinique Ostéodensitométrie initiale Apport vitaminocalcique à discuter si déficit antéhypophysaire Suivi ophtalmologique annuel
Chiasma–Nerfs optiques	Risque visuel > 54 Gy		
Moelle	Risque de myélite si > 45 Gy	Risque majoré si hautes doses, busulfan	
Tronc cérébral	Risque de nécrose si > 54 Gy sur l'ensemble du tronc		
Lobe temporal	Dose et âge dépendants	Trouble neurocognitif Risque majoré avec jeune âge, selon séquelles/chirurgie, etc.	Suivi neurologique et neurocognitif annuel Aide scolaire précoce
Cerveau	En cas de radiothérapie cérébrale	Risque de cavernomes, microbleeds, anévrysmes, méningiomes	IRM vasculaire avec séquences T2* et TOF tous les 5 ans
Cou	Si le cou est dans le champ de radiothérapie	Sténose > Anévrysme Malgré fréquence faible, dépistage recommandée en raison de la gravité potentielle si existence	Échographie Doppler après un délai de 8 ans puis tous les 3 ans
Parotide et autres glandes salivaires	Risque si dose moyenne > 30 Gy Pas de risque si dose maximale < 20 Gy Adulte : risque diminué si dose moyenne < 20 Gy sur 1 parotide Ou si pour les 2 : dose moyenne < 25 Gy	Pas de différence selon âge Survenue du trouble entre 2 mois et 5 ans maximum (médiane 1 an)	Prophylaxie fluorée (à vie) si > 30 Gy sur les deux parotides ou si xérostomie Consultation dentaire annuelle
Bloc dentaire	Risque majeur si > 30 Gy Trouble significatif dès 10 Gy	Risque majoré avec chimiothérapie et jeune âge Prudence avec toute chirurgie dentaire	Consultation dentaire ± orthodontiste annuelle
Thyroïde	Hypothyroïdie risque si dose moyenne > 21 Gy Risque relatif significatif de second cancer dès doses < 10 Gy Risque majeur entre 10 et 30 Gy (moindre au-delà)	V45 < 50 % risque à 1 an : 23 %, V45 > 50 % risque à 1 an : 56 % Risque augmente avec l'âge, en cas de chimiothérapie associée, si MIBG Risque majeur après délai 15–20 ans mais excès de risque toute la vie	Suivi biologique annuel (TSH et T4 si anormal) dès la première année post-traitement Échographie/3 ans (avec cytologie) si nodule suspect (score TI-RADS 4A et 5)
Bourgeon mammaire	Hypoplasie à partir de 10 Gy Risque de cancer secondaire si dose maximale > 10 Gy	Si avant la puberté Risque majoré en cas de radiothérapie avec jeune âge ou lors de la puberté, si antécédents familiaux, risque augmente avec la dose	IRM annuelle après un délai de 8 ans dès l'âge de 25–30 ans et examen clinique annuel (échographie optionnelle) mammographie à éviter avant 30 ans, recommandée annuellement après : une incidence avant 40 ans, deux incidences après 40 ans
Cœur	Risque à partir de 25 Gy	Risque majoré en cas de chimiothérapie à base d'anthracyclines/tamoxifène	Radiothérapie médiastinale < 5 ans : suivi annuel Si > 5 ans fréquence à adapter à la dose d'anthracycline : < 300 mg/m ² tous les 2 ans – sinon/an → Échographie et consultation → Bilan lipidique et glycémique/2 ans → Bilan avant grossesse Si > 30 Gy + anthracycline ou si > 40 Gy discuter épreuve d'effort après un délai 5–10 ans
Poumon	Risque de toxicité augmente avec la dose maximale et le volume de poumon ayant reçu 25 Gy (V25)	Risque majoré si associé avec certaines chimiothérapies et si âge plus grand (> 10 ans)	Épreuves fonctionnelles respiratoires à 2 ans à discuter selon âge de l'enfant si radiothérapie médiastinale puis selon résultats cliniques
Pancréas	> 10 Gy sur queue pancréas, risque de 16 % de diabète	Risque majoré en cas de radiothérapie avant l'âge de 2 ans	Hémoglobine glyquée annuelle après un délai de 8 ans post-radiothérapie

Tableau 1 (Suite)

Organe à risque	Limites dosimétriques (à adapter selon situation clinique)	Remarques	Surveillance recommandée
Rein	Irradiation abdominale	Risque majoré si rein unique Risque majoré si adolescent/enfant Risque majoré si irradiation corporelle en totalité	Bilan électrolytique (sang et urines de 24 heures) – urée, créatinine – taux de réabsorption du phosphore/2 ans en l'absence d'anomalie Mesure de la tension artérielle annuelle Avis endocrinien
Testicule/ovaire	Subfertilité si > 4 Gy sur les deux ovaires Stérilité si 8 Gy Azoospermie définitive si > 6 Gy sur les deux testicules Déficit testostérone si > 20 Gy Anomalie de croissance > 20 Gy		
Utérus		Risque majoré si avant puberté	Si grossesse, risque d'accouchement prématuré, de trouble de croissance intra-utérine Surveillance obstétricienne de type grossesse à risque rapprochée si > 5 Gy
Cartilage de croissance Vertèbres	Risque d'arrêt de croissance si > 20–30 Gy Dose > 20 Gy de façon homogène mais sur une partie de la colonne vertébrale	Risque de cyphose/lordose en cas de radiothérapie thoracique, rachidienne, abdominale	Surveillance clinique/6 mois (voire/4 mois en phase pubertaire) En cas d'anomalie, avis spécialisé et radiographie du rachis en entier debout (face et profil – après compensation d'une éventuelle inégalité de membre)

MIBG : méta-iodobenzylguanidine ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ; TI-RADS : *thyroid imaging-reporting and database system* ; TOF : *time of flight* ; V45 : volume recevant 45 GY.

plan bicommissural très différent du plan droit de la scanographie). La marge du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel est habituellement de 3 à 5 mm.

3.2. Médulloblastomes

La prise en charge du médulloblastome de l'enfant repose sur la classification clinique de Chang et les caractéristiques moléculaires de la pathologie.

3.2.1. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie tient une place majeure dans le traitement des médulloblastomes après la chirurgie initiale. En raison du fort potentiel métastatique à l'ensemble du système nerveux central, la radiothérapie est dans la majorité des cas craniospinales et suivie d'un complément de dose dans le site tumoral initial et sur les métastases éventuelles. Néanmoins, en raison des effets secondaires essentiellement neurocognitifs [9], les études actuelles cherchent à éviter, ou au minimum à retarder, l'irradiation du système nerveux central chez les enfants de moins de 5 ans en intégrant la chimiothérapie à haute dose [10]. En pratique clinique, il est défini plusieurs groupes clinicobiologiques différents avec une prise en charge thérapeutique adaptée. Deux groupes principaux sont formés par les enfants de moins ou plus de 5 ans. Au sein de ces deux groupes, on distingue les médulloblastomes de risque bas, standard ou élevé, selon certaines caractéristiques histologiques, d'imagerie, ou biologiques (desmoplastiques ou anaplasiques, résidu tumoral, extension métastatique, amplification ou pas de la bêta-caténine).

Actuellement au sein du groupe français des oncologues radiothérapeutes pédiatres, un contrôle de qualité est réalisé systématiquement avant toute mise en traitement par au moins deux experts indépendants [11].

3.2.2. Technique

Les modalités de la radiothérapie sont rapportées dans le Tableau 3. Les techniques utilisées pour l'irradiation craniospinale sont soit standard en radiothérapie classique (avec jonctions mobiles des faisceaux), soit en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité hélicoïdale selon les disponibilités

des équipements. Pour le complément de dose dans la fosse postérieure, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est recommandée pour épargner au maximum les organes de l'audition. Les doses d'irradiation craniospinale sont adaptées à l'âge et au risque avec un complément intéressant soit la totalité de la fosse cérébrale postérieure, soit la cavité opératoire avec des marges de sécurité. Dans le volume craniospinal, les doses varient de 18 à 36 Gy par fraction quotidienne de 1,8 Gy, avec un complément de dose amenant à une dose totale de 45 à 54 Gy/1,8 Gy. Les traitements bifractionnés peuvent être une alternative pour les médulloblastomes de risque standard [11,12].

3.3. Neuroblastomes et néphroblastomes

3.3.1. Neuroblastomes

Cette tumeur ganglionnaire est issue des crêtes neurales et est majoritairement rétropéritonéale (surrénalienne), mais peut aussi être cervicale, thoracique ou pelvienne. Elle représente 10 % des tumeurs pédiatriques. La moyenne d'âge de survenue du neuroblastome est de 3 ans.

Indications de la radiothérapie : C'est l'indication la plus fréquente de radiothérapie pédiatrique extracrânienne. Elle concerne un tiers des enfants atteints de neuroblastome. Les indications sont :

- les neuroblastomes de haut risque (amplification de N-MYC quel que soit le stade, irradiation des sites primitifs des tumeurs de stade 4) [13]. Dans ces deux cas, la radiothérapie est délivrée après chimiothérapie d'induction, chirurgie d'exérèse, et chimiothérapie de haute dose, puis suivie par un traitement d'entretien associant acide transrétinoïque et/ou immunothérapie ;
- les neuroblastomes localisés sans amplification de N-MYC de haut risque histologique (peu différenciés ou indifférenciés) et pour un enfant de plus de 18 mois. La radiothérapie est alors délivrée après chimiothérapie d'induction et chirurgie et est suivie d'un traitement d'entretien par acide transrétinoïque.

3.3.2. Néphroblastomes

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms représente 6 % des tumeurs pédiatriques. Plus de 75 % des patients sont âgés de moins

Tableau 2
Indications et modalités principales de la radiothérapie des tumeurs cérébrales en pédiatrie.

	Indications d'irradiation et chronologie		Volume tumoral macroscopique (défini sur IRM)	Volume cible antomoclinique	Dose totale (Gy)	Fractions (Gy)	Technique
Gliomes haut grade	Systématique	< j42 postopératoire	Prise contraste ou lit opératoire	2 cm	54–60	1,8–2	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité
Gliomes de bas grade	Résidu évolutif non opérable et non chimiosensible	Après chimiothérapie/chirurgie	Hyperintensité FLAIR	5 mm	54	1,8	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité ou protonthérapie
Gliomes infiltrants du tronc cérébral	Systématique	Exclusive	Hyperintensité FLAIR	1 cm	54	2	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité
Épendymomes	Systématique	Postopératoire	Prise de contraste ou lit opératoire Irradiation craniospinale en cas de métastases	5–10 mm	59,4 (54 si < 18 mois)	1,8	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité ou protonthérapie
Tumeurs térétoïdes rhabdoïdes atypiques	Systématique	Postopératoire et après chimiothérapie systématique	Prise de contraste ou lit opératoire Irradiation craniospinale en cas de métastases	5–10 mm	54–59,4 lit tumoral dont 36 Gy irradiation craniospinale en cas de métastases	1,8–2	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité
Tumeurs germinales germinomes purs non sécrétants	Systématique	Après chimiothérapie et postopératoire	Panventriculaire ± lit opératoire Irradiation craniospinale en cas de métastases	5 mm	24 panventriculaire ± boost (16 à 30,4 selon réponse à la chimiothérapie)	1,6	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (ou protonthérapie avec modulation d'intensité, mais non encore disponible en France)
Tumeurs germinales non germinomateuses (sécrétantes)	Systématique	Après chimiothérapie	Prise de contraste résiduelle Irradiation craniospinale en cas de métastases	5 mm	54	1,8	Stéréotaxie intracrânienne fractionnée ou radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité ou protonthérapie
Craniopharyngiome	Si résidu	Postopératoire	Résidu tumoral	5 mm	50–54	1,8	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, irradiation stéréotaxique fractionnée ou protonthérapie
Tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) sus-tentorielles	Systématique	Postopératoire et après chimiothérapie	Radiothérapie craniospinale puis boost lit opératoire ou lit tumoral	5 mm	Selon stade radiothérapie craniospinale 23 à 36 puis boost jusqu'à 54	1,8	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité ou protonthérapie

de 5 ans. L'évaluation du pronostic s'appuie sur l'extension locale, d'une part, et sur les facteurs histopronostiques, d'autre part. En Europe, la prise en charge des néphroblastomes repose sur la séquence chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie. La radiothérapie postopératoire abdominale doit commencer dans les 14 jours suivant la chirurgie, tout délai de mise en place de la radiothérapie ayant un impact sur la survie globale [14].

3.3.3. Spécificités de la radiothérapie des neuroblastomes et néphroblastomes

La définition du site initial tumoral est complexe car la radiothérapie est basée sur le volume préopératoire, en tenant compte

du mouvement des organes postopératoires [15]. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle par deux faisceaux opposés est recommandée pour les formes standard latéralisées. Il n'est pas démontré qu'une irradiation conformationnelle tridimensionnelle par faisceaux multiples, voire une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, apporte un bénéfice par rapport à une irradiation par deux faisceaux antéro-postérieurs. En effet, la multiplication des portes d'entrée entraîne une irradiation du rein controlatéral et augmente le volume total irradié à faibles doses, ce qui pourrait majorer le risque théorique de second cancer, alors que les séquelles à long terme de l'irradiation abdominale avec une technique bidimensionnelle sont faibles. Cependant, la

Tableau 3
Indications et modalités principales de la radiothérapie des médulloblastomes en pédiatrie.

	Indication	Moment	Volume cible anatomoclinique	Dose	Fractionnement (Gy)	Technique
Médulloblastome > 5 ans	Tous médulloblastomes	Postopératoire et après chimiothérapie le cas échéant	Irradiation craniospinale + <i>boost</i> lit opératoire/fosse cérébrale postérieure	Radiothérapie craniospinale 25–36 Gy selon situation <i>Boost</i> jusqu'à 54 Gy	1,8 Gy/fraction	Radiothérapie craniospinale conventionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité hélicoïdale <i>Boost</i> en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Protonthérapie
Médulloblastome < 5 ans	Selon stade et biologie si âge < 5 ans	Postopératoire et après chimiothérapie si haut risque	Fosse cérébrale postérieure seule ou irradiation craniospinale + <i>boost</i> selon la situation	Radiothérapie craniospinale 25 à 36 Gy selon la situation Lit opératoire/fosse cérébrale postérieure 45–54 Gy	1,8 Gy/fraction	Radiothérapie craniospinale classique ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité hélicoïdale <i>Boost</i> en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Protonthérapie

radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et la protonthérapie peuvent être recommandées, en particulier pour les formes pelviennes ou médianes volumineuses de néphroblastome et en cas d'irradiation pan-abdominale du néphroblastome, où le recours à une RCMI hélicoïdale ou une arcthérapie pourrait permettre de mieux protéger le rein restant, surtout en cas d'irradiation pan-abdominale, et le péricarde en cas d'irradiation bipulmonaire [16]. Le repositionnement est crucial, l'imagerie embarquée est systématiquement utilisée : l'imagerie portale est rarement utilisable en raison de la grande quantité d'air contenu dans les abdomens d'enfant ; si disponibles, les images de basse énergie (kV–kV) permettent une excellente visualisation des structures osseuses et un repositionnement fiable (et rapide chez ces enfants petits).

Deux organes à risque demandent une attention toute particulière : les vertèbres et les reins. Chaque vertèbre doit recevoir une dose homogène dans tout son volume. Le rein homolatéral à la lésion a été soit réséqué, soit conservé en partie mais sera alors tout ou partie dans le volume irradié. Le rein controlatéral doit être donc tout particulièrement protégé, bien que très proche des vertèbres, qui sont irradiées dans leur ensemble.

Les indications, techniques, volumes et doses sont détaillés dans le [Tableau 4](#).

3.4. Sarcomes d'Ewing

Les sarcomes d'Ewing sont la deuxième cause de tumeurs osseuses malignes chez l'adolescent et l'adulte jeune (90 % avant

Tableau 4
Indications et modalités principales de la radiothérapie des neuroblastomes et néphroblastomes en pédiatrie.

Pathologie	Indications	Moment	Volumes cibles	Dose	Fractions	Technique
Neuroblastome	Localisé amplifiant N-MYC	Après chimiothérapie, chirurgie et chimio haute dose avec autogreffe (au moins 60 jours d'intervalle entre greffe et radiothérapie)	Volume après chimiothérapie et préopératoire + 2 cm	21 Gy quelle que soit la réponse à la chimiothérapie ou le résultat de la chirurgie	1,5 Gy	Faisceaux antérieur et postérieur Si médian ou pelvien : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité possible et discuter protonthérapie
	Métastatique Localement évolué, N-MYC, haut risque histologique > 18 mois	Après chimiothérapie et chirurgie et avant agents maturants				
Néphroblastome	Résidu, envahissement ganglionnaire, haut risque histologique	Après chimiothérapie et chirurgie d'exérèse j14 postopératoire	Loge rénale (volume préopératoire)	14,4–25,2 Gy selon le grade ± <i>boost</i> 10 Gy selon la résection	1,5–1,8 Gy	Faisceaux antérieur et postérieur
	Dissémination péritonéale		Abdomen in toto			Faisceaux antérieur et postérieur avec caches ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité hélicoïdale si possible avec scanographie quadridimensionnelle
	Métastases pulmonaires résiduelles malgré chimiothérapie	Après chimiothérapie, chirurgie et chimiothérapie postopératoire	Bipulmonaire	15 Gy	1,5 Gy	Faisceaux antérieur et postérieur avec scanographie quadridimensionnelle

20 ans), avec une prédominance masculine. Ils appartiennent à la famille des tumeurs neuroectodermiques primitives (*primitive neuroectodermal tumour* [PNET]), avec laquelle ils partagent les mêmes translocations (t[11 ;22] dans 85 % des cas). Les localisations tumorales peuvent concerner tous les sites, mais on les trouve majoritairement dans les os plats (60 %) avec dans 20 % des cas un développement initial extraosseux. Un quart des tumeurs sont métastatiques au moment du diagnostic, (les métastases sont surtout pulmonaires, mais aussi médullaires ou osseuses). Le taux de survie est de 65 à 70 % à 5 ans en cas de tumeur localisée, 25 à 30 % en cas de métastases pulmonaires, et moins de 10 % si d'autres sites métastatiques sont envahis.

3.4.1. Indications de la radiothérapie

Les indications du [Tableau 5](#) tiennent compte des dernières recommandations [17]. Le tableau propose les doses habituellement recommandées. En situation postopératoire, tous les sarcomes d'Ewing doivent être irradiés, sauf en cas de résection R0 de tous les tissus initialement envahis et < 10 % de cellules viables ou d'effets secondaires majeurs attendus : enfants très jeunes, infection postopératoire, risque de cancer secondaire élevé, troubles majeurs de la cicatrisation. La chimiothérapie est adaptée en cas de radiothérapie concomitante.

La radiothérapie est le plus souvent conformationnelle tridimensionnelle, ou une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité quand celle-ci permet d'optimiser le plan de traitement. En cas de difficultés dosimétriques, en particulier chez les jeunes enfants, la protonthérapie peut être discutée.

3.4.2. Particularités de l'association de busulfan à haute dose et de radiothérapie

L'association d'une chimiothérapie de haute dose par busulfan–melphalan et d'une radiothérapie vertébrale, pulmonaire, digestive, cérébrale est fortement déconseillée. L'indication de radiothérapie après busulfan doit toujours être discutée au préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire et en webconférence de radiothérapie en raison des risques de radiosensibilisation important après busulfan. Dans tous les cas, la dose maximale à la moelle épinière doit être limitée à 30 Gy. Les volumes de tubes digestifs et pulmonaires irradiés à forte dose (plus de 40 Gy) doivent être limités au maximum, notamment par l'utilisation de la transposition digestive (mise en place de filets, de prothèses pour écarter le tube digestif) si possible, ou par l'optimisation dosimétrique (RCMI, protons, etc.).

3.5. Lymphomes de Hodgkin

Les lymphomes représentent 10 à 15 % des cancers de l'enfant et sont la troisième cause de cancer pédiatrique ; un tiers des lymphomes de l'adolescent sont des lymphomes de Hodgkin. Le pronostic des lymphomes de Hodgkin s'est nettement amélioré ces dernières années avec un taux de survie globale à 5 ans à plus de 90 % actuellement chez l'enfant. Le lymphome de Hodgkin de l'enfant présente quelques particularités car en raison des séquelles importantes des traitements réalisés à cet âge et des bons résultats des études, les protocoles actuels proposent une désescalade thérapeutique [18]. Les stades I et II représentent 75 % des cas chez l'enfant et l'adolescent.

3.5.1. Stratégie et indications de radiothérapie

Les principes de traitement sont les suivants : stratification en trois groupes de traitement selon les stades de Ann Arbor (groupes TG1, TG2 et TG3 par ordre de sévérité croissante) en fonction de l'extension ganglionnaire/extra-ganglionnaire et des

signes généraux et/ou biologiques ; deux cycles de chimiothérapie intensive d'induction avant évaluation de la réponse par l'examen clinique, la scanographie et la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG). L'indication de la radiothérapie est retenue uniquement si la réponse est inadéquate après deux cures selon des critères de Londres [19]. Les patients des groupes TG2 et TG3 reçoivent deux à quatre cures de chimiothérapie de consolidation. Le [Tableau 6](#) résume les modalités de la radiothérapie dans les lymphomes pédiatriques de Hodgkin. une coregistration ou recalage avec la TEP réalisée en position de traitement sont recommandés pour définir au mieux les sites initialement envahis [20].

3.6. Sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomes

3.6.1. Généralités

Les sarcomes des tissus mous de type non rhabdomyosarcomes représentent 3 à 4 % des cancers de l'enfant et constituent un groupe très hétérogène de tumeurs dont les plus fréquentes sont les sarcomes à cellules fusiformes/fibrosarcomes (19 %), les synovialosarcomes (15 %) et les tumeurs indifférenciées à petites cellules rondes (12 %).

Les localisations préférentielles sont les membres (35 %), et on trouve moins de tumeurs axiales que dans les rhabdomyosarcomes (25 %).

Indications de la radiothérapie : l'European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EPSSG) décrit trois grands groupes : les synovialosarcomes, les tumeurs de type adulte, et les autres sous-types. Le [Tableau 7](#) résume les doses habituellement proposées. La radiothérapie intervient habituellement après les trois cycles de chimiothérapie protocolaires si elle est exclusive, et si elle est postopératoire habituellement dans le mois suivant la chirurgie. La curiethérapie doit être discutée en centre spécialisé dans les sarcomes des tissus mous de type non rhabdomyosarcomes pelviens (vessie, prostate, vagin, utérus), à visée conservatrice, ou en complément de la chirurgie. Contrairement à l'adulte, la curiethérapie des sarcomes des membres est peu utilisée chez l'enfant, mais peut être discutée dans des cas de chirurgie incomplète programmée notamment.

3.7. Rhabdomyosarcomes

3.7.1. Généralités

Les rhabdomyosarcomes représentent 60 à 70 % de tumeurs mésoenchymateuses de l'enfant et de l'adolescent ; l'âge médian est de 5,5 ans au diagnostic. Les facteurs pronostiques favorables identifiés sont l'âge jeune du patient (moins de 10 ans), la taille maximale de la tumeur (moins de 5 cm), le site de la tumeur (orbitaire, de la tête et du cou « non paraméningés », paratesticulaire, vaginale ou utérine), l'absence de ganglions régionaux, le caractère embryonnaire, et la qualité de la chirurgie initiale selon la définition des groupes américains Intergroup Rhabdomyosarcomas Studies (IRS).

3.7.2. Indications de la radiothérapie

Elles sont résumées dans les [Tableaux 8 et 9](#).

3.7.3. Techniques de la radiothérapie

Les volumes cibles sont déterminés à partir de l'imagerie avec injection réalisée après la chimiothérapie préopératoire, en tenant compte toutefois de l'extension tumorale initiale vis-à-vis des tissus en contact. Compte tenu de la grande diversité des localisations, il n'est pas possible de détailler tous les volumes cibles potentiels. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est le standard,

Tableau 5

Radiothérapie des tumeurs d'Ewing en pédiatrie : indications, doses recommandées.

Indications	Moment de radiothérapie	Volumes cibles	CTV/PTV	Dose totale recommandée	Dose/fraction	Technique	
Radiothérapie postopératoire tumeur primitive	Résection R2 Résection R1 et mauvaise réponse à la chimiothérapie (> 10 % cellules vivaces)	2-4 semaines après la chirurgie si chimiothérapie classique 10 semaines après intensification si chimiothérapie avec busulfan à haute dose	GTV1 = CTV1 = volume préchimiothérapie GTV2 = CTV2 = volume résiduel après chimiothérapie GTV = CTV = volume préchimiothérapie	PTV1 = GTV1 + 2 cm (avec cicatrices, orifices de drainage) PTV2 = GTV2 + 1,5-2 cm	PTV1 45 Gy PTV2 : 54 Gy ± boost jusqu'à 59,4 Gy sur zone non réséquée	1,8 Gy	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou protonthérapie
Radiothérapie postopératoire tumeur primitive	Résection R1 et bonne réponse à la chimiothérapie (< 10 % cellules) R0 et > 10 % de cellules vivaces Résection R0 et < 10 % cellule vivaces			PTV = GTV + 2 cm (avec cicatrices, orifices de drainage)	45 Gy 45 Gy Toujours : tumeur du rachis, grosse tumeur du pelvis, côte, fracture pathologique initiale déplacée Indication à discuter au cas par cas pour les autres situations (âge jeune, prédisposition, résection très large, etc.)		
Radiothérapie exclusive tumeur primitive	Chirurgie impossible ou jugée trop délétère	Après la chimiothérapie d'induction, et durant la chimiothérapie de consolidation (> 10 semaines après busulfan, le cas échéant)	GTV1 = CTV1 = volume préchimiothérapie GTV2 = CTV2 = volume résiduel après chimiothérapie	PTV1 = GTV1 + 2 cm (avec cicatrices, orifices de drainage) PTV2 = GTV2 + 1,5-2 cm	PTV1 : 45 Gy PTV2 : 54 Gy ± boost jusqu'à 59,4 Gy sur zone non réséquée		Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité
Radiothérapie thoracique	Épanchement pleural ou métastases pulmonaires initiales	Après la fin de la chimiothérapie	Hemithorax si atteinte unilatérale Bipulmonaire si atteinte bilatérale (après busulfan à haute dose) Non défini		15 Gy si < 14 ans 18 Gy si > 14 ans	1,5 Gy	Faisceaux antérieur et postérieur
Radiothérapie des métastases hors poumon/plèvre	Non recommandée systématiquement Peut être discutée chez certains patients oligométastatiques			À discuter individuellement			Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

GTV : volume tumoral macroscopique ; CTV : volume cible anatomoclinique ; PTV : volume cible prévisionnel.

Tableau 6
Indications et modalités principales de la radiothérapie des maladies de Hodgkin en pédiatrie.

	Indications	Moment de la radiothérapie	Dose	Fractionnement	Volume cible	Technique
Aires ganglionnaires initialement envahies	Réponse inadéquate à la chimiothérapie (deux cures d'OEPA)	Dans les 15 jours–3 semaines suivant la fin de la chimiothérapie	19,8 Gy ± boost 10 Gy si réponse volumétrique insuffisante	1,8 Gy 2 Gy	Aires ganglionnaires initialement envahies	Standard : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Discuter radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
Atteinte extra-ganglionnaire (poumon, foie, os, etc.)	Réponse inadéquate à la chimiothérapie (deux cures d'OEPA)	Idem	Poumons–foie : 12–15 Gy Os (si hyperfixation TEP et anomalie radiologique) : 20 Gy	1–1,2 Gy 2 Gy	Poumon (uni ou bilatéral selon atteinte initiale), foie, os. . .	Discuter radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, voire protonthérapie dans des cas sélectionnés

OEPA : oncovine, étoposide, adriamycine et prednisone.

mais la RCMI offre souvent un avantage balistique en raison de la complexité des sites atteints, et des fortes doses à délivrer. La protonthérapie doit être discutée en particulier pour les tumeurs de la tête et du cou, surtout chez les très jeunes enfants. La curiethérapie peut être une bonne technique dans l'irradiation de certaines localisations (vagin, prostate, vessie, périnée).

3.8. Carcinomes indifférenciés du cavum

3.8.1. Généralités

Le carcinome indifférencié du nasopharynx est une tumeur rare représentant 1 % des cancers de l'enfant, dont l'âge médian de révélation se situe entre 12 à 15 ans. Au moment du diagnostic, la maladie est en effet souvent localement évoluée (58 % \geq T3 et 72 % \geq N3 dans la classification *Tumour, Nodes, Metastasis* [TNM]) avec des extensions fréquentes à la base du crâne.

En cas de maladie localisée le traitement associe :

- une chimiothérapie première ;
- une chimioradiothérapie concomitante du nasopharynx et des aires cervico-sus-claviculaires, à une dose adaptée à la réponse à la chimiothérapie première [21]. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est déconseillée. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité doit être utilisée afin de permettre une épargne satisfaisante des glandes salivaires. Les volumes sont définis par fusion d'image avec une IRM tridimensionnelle acquise dans ce but. L'utilisation de la protonthérapie peut être discutée ;
- un traitement par interféron α pendant 6 mois après la radiothérapie, selon les recommandations actuelles de la SFCE.

En cas de maladie métastatique au diagnostic, la thérapeutique est comparable mais adaptée, incluant systématiquement une chimiothérapie et souvent une radiothérapie locale et/ou à distance. Le [Tableau 9](#) reprend les doses et indications.

Tableau 7
Indications et doses de radiothérapie des sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomes non Ewing en pédiatrie.

Indications	Volumes cibles	Dose totale recommandée	Fractionnement	Technique
Sarcomes des membres IRS II (équivalent R1 et/ou N1) < 5 cm discutée en fonction des cas (âge, localisation)	Tumeur primitive Jusqu'à 50,4 Gy, GTV1 = volume initial pré-chirurgical CTV1 = GTV1 + 1 cm (+ 2 cm longitudinaux si membres)	50,4 Gy + boost	1,8 Gy	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et/ou curiethérapie selon les sites, l'âge et les organes critiques
Sarcomes des membres IRS II > 5 cm Cette indication peut être discutée en fonction des cas (âge, localisation)	PTV1 = CTV1 + 1 cm Au-delà de 50,4 Gy, GTV2 = résidu ou à risque au moment de la radiothérapie PTV2 = GTV2 + 1–2 cm selon site/technique	54 Gy		
Sarcomes des membres IRS III (équivalent R2 ou N1) ou localisation axiale		Radiothérapie préopératoire : 50,4 Gy Radiothérapie postopératoire : 50,4 Gy (« R0 ») Radiothérapie postopératoire : 54 Gy (« R1 ») Radiothérapie exclusive ou R2 : 54–59,4 Gy Voir site de la SFCE		
Autres histologies de type adulte				
Radiothérapie ganglionnaire	Sur aire envahie en cas d'adénectomie sans lymphadénectomie Adénopathies pathologiques non résécables Radiothérapie radicale	50,4 Gy 59,4 Gy		

IRS I : résection microscopiquement complète ; IRS II : résection macroscopiquement complète mais microscopiquement incomplète ou résection microscopiquement complète avec ganglions régionaux ; IRS III : résection macroscopiquement incomplète ou biopsie ; GTV : volume tumoral macroscopique ; CTV : volume cible anatomoclinique ; PTV : volume cible prévisionnel ; SFCE : Société française de lutte contre les cancers de l'enfant et de l'adolescent.

Tableau 8
Indications et modalités principales de la radiothérapie des rhabdomyosarcomes en pédiatrie.

Indication	Volumes cibles	Dose totale recommandée en cas de rhabdomyosarcome embryonnaire	Dose totale recommandée en cas de rhabdomyosarcome alvéolaire	Fractionnement	Technique
I	Tumeur primitive : GTV1 = volume initial	Pas de radiothérapie 41,4 Gy	41,4 Gy	1,8 Gy	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité et/ou curiethérapie selon les sites, l'âge et les organes critiques
Ila	pré-chirurgical	Pas de radiothérapie si tumeur réséquée	41,4 Gy		
Ilb–Ilc	CTV1 = GTV1 + 1 cm ou + 2 cm (longitudinal) si membres	complètement au moment du diagnostic			
Ilb–Ilc	Boost : résidu ou à risque au moment de la radiothérapie	Pas de radiothérapie si tumeur réséquée complètement au moment du diagnostic	41,4 Gy		
Groupe III suivi de chirurgie secondaire complète	PTV2 = GTV2 + 1–2 cm selon site/technique	41,4 Gy			
		36 Gy (régression > 66 % du vol initial) Ou 41,4 Gy (régression < 66 % du volume initial)	41,4 Gy		
Groupe III chirurgie secondaire incomplète		50,4 Gy			
Groupe III réponse complète à la chimiothérapie sans chirurgie		41,4 Gy	50,4 Gy		
Groupe III réponse incomplète à la chimiothérapie sans chirurgie		50,4 Gy (\pm boost 5,4 Gy)	50,4 Gy		
Ganglions envahis en réponse complète	Aires ganglionnaires atteintes et boost sur résidu macroscopique	41,4 Gy			
Ganglions envahis en réponse incomplète		41,4 Gy + boost 50,4 Gy			

Doses de radiothérapie à la tumeur primitive et aux ganglions, en fonction de la chirurgie initiale, de l'histologie, de la réponse à la chimiothérapie et de la chirurgie secondaire – selon le protocole RMS 2005 (Société internationale d'oncologie pédiatrique [SIOP] European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group [EPSSG]); GTV : volume tumoral macroscopique ; CTV : volume cible anatomoclinique ; PTV : volume cible prévisionnel.

Tableau 9
Indications et modalités principales de la radiothérapie des carcinomes indifférenciés du cavum en pédiatrie.

Indications	Moment de la radiothérapie	Volumes cibles	Dose	Fractionnement	Technique
Réponse > 90 % (cavum et ganglions), réponse complète, réponse partielle d'excellente qualité ; après chimiothérapie d'induction Dose réduite	Après chimiothérapie d'induction	Tumeur initiale + marges Ganglions envahis Irradiation prophylactique cervicale et sus-claviculaire bilatérale	54 Gy si réponse complète + boost 5,4 Gy si réponse partielle d'excellente qualité 50,4 Gy si N1, 45 Gy si N0	1,6–2 Gy (si boost intégré)	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou protonthérapie
Réponse (50–90 %) (cavum ou ganglions), réponse partielle après chimiothérapie d'induction Dose standard	Après chimiothérapie d'induction	Tumeur initiale + marges Ganglions envahis et irradiation prophylactique cervicale et sus-claviculaire bilatérale	54 Gy + boost 5,4 Gy 54 Gy + boost 5,4 Gy sans adénopathie résiduelle 45 Gy si N0		
Réponse < 50 %, maladie stable ou progressive après chimiothérapie d'induction Dose élevée	Après chimiothérapie d'induction	Tumeur initiale + marges Ganglions envahis et irradiation prophylactique cervicale et sus-claviculaire bilatérale	66,6 Gy 59,4 si ganglions envahis 50,4 Gy si N0		

N0 : sites ganglionnaires non envahis initialement ; N1 : sites ganglionnaires envahis au moment du diagnostic.

4. Conclusion

Ce document propose des procédures de radiothérapie pour les principales tumeurs pédiatriques qui sont nombreuses et souvent très différentes de celles des adultes. Ces traitements doivent être réalisés dans un environnement ayant l'agrément de l'INCa en raison de la complexité, rareté et technicité de la radiothérapie pédiatrique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciement

Les auteurs remercient C. Alapetite, S. Bolle, P.Y. Bondiau, C. Carrie, S. Chapet, B. Coche-Déquéant, J.L. Habrand, C. Kerr, É. Le Prisé, G. Noël, M.A. Mahé, T.D. Nguyen pour leur relecture.

Références

- [1] Cosset JM, Chargari C, Demoor D, Giraud P, Helfre S, Mornex F, et al. Prévention des cancers radio-induits. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.030> [ce numéro].
- [2] Claude L, Todisco L, Leseur J, Laprie A, Alapetite C, Bernier V. New radiation techniques in paediatric cancers. *Bull Cancer* 2011;98:571–80.
- [3] Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand J-L, et al. Tumeurs cérébrales pédiatriques : revue de la littérature en radiothérapie, état de l'art et défis pour l'avenir en ce qui concerne la protonthérapie et la carbonthérapie. *Cancer Radiother* 2015;19:775–89.
- [4] Bernier-Chastagner V, Supiot S, Carrie C, Helfre S. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques en pédiatrie. *Cancer Radiother* 2012;16:S111–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2011.09.003>.
- [5] Combs SE, Ahmadi R, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Debus J. Recurrent low-grade gliomas: the role of fractionated stereotactic re-irradiation. *J Neuro Oncol* 2005;71:319–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-004-2029-z>.
- [6] Vigneron C, Schwartz É, Trojé C, Niederst C, Meyer P, Lutz P, et al. Anesthésie générale en radiothérapie pédiatrique. *Cancer Radiother* 2013;17:534–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.06.036>.
- [7] Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, Cohen KJ, Burger P, Biegel JA, et al. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol* 2009;27:385–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.7724>.
- [8] Merchant TE, Kun LE, Wu S, Xiong X, Sanford RA, Boop FA. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2009;27:3598–604, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9494>.
- [9] Padovani L, André N, Constine LS, Muracciole X. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nat Rev Neurol* 2012;8:578–88, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2012.182>.
- [10] Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, Laperrière N, Scantlebury N, Law N, et al. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2014;1–10, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3290>.
- [11] Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, Bernier V, Padovani L, Habrand JL, et al. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: long-term results of MSFOP 98. *J Clin Oncol* 2009;27:1879–83, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6437>.
- [12] Kennedy C, Bull K, Chevignard M, Culliford D, Dörr HG, Doz F, et al. Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:292–300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.09.046>.
- [13] Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer* 2004;101:1081–9.
- [14] Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, Beckwith JB, Macklis R, Thomas PR, et al. Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTS-3 and NWTS-4: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol* 2003;57:495–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00598-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00598-4).
- [15] Padovani L, Huchet A, Claude L, Bernier V, Quetin P, Mahé M, et al. Inter-clinician variability in making dosimetric decisions in pediatric treatment: a balance between efficacy and late effects. *Radiother Oncol* 2009;93:372–6.
- [16] Hill-Kayser C, Tochner Z, Both S, Lustig R, Reilly A, Balamuth N, et al. Proton versus photon radiation therapy for patients with high-risk neuroblastoma: the need for a customized approach. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1606–11, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24606>.
- [17] Gaspar N, Brennan B, Jeys L, Dirksen U, Foulon S, Cassoni A, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-EWING Group. *J Clin Oncol* 2013;31:10518.
- [18] Claude L, Schell M. Maladie de Hodgkin : spécificités de la prise en charge en pédiatrie. *Cancer Radiother* 2009;13:527–9.
- [19] Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1064–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1741-0>.
- [20] Metwally H, Courbon F, David I, Filleron T, Blouet A, Rives M, et al. Coregistration of prechemotherapy PET-CT for planning pediatric Hodgkin's disease radiotherapy significantly diminishes interobserver variability of clinical target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:793–9.
- [21] Orbach D, Brisse H, Helfre S, Klijanienko J, Bours D, Mosseri V, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:849–53, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21372>.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Chapitre n° 32

Radiothérapie des métastases osseuses



Radiotherapy of bone metastases

S. Thureau^{a,1}, M.-H. Vieillard^{b,c,1}, S. Supiot^d, J.-L. Lagrange^{e,*,f,1}

^a Quantif-Litis EA 4108, département de radiothérapie et de physique médicale, centre Henri-Becquerel, rue d'Amiens, 76038 Rouen, France

^b Service de rhumatologie, hôpital Salengro, CHRU de Lille, rue Émile-Lainé, 59037 Lille, France

^c Département d'oncologie générale, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, 59020 Lille, France

^d Service de radiothérapie, institut de cancérologie de l'Ouest, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

^e Service de radiothérapie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Latré-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

^f Université Paris Est Créteil, avenue du Général-de-Gaulle, 94010 Créteil cedex, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Métastases osseuses
Radiothérapie
Réirradiation
Radiothérapie stéréotaxique

Keywords:

Bone metastases
Radiotherapy
Reirradiation
Stereotactic radiotherapy

RÉSUMÉ

La radiothérapie garde une place majeure dans la prise en charge des métastases osseuses. Elle est principalement utilisée dans un but palliatif à visée antalgique ou décompressive. De façon plus récente, les développements de la radiothérapie stéréotaxique et de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité laissent entrevoir son utilisation à dose curative dans la maladie oligométastatique. L'objectif de cet article est de rapporter les indications et les modalités de la radiothérapie dans ces différentes situations.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Radiotherapy plays a major role in palliative treatment of bone metastases. Recent developments of stereotactic radiotherapy and intensity modulated radiation therapy give the possibility to treat oligometastatic diseases. The objective of this paper is to report indications and treatment modalities of radiotherapy in these situations.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie appartient au large arsenal thérapeutique médicotéchnique du traitement des métastases osseuses (à côté des traitements médicaux et chirurgicaux). Sa place s'intègre dans une prise en charge globale et est discutée dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées afin de prendre en compte le moment de cette irradiation et son intégration dans la stratégie thérapeutique.

La radiothérapie a plusieurs objectifs :

- prévenir et lutter contre la douleur ;
- faciliter la recalcification osseuse ;

- limiter le risque de fracture ;
- lutter contre les fractures vertébrales et les complications, en particulier neurologiques ;
- améliorer la qualité de vie.

1.1. Effet antalgique

Après une irradiation palliative, cet effet est obtenu dans au moins 70 % des cas (réponse globale : 72 % pour une radiothérapie non fractionnée, 74 % pour une radiothérapie fractionnée ; réponse complète dans respectivement 28 % et 30 % des cas). Les mécanismes d'obtention de cet effet ne sont pas bien connus. Ils ont probablement plusieurs origines. La sédation peut provenir de la réduction du volume de la métastase, sans que cela puisse expliquer la rapidité de l'effet obtenu (quelques jours). Ces effets ne sont pas liés aux doses d'irradiation utilisées.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lagrange.jeanleon@gmail.com (J.-L. Lagrange).

¹ Gemo : Groupe européen d'étude des métastases osseuses.

Chez certains patients, une aggravation de la douleur (*pain flare*) dans les suites d'une irradiation est décrite. Ce phénomène est associé à une aggravation d'au moins 1 point de la douleur dans 40 % des cas quel que soit le schéma d'irradiation utilisé et peut nécessiter une augmentation importante des prises de morphiniques. Cet effet survient dans 80 % des cas dans les 5 jours suivant l'irradiation et dure 1,5 jour. Il semble que ce phénomène soit plus fréquent chez les patients atteints de cancer du sein comparativement aux autres. Une étude de phase 2 réalisée par Hird et al. suggère que l'utilisation de corticoïdes permettrait de prévenir l'aggravation de la douleur [1].

1.2. Effet de consolidation et radiothérapie postopératoire

L'effet de consolidation est recherché soit en raison d'un risque de fracture, soit en complément d'un geste chirurgical de fixation, soit afin d'éviter une fracture vertébrale. Il a été montré que dans 65 à 85 % des métastases osseuses ostéolytiques, une réossification était obtenue. La réparation se fait par reconstruction d'un os mature par ostéogenèse directe, moins souvent par ossification hétérotopique. Ainsi, Weber et al. ont étudié par ostéodensitométrie la densité osseuse à un, trois et six mois après une irradiation de 30 Gy en dix séances [2]. Il apparaît que la recalcification est maximale à trois mois. Elle débute dès le premier mois. Koswig et al. ont montré qu'une meilleure consolidation était statistiquement obtenue après une irradiation fractionnée qu'après une irradiation non fractionnée [3]. Après une dose de 30 Gy, une reminéralisation est observée dans 70 % des cas (cancer du sein, 77 %, cancer bronchique, 27 %, cancer du rein, 25 %). Toutefois, au niveau des os longs et porteurs, la radiothérapie n'annule pas le risque de fracture lorsqu'il préexiste.

Par ailleurs, l'irradiation postopératoire limite le risque de dissémination tumorale dans la diaphyse en cas d'enclouage ou de prolifération autour d'une prothèse. Dans les compressions médullaires, après chirurgie, la radiothérapie réduit le risque de récurrence et doit toujours être délivrée.

1.3. Compression médullaire

La radiothérapie joue un rôle important dans la prévention des compressions médullaires dont on connaît l'impact négatif sur la survie. Celle-ci n'excède pas quelques mois lorsque le déficit neurologique est constitué. Cinq pour cent des patients atteints de métastases vertébrales souffriront d'une compression neurologique. Il s'agit, le plus souvent, de cancers du sein, de la prostate ou du poumon. Devant une symptomatologie de compression médullaire, même limitée à un syndrome lésionnel (symptomatologie douloureuse persistante, associée à des radiculalgies), il est nécessaire de faire un bilan radiologique approprié avec une IRM et une scanographie afin de proposer, le plus précocement possible, la stratégie thérapeutique adaptée. Les indications doivent prendre en compte le statut du patient, sa maladie, la durée d'installation des signes neurologiques, l'atteinte épидurale, la stabilité du rachis, la qualité osseuse et le type tumoral, particulièrement son caractère radiorésistant. Plusieurs équipes ont élaboré des scores ou des arbres décisionnels permettant de proposer des attitudes plus ou moins agressives incluant ou non la chirurgie ou des irradiations stéréotaxiques [4]. Toutefois, il reste nécessaire de prendre en considération à la fois les avancées thérapeutiques médicamenteuses vis-à-vis des maladies concernées, mais également l'évolution des techniques de stabilisation chirurgicale ou percutanée. L'essai randomisé de Patchell et al., comparant la chirurgie décompressive et la radiothérapie exclusive en cas de compression médullaire, a confirmé que la chirurgie devait être préconisée en première intention, suivie d'une irradiation, plutôt qu'une irradiation exclusive car un meilleur résultat fonctionnel est obtenu [5].

Les indications d'irradiation exclusive reposent généralement sur les contre-indications de la chirurgie : patient dont l'état général est altéré, atteinte neurologique irréversible, par exemple. Certaines présentations très hémorragiques nécessitent une embolisation préalable au geste chirurgical (métastase de cancer du rein ou de la thyroïde).

2. Dose totale et fractionnement

2.1. Données générales

Les données récentes de la littérature permettent de se faire une opinion fondée sur les différentes modalités d'irradiation que l'on peut proposer aux patients. Tous les essais prospectifs comportant une irradiation localisée ont été inclus dans ces méta-analyses et sont regroupés en trois catégories [6] :

- ceux comparant des séances uniques (4 Gy contre 8 Gy) ;
- ceux comparant une séance unique à/et un fractionnement (huit essais, 8 Gy en une séance contre 20 Gy en cinq fractions ou 30 Gy en dix fractions) ;
- ceux comparant plusieurs modalités de fractionnement : six essais (15 à 20 Gy contre 24 à 30 Gy).

Ainsi, selon les auteurs, les recommandations suivantes peuvent être retenues [6] :

- si l'effet antalgique est l'objectif principal devant une métastase unique non compliquée ou devant des métastases peu nombreuses, la dose unique est le schéma de choix [7,8] ;
- en revanche, si l'objectif est autre, le choix peut être différent et plusieurs sous-groupes peuvent être distingués :
 - en cas de fracture ou de risque de fracture, de masse importante dans les tissus mous au contact de la métastase osseuse, les schémas fractionnés avec des doses élevées sont préconisés,
 - s'il existe une épидurite, les schémas fractionnés sont préconisés,
 - enfin, l'intérêt d'une dose élevée fractionnée n'a pas été mis en évidence, même en cas de pronostic favorable.

En conclusion, en situation d'irradiation palliative antalgique plusieurs options, en radiothérapie conformationnelle, sont possibles dont les résultats sont équivalents. Cependant, le consensus international propose de privilégier les séances uniques de 8 Gy.

2.2. Compression médullaire

En cas de compression médullaire, plusieurs schémas d'irradiation sont possibles selon les situations [9]. En situation postopératoire, le schéma de dose utilisé dans l'essai de Patchell et al. est de 30 Gy en dix séances [5]. Ce traitement est débuté 15 jours après la chirurgie.

En situation non chirurgicale, plusieurs options sont possibles. L'utilisation de traitements non fractionnés semble possible comme le démontrent les essais de Maranzano et al. [10]. Ainsi, pour les patients en mauvais état général, une séance unique de 8 Gy est possible, avec des résultats équivalents à ceux obtenus avec des schémas classiques. Pour les patients en bon état général, 20 Gy en cinq fractions ou 30 Gy en dix fractions peuvent être proposés.

Une revue de la littérature récente a fait le point concernant l'utilité des corticoïdes, le mode de fractionnement et l'utilité de l'irradiation en cas de tumeurs primitives dites « radiorésistantes » (reins, etc.). Il est recommandé que tous les patients reçoivent une

corticostéroïde à base de dexaméthasone dès les premiers signes et qu'elle soit poursuivie pendant la durée de l'irradiation [9].

Enfin, après irradiation pour métastases vertébrales, une compression médullaire peut être diagnostiquée. La fréquence est de l'ordre de 3 %, bien qu'elle soit légèrement plus élevée en cas d'irradiation unique, la différence n'est pas statistiquement significative [8]. Il est possible, en cas de nécessité, de proposer une réirradiation. Les doses utilisées dans les différentes études sont de 4 à 20 Gy en une à quatre séances et la dose cumulée est toujours inférieure à 120 Gy (dose équivalente biologique) [11,12]. Elles doivent être réévaluées en fonction de la situation dosimétrique et clinique justifiant une réirradiation.

2.3. Douleurs neuropathiques

Une étude a spécifiquement évalué l'effet de l'irradiation sur les douleurs neuropathiques : 8 Gy ont été comparés à 20 Gy en cinq fractions, sans différence statistique entre ces deux groupes. En revanche, il semble que les traitements fractionnés soient plus efficaces pour retarder la réapparition des symptômes, ce qui fait privilégier ce type de traitement [11].

2.4. Réirradiations

Après irradiation pour métastase osseuse, si le résultat antalgique n'est pas obtenu, il est parfois réalisé une nouvelle irradiation. La fréquence des réirradiations peut être évaluée à partir des études prospectives, avec une plus grande fréquence après irradiation en une séance que dans les traitements fractionnés : 20 % contre 8 %. Néanmoins, la décision de réirradier reste subjective, et il semble plus aisé de réirradier après une dose unique de 8 Gy qu'après 30 Gy en dix fractions, délivrée à proximité d'un organe dont le seuil de tolérance est de 45 Gy. Avec ces retraitements, une bonne réponse est généralement obtenue. Plusieurs études en ont évalué la faisabilité. Dans les choix de dose doivent être pris en compte les doses reçues antérieurement, le siège ainsi que le délai entre les deux traitements. Les doses utilisées sont variables. Ainsi des séances uniques de 4 Gy, voire 8 Gy, sont parfois utilisées. Les taux de réponses sont de 46 à 87 % selon les auteurs.

Une méta-analyse récente a confirmé qu'il est possible de réirradier, avec un taux de réponse de 60 % environ [13]. Les critères retenus pour mettre en route ce traitement sont :

- une absence de contrôle de la douleur ou progression après l'irradiation initiale ;
- une réponse partielle après le traitement initial et espoir d'une meilleure réponse ;
- une rechute de la douleur après une réponse initiale partielle ou totale.

Généralement, les traitements utilisés étaient hypofractionnés. Dans trois études, une toxicité a été retrouvée dans 0 et 30 % des cas. Les taux de réponses (complètes + partielles) étaient de 58 %, dont 16 à 28 % de réponses totales, 28 à 45 % de réponses partielles. Le délai pour l'obtention de la réponse était de 3 à 5 semaines et la durée de la rémission de 15 à 22 semaines. Un essai du National Cancer Institute du Canada (NCIC) a randomisé 8 Gy en une séance contre 20 Gy en cinq fractions, chez des patients ayant déjà été irradiés pour une métastase osseuse. L'objectif principal était le taux de réponse globale à deux mois. En intention de traitement, les taux de réponse étaient de 28 % (8 Gy) et de 32 % (20 Gy). La tolérance était moins bonne avec le fractionnement. En conclusion, 8 Gy en une séance n'est pas inférieur à 20 Gy [14].

Ces retraitements, proposés soit en raison du développement de métastases osseuses en terrain irradié ou devant l'échec d'une irradiation antalgique, nécessitent une analyse précise des traitements

antérieurs, des bénéfices attendus et d'informer le patient des risques encourus.

2.5. Irradiation postopératoire

Il est difficile de proposer formellement une recommandation sur la dose qui peut être proposée dans cette situation. Seuls Townsend et al. ont évalué l'utilité d'une irradiation postopératoire [15]. La dose utilisée était de 30 Gy en dix séances. Le délai n'était pas non plus précisé.

3. Examens nécessaires à la préparation de l'irradiation, description des protocoles d'acquisition des données anatomiques

Un bilan radiologique adapté est indispensable afin de déterminer le choix thérapeutique (chirurgie, radiothérapie, etc.) et les modalités de la radiothérapie (volume, fractionnement).

La tomодensitométrie est l'examen de première intention. Sa sensibilité et sa spécificité sont très largement supérieures à la radiographie standard. Toutefois, les localisations osseuses ne sont visibles que si elles modifient les travées osseuses, sur le versant ostéolytique ou ostéocondensant. La tomодensitométrie permet également de mettre en évidence les possibles envahissements des parties molles. Sa réalisation est indispensable avant une décision chirurgicale ou un traitement de radiologie interventionnelle en renseignant sur le caractère stable ou non des lésions rachidiennes et sur le risque de fracture des lésions des os longs. Toutefois, les radiographies standard offrent la possibilité de visualiser l'ensemble de la pièce osseuse et permettent l'étude de la corticale des os longs avant chirurgie. En revanche, les lésions infiltrant la moelle sont difficiles à mettre en évidence.

L'IRM doit être employée, en première intention, en cas de suspicion de complications neurologiques (carcinomatose épидurale et compression médullaire). Dans le contexte d'une symptomatologie neurologique, sa réalisation en urgence est nécessaire pour l'évaluation de l'atteinte épидurale et de l'extension des lésions sur l'ensemble des segments rachidiens. Elle permet également de repérer les zones déjà irradiées.

Plusieurs séquences sont indispensables à l'analyse de la trame osseuse, la séquence en spin écho pondérée T1 est la base de l'investigation de la moelle osseuse. Dans la pratique courante, des séquences additionnelles en pondération T2 et en saturation de graisse sont acquises quasi systématiquement, pour augmenter la sensibilité de la technique dans la détection des lésions tumorales. Enfin, l'injection de produit de contraste (chélate de gadolinium) est parfois nécessaire, utilisée lorsqu'il existe une ambiguïté d'interprétation des images pondérées en T1 obtenues en contraste spontané. L'IRM est indispensable en cas de radiothérapie en conditions stéréotaxiques afin de réaliser une fusion avec la scanographie dosimétrique pour une meilleure définition des organes à risque en particulier le cordon médullaire, le cône terminal, les racines nerveuses, etc.

La scintigraphie osseuse aux diphosphonates technétiés (^{99m}Tc-MDP) est un examen sensible mais peu spécifique pour le diagnostic et le suivi des localisations osseuses. Elle peut être prise en défaut en cas de lésion purement lytique. La spécificité de l'IRM lui est supérieure [16].

La tomographie par émission de positons (TEP) est utile pour le *staging* de nombreux cancers primitifs. Elle peut aider dans la décision stratégique [17]. Des traceurs spécifiques à l'os peuvent apporter des éléments importants dans le *staging* osseux, comme le fluorure de sodium (FNa).

Les patients atteints de métastases osseuses ont souvent une histoire cancérologique. Ils peuvent avoir déjà été irradiés soit à

titre curatif pour leur tumeur primitive, soit pour des métastases. Avant d'entreprendre une nouvelle irradiation, il est nécessaire de se procurer tous les documents qui permettent de connaître les doses reçues, les volumes traités et les techniques utilisées. Cela est impératif en cas de réirradiation d'un volume antérieurement traité. Ces éléments permettront d'étayer une décision thérapeutique en toute sécurité. De plus, il est parfois nécessaire de reconstituer ce qui a été antérieurement traité et de faire des cumuls de doses avec toutes les précautions nécessaires à leur interprétation.

4. Description des protocoles d'acquisition des données anatomiques

Bien que l'on soit en situation palliative le positionnement du patient doit être précis, reproductible et confortable, afin qu'il ne bouge pas pendant l'irradiation. La douleur spontanée présente ou celle déclenchée par la position peut nécessiter de prémédiquer le patient avec des antalgiques de palier III d'action rapide. Au niveau des membres, il est parfois nécessaire d'utiliser des moyens de contention, comme cela est proposé pour les irradiations des sarcomes.

5. Délimitation des volumes d'intérêt

5.1. Définition du volume tumoral macroscopique

Le volume tumoral macroscopique est défini par la métastase, visible en imagerie sous l'aspect d'une lyse ou d'une condensation osseuse. L'extension aux parties molles est aussi incluse dans ce volume.

5.2. Définition du volume cible anatomoclinique

5.2.1. Définition du volume cible anatomoclinique en irradiation conformationnelle

Les recommandations concernant les différents segments osseux, particulièrement en ce qui concerne les os longs, sont floues. Ainsi, pour construire le volume cible anatomoclinique des os longs, il est recommandé de créer une marge latérale d'au moins 2 cm autour du volume tumoral visible radiologiquement, qui prend en compte l'atteinte osseuse mais aussi l'atteinte des parties molles. Des marges de 2 à 5 cm dans le axe craniocaudal sont recommandées. En revanche, en présence de matériel chirurgical, il est recommandé de prendre en compte l'ensemble du matériel orthopédique, particulièrement s'il s'agit d'un clou diaphysaire afin de traiter l'ensemble du tissu médullaire, qui peut être ensemencé lors du geste chirurgical. Cela évite le développement de métastases en bordure de volume irradié. Par ailleurs, il est généralement recommandé que les volumes traités laissent, de part et d'autre, une bordure de tissus non irradiée afin d'éviter un risque de fibrose circulaire favorisant le développement d'un œdème sous-jacent. Enfin, en l'absence d'envahissement, les articulations doivent être épargnées.

Pour les vertèbres, le volume doit inclure au moins une vertèbre sus- et sous-jacente à la vertèbre douloureuse et/ou pathologique. L'inclusion ou non des apophyses transverses et postérieures, lorsqu'elles ne semblent pas atteintes, se discute. Il est possible de s'inspirer de la classification proposée pour les irradiations stéréotaxiques [18]. La recommandation en irradiation conformationnelle tridimensionnelle est d'inclure l'ensemble du corps vertébral. Par ailleurs, il est indispensable de prendre en compte l'envahissement des parties molles adjacentes repéré sur l'imagerie diagnostique, en particulier intracanalair, dans l'axe craniocaudal, visible en IRM. L'atteinte extravertébrale est considérée comme

faisant partie du volume tumoral macroscopique. Lorsqu'il y a une atteinte neurologique avec épидурite, le volume est modifié, ce qui justifie une extension sus- et sous-jacente plus importante, selon l'IRM.

5.2.2. Définition du volume cible anatomoclinique en irradiation stéréotaxique

Contrairement à l'irradiation conventionnelle qui inclut en général un ou plusieurs segments osseux limitrophes, un volume tumoral macroscopique pour irradiation stéréotaxique est défini à partir du volume macroscopiquement visible en scanographie-IRM. Pour les localisations vertébrales, un volume cible anatomoclinique est défini en fonction de la localisation de ce volume tumoral macroscopique selon les recommandations du consensus international de radiochirurgie [17].

5.3. Définition du volume cible prévisionnel

La construction du volume cible prévisionnel prend en compte la reproductibilité du traitement, les antécédents éventuels d'irradiation. En irradiation classique ou conformationnelle, les marges sont de l'ordre du centimètre. En irradiation stéréotaxique, la marge est le plus souvent réduite (2 mm en général). Pour les localisations proches d'un organe à risque (moelle épinière, intestin, estomac, œsophage), le volume cible prévisionnel peut être réduit, voire limité, au volume cible anatomoclinique (Fig. 1). Ainsi, une distance de 3 à 6 mm en tout point du volume cible prévisionnel et de la moelle épinière ou des racines de la queue de cheval doit être respectée [19]. En cas de volume cible réduit et de distance minimale entre tumeur et canal médullaire inférieure à 1 mm, les pédicules, les apophyses transverses et l'espace épидурal sont les sites de récurrence locale les plus fréquents [20,21].

5.4. Définition des organes à risque

La délimitation des organes à risque est indispensable afin d'optimiser la balistique. Ils sont définis selon les régions irradiées. Ainsi pour les irradiations vertébrales la moelle est toujours délimitée. Il faudra être particulièrement précis en cas d'irradiation stéréotaxique à haute dose. Il est utile de différencier canal vertébral et cordon médullaire, puis de définir un volume prévisionnel des organes à risque (*Planning organ at risk volume* [PRV]) et cordon médullaire.

Lors d'une irradiation du rachis cervical, la filière pharyngolaryngée peut être définie comme organe à risque. Au niveau du rachis thoracique les organes à risque sont : les poumons, le cœur et l'œsophage. Au niveau du rachis lombaire, les reins, le foie, l'intestin ou tout autre organe dont on souhaite connaître la dose reçue. L'interprétation de l'histogramme dose-volume devra prendre en compte le fractionnement utilisé.

6. Techniques d'irradiation

6.1. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle « standard »

Plusieurs solutions au niveau du rachis sont considérées comme acceptables mais conduisent à une grande hétérogénéité des prescriptions. Aussi, le point de spécification de la dose a été précisé par des consensus [8].

Lorsque l'on traite par un faisceau postérieur unique, il est possible de prescrire soit à mi-vertèbre, soit au niveau du bord antérieur du corps vertébral. En cas de faisceaux opposés, il est recommandé de prescrire à mi-épaisseur du patient. Dans une étude de pratique récente réalisée auprès des oncologues radiothérapeutes de langue française, la technique la plus utilisée était celle

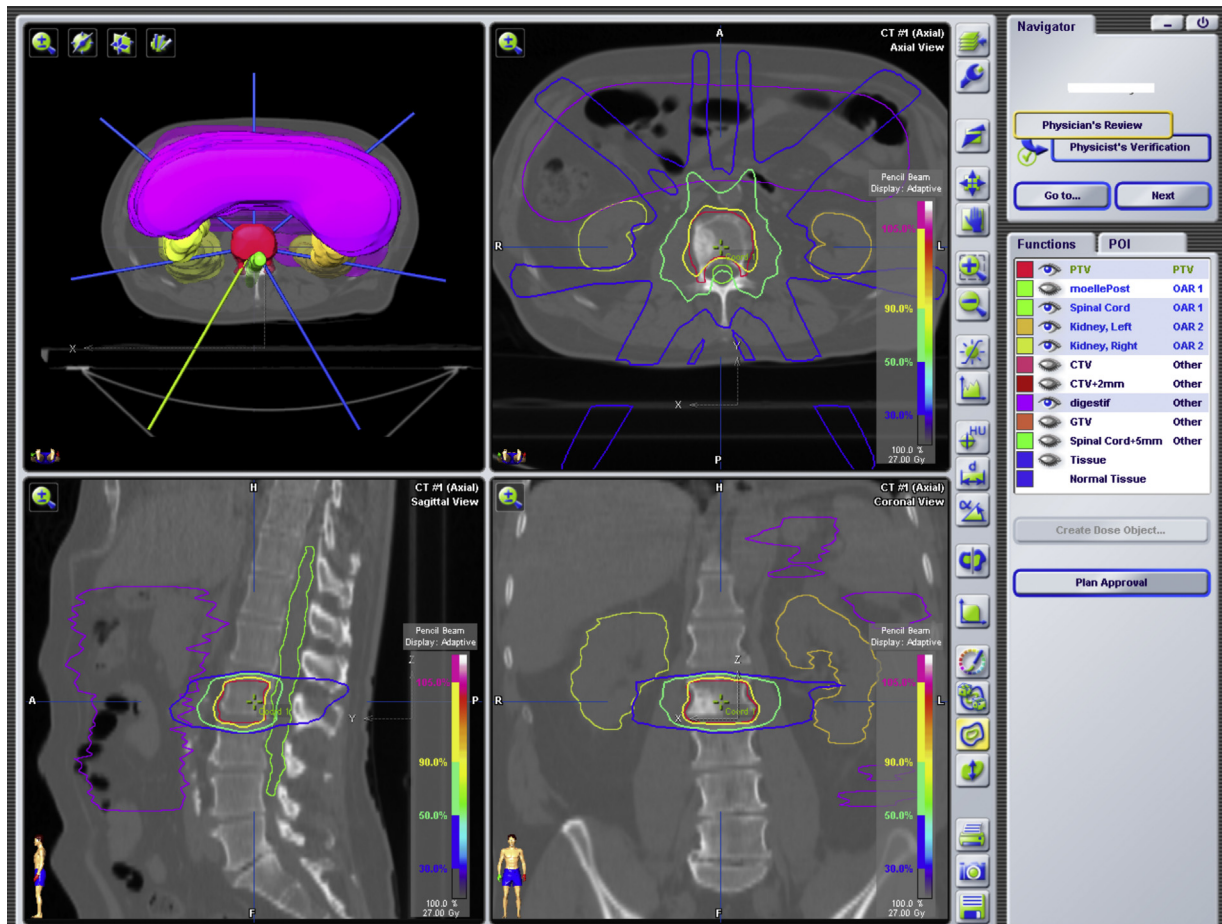


Fig. 1. Irradiation stéréotaxique d'une métastase de la vertèbre L2.

de deux faisceaux antéropostérieurs (75 %), la dose étant prescrite à mi-épaisseur (30 %) ou avec des faisceaux non également pondérés (45 %) [22]. Dans cette étude, l'optimisation de la répartition de dose était souhaitable et une dosimétrie était réalisée dans 85 % des cas.

Par exemple, pour l'irradiation du rachis la technique peut être simple, utilisant deux faisceaux opposés en spécifiant la dose au milieu du corps vertébral ou à la limite antérieure de la vertèbre, mais des techniques un peu plus élaborées peuvent être utilisées, améliorant la répartition de la dose et protégeant les organes sains antérieurs comme l'œsophage, le cœur, les reins ou l'intestin. Il est préférable de limiter la dose délivrée par le faisceau antérieur. En utilisant de telles techniques, il est possible de vérifier s'il y a une relation dose–effet, même en situation métastatique. Les techniques utilisant plus de deux faisceaux sont recommandées sauf situations particulières nécessitant de protéger des organes à risque (par exemple : reins, filière pharyngée...).

Sur la Fig. 2, plusieurs techniques d'irradiation sont présentées comparativement. Ces figures montrent qu'il est possible d'optimiser l'irradiation du volume cible tout en protégeant les tissus sains selon le choix de la technique.

Toutefois, ces recommandations ne prennent pas en compte des situations particulières comme celles du rachis cervical ou thoracique supérieur. Dans ces situations, il est préférable de traiter par des faisceaux latéraux, ou obliques, afin de préserver la filière aérodigestive et d'éviter les épaules.

Pour l'irradiation des membres, il est recommandé d'utiliser des faisceaux opposés. En revanche, pour les os plats des ceintures scapulaire et pelvienne, il n'existe pas de recommandation

particulière : la balistique et la dosimétrie sont adaptées selon l'imagerie de repérage et les organes voisins.

6.1.1. Objectifs et contraintes de dose

Les irradiations à visée antalgique interviennent fréquemment en zone irradiée ; il est alors indispensable de prendre en compte les traitements antérieurs pour décider de cette nouvelle irradiation et de ses modalités. Une reconstruction des traitements antérieurs conjointement avec le projet actuel est recommandée.

Lorsque ce volume inclut la moelle, la dose maximale admise à la moelle épinière est de 45 Gy (en équivalent biologique). Il s'agit, par ailleurs, d'un organe dit « en série ». Afin de calculer la dose biologique équivalente en cas de modifications du fractionnement, le rapport α/β est utilisé. Pour la moelle, ce rapport est estimé à 2 [23]. La majorité des données sur la tolérance médullaire provient de travaux sur l'animal. Ces derniers travaux ont notamment démontré l'importance du délai pour la récupération médullaire, et la possibilité de retraitement. Le risque de myélopathie radique dépend en premier lieu de la dose totale reçue par la moelle lors du traitement initial. L'ensemble des travaux rappelle l'importance de cofacteurs favorisant la toxicité médullaire, comme l'âge avancé, l'atteinte vasculaire, la chimiothérapie concomitante, l'importance du volume irradié (ensemble de la moelle ou moelle antérieure ou postérieure)... [24]. Le taux de myélopathie radique dans les travaux publiés de réirradiation est faible malgré des doses biologiques à la moelle allant jusqu'à 69 Gy (dose biologique équivalente calculée pour un rapport α/β à 3). Nieder et al. ont estimé que le risque de toxicité médullaire était quasi nul si :

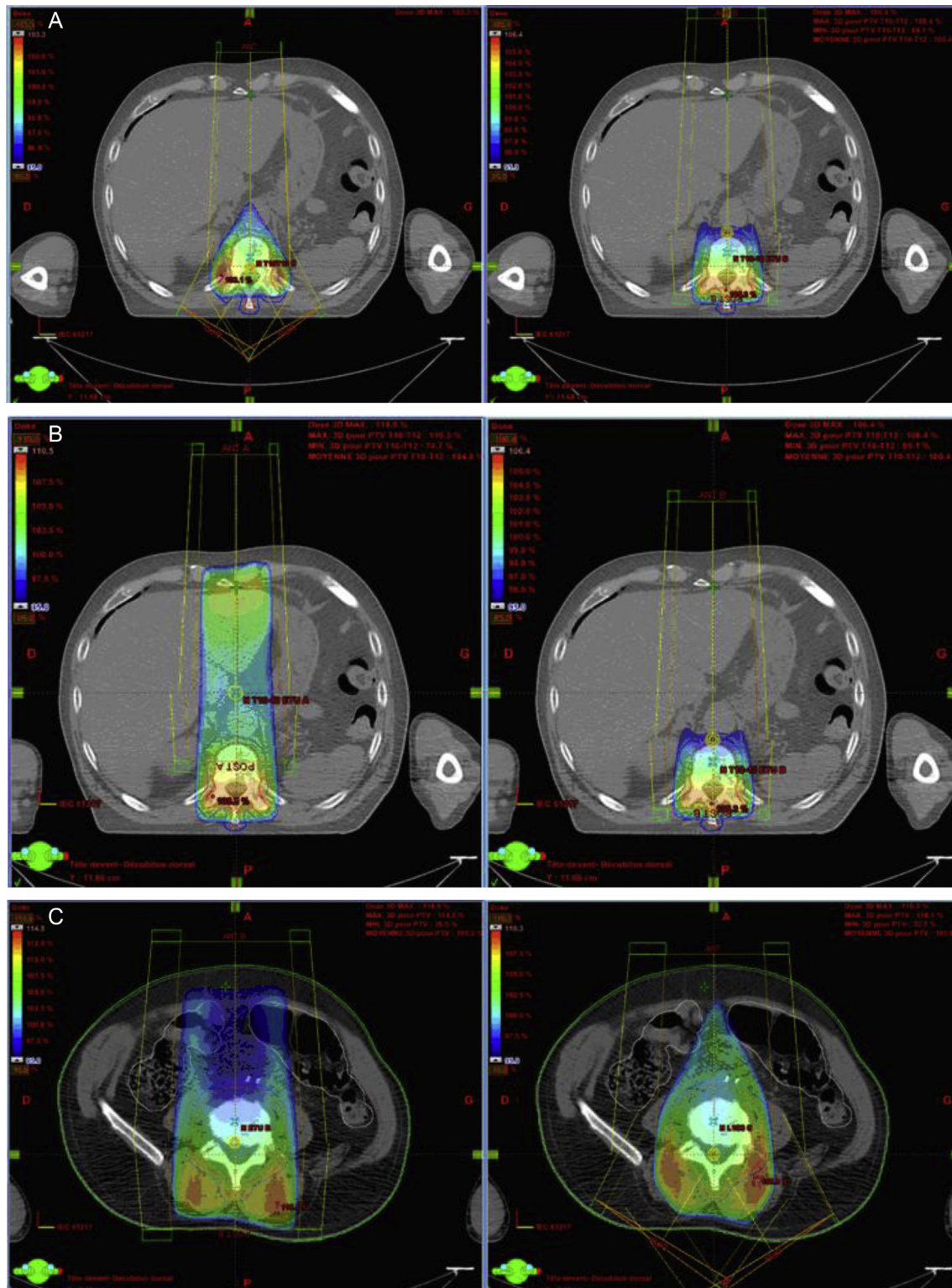


Fig. 2. A. Vertèbre thoracique, comparaison d'une irradiation par faisceaux antéropostérieurs et par faisceaux obliques postérieurs et un faisceau antérieur (isodose 95 %). B. Irradiation du rachis dorsal par des faisceaux antéropostérieurs, point de spécification à mi-épaisseur ou au niveau du bord antérieur de la vertèbre (isodose 95 %). C. Comparaison faisceaux antéropostérieurs/faisceaux obliques postérieurs (isodose 95 %), à gauche répartition de la dose deux tiers faisceau postérieur/un tiers faisceau antérieur, à droite répartition de deux faisceaux obliques postérieurs.

- une dose effective biologique (*biological effective dose* [BED]) cumulée était inférieure ou égale à 120 Gy ;
- un intervalle d'au moins six mois était respecté entre les deux séquences d'irradiation ;
- aucune des deux séquences d'irradiation n'apportait une dose effective biologique supérieure à 98 Gy [23].

6.2. Description de la technique en conditions stéréotaxiques

Comme toute radiothérapie en conditions stéréotaxiques extracrânienne, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques osseuse repose sur les six critères exposés par Timmerman et al. [25] :

Tableau 1

Contraintes aux organes à risque lors d'une irradiation stéréotaxique à fortes doses selon le fractionnement adapté de Timmerman [27].

	Cinq fractions	Trois fractions	Une séance
Moelle	Max 30 Gy V22,5 < 0,25 cm ³ V13,5 < 1,2 cm ³	Max 22 Gy V18 < 0,25 cm ³ V11 < 1,2 cm ³	Max 14 Gy V10 < 0,25 cm ³ V7 < 1,2 cm ³
Queue de cheval	Max 34 Gy V30 < 5 cm ³	Max 24 Gy V22 < 5 cm ³	Max 16 Gy V14 < 5 cm ³
Œsophage	Max 32 Gy V27,5 < 5 cm ³	Max 25 Gy V21 < 5 cm ³	Max 19 Gy V14 < 5 cm ³
Cœur	Max 38 Gy V32 < 15 cm ³	Max 30 Gy V24 < 15 cm ³	Max 22 Gy V16 < 15 cm ³
Estomac	Max 32 Gy V28 < 10 cm ³	Max 24 Gy V21 < 5 cm ³	Max 16 Gy V13 < 10 cm ³
Poumons (droit + gauche – volume cible prévisionnel)	V12,5 < 1 500 cm ³ V13,5 < 1 000 cm ³	V20 Gy < 20 % V10 < 30 % V5 < 50 %	V5 < 50 % V7 < 1 500 cm ³
Peau	Max 32 Gy	Max 24 Gy	V14 < 10 cm ³
Trachée	Max 38 Gy V32 < 15 cm ³	Max 30 Gy V24 < 15 cm ³	Max 22 Gy V16 < 15 cm ³
Jéjunum/iléon	Max 35 Gy V19,5 < 5 cm ³	Max 27 Gy V16 < 5 cm ³	Max 19 Gy V10 < 5 cm ³
Rectum	Max 38 Gy V25 < 20 cm ³	Max 30 Gy V20 < 20 cm ³	Max 22 Gy V11 < 20 cm ³
Vessie	Max 38 Gy V18,3 < 15 cm ³	Max 30 Gy V15 < 15 cm ³	Max 22 Gy V9 < 15 cm ³
Reins bilatéraux	V17,5 < 200 cm ³	V15 < 33 %	V8 < 200 cm ³

Max : dose maximale ; Vx : volume recevant x Gy.

- un repositionnement optimal entre la tomодensitométrie de simulation et le traitement ;
- une immobilisation précise pendant la durée de la séance ;
- une exposition minimale des tissus sains voisins ;
- une prise en compte rigoureuse des mouvements des organes à risque et de la cible ;
- un repositionnement centré sur la tumeur ou les marqueurs permettant de la localiser et ;
- une dose élevée par fraction avec une précision millimétrique.

La nature radio-opaque des lésions osseuses peut permettre de s'affranchir de la nécessité d'insérer un marqueur fiduciaire, mais les contraintes d'immobilisation et de repositionnement chez ces patients souvent douloureux rendent la réalisation d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée osseuse de qualité parfois périlleuse. Ces techniques sont indiquées chez des patients oligométastatiques (moins de cinq métastases) au niveau du rachis, en cas de reliquat postopératoire et en situation de récurrence en territoire irradié [26].

6.2.1. Objectifs et contraintes de dose

Il n'existe pas de schéma de dose standard : les doses de radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée non fractionnées sont comprises entre 8 et 25 Gy alors que celles fractionnées sont comprises entre 16 et 40 Gy, sans élément permettant d'affirmer la supériorité d'un schéma sur un autre. La dose équivalente biologique de tels schémas hypofractionnés est équivalente à une dose de 31 à 81 Gy pour la tumeur et de 28 à 64 Gy pour la

Tableau 2

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des métastases osseuses.

Volume cible	Dose totale/fractions	Technique recommandée	Techniques possibles acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Rachis irradiation palliative antalgique</i> Vertèbre(s) atteinte(s) et une vertèbre sus- et sous-jacente	8 Gy/1 séance ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	Radiothérapie hémicorporelle	Irradiation large multisites
Extension extravertébrale, en particulier intracanalair (IRM)	20–30 Gy/4–10 fractions		Radiothérapie bidimensionnelle	Faisceau unique postérieur	
<i>Os longs</i> Lésion osseuse (+ extension aux parties molles) + marges 5 cm craniocaudal/2 cm latéral	20–30 Gy/4–10 fractions 8 Gy/1 fractions	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	Radiothérapie bidimensionnelle	Faisceau unique	Irradiation large multisites
<i>Irradiation après chirurgie (os long ou vertèbre)</i> Volume cible anatomo-clinique : tout le matériel chirurgical et la cicatrice	30 Gy/10 fractions 20 Gy/5 fractions	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	Radiothérapie bidimensionnelle	Faisceau unique Irradiation circulaire	
<i>Compression médullaire</i> Opérée Non opérée	30 Gy/10 fractions ^a 20 Gy/5 fractions 8–10 Gy/1 séance ^a	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité		Stéréotaxie hypofractionnée
<i>Douleurs neuropathiques</i>	8 Gy/1 séance ^a 20–30 Gy/4–10 fractions	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité		
<i>Réirradiation</i> Limité au volume atteint	Dose adaptée selon les doses antérieurement reçues	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité Stéréotaxique		Faisceau unique	
<i>Métastase unique (oligométastase)</i> Volume adapté selon extension (<i>International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines</i>)	Dose tumoricide Selon protocole Dose adaptée selon segment médullaire à proximité	Dans le cadre ET Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Stéréotaxie	Stéréotaxie Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ± volumique		

ET : essai thérapeutique.

^a Evidence-based medicine (EBM).

moelle épinière. Selon le type d'appareil utilisé, la dose est le plus souvent prescrite sur une isodose englobant le volume cible prévisionnel (par exemple : isodose 90 %) ou bien selon une technique d'irradiation plus homogène impliquant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) (par exemple : 95 % du volume cible prévisionnel doivent recevoir 95 % de la dose). Aucun schéma ne s'impose particulièrement, mais l'accent doit avant tout être mis sur le respect des contraintes aux organes à risque. Il n'existe pas de contraintes définitivement validées pour la réalisation d'une irradiation stéréotaxique, mais celles écrites par Timmerman en 2008 (Tableau 1) sont généralement appliquées et semblent finalement conduire à une tolérance acceptable des irradiations stéréotaxiques [27].

7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur sera réalisé au minimum par imagerie portal ou embarquée bidimensionnelles de basse énergie (kV) pour les irradiations conformationnelles. La qualité du repositionnement est primordiale lors des traitements stéréotaxiques pour délivrer la dose prescrite sur la tumeur au contact des tissus sains les plus à risque. L'imagerie quotidienne embarquée et les systèmes de contention jouent donc un rôle prépondérant dans ce type d'irradiation.

Le Tableau 2 présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie des métastases osseuses.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hird A, Zhang L, Holt T, Fairchild A, DeAngelis C, Loblaw A, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: a phase II study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:329–35.
- [2] Weber W, Rösler HP, Doll G, Dostert M, Kutzner J, Schild H. The percutaneous irradiation of osteolytic bone metastases—a course assessment. *Strahlenther Onkol* 1992;168:275–80.
- [3] Koswig S, Buchali A, Bohmer D, Schlenger L, Budach V. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. *Strahlenther Onkol* 1999;175:509–14.
- [4] Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013;18:744–51.
- [5] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643–8.
- [6] Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004721.
- [7] Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:112–24.
- [8] Chow E, Hoskin P, Mitera G, Zeng L, Lutz S, Roos D, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1730–7.
- [9] Loblaw DA, Mitera G, Ford M, Laperriere NJ. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:312–7.
- [10] Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Lupattelli M, Bellavita R, et al. 8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009;93:174–9.
- [11] Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, et al. Trans-Tasman Radiation Oncology, TROG 96.05. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005;75:54–63.
- [12] Maranzano E, Trippa F, Casale M, Anselmo P, Rossi R. Reirradiation of metastatic spinal cord compression: definitive results of two randomized trials. *Radiother Oncol* 2011;98:234–7.
- [13] Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooyen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:8–14.
- [14] Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:164–71.
- [15] Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE. Role of post-operative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:43–9.
- [16] Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, Carey J, Wroblecka JT, Melhem ER, et al. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1655–61.
- [17] Hur J, Yoon CS, Ryu YH, Yun MJ, Suh JS. Accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for diagnosis of single bone metastasis: comparison with bone scintigraphy. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:812–9.
- [18] Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotaxic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e597–605.
- [19] Ryu S, Jin JY, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 2007;109:628–36.
- [20] Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 2007;7:151–60.
- [21] Nelson JW, Yoo DS, Sampson JH, Isaacs RE, Larrier NA, Marks LB, et al. Stereotactic body radiotherapy for lesions of the spine and paraspinal regions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1369–75.
- [22] Magné N, Chargari C, Mirimanoff RO, Olivier P, Vuillez JP, Tubiana-Hulin M, et al. European French-speaking study from the GEMO group on bone metastases management: a special focus on external beam radiotherapy practice survey. *Support Care Cancer* 2011;19:1565–72.
- [23] Nieder C, Grosu AL, Andrastschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:851–5.
- [24] Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S42–9.
- [25] Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007;25:947–52.
- [26] Pichon B, Thillays F, Bourcier C, Mahé MA, Supiot S. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases osseuses. *Cancer Radiother* 2014;18:342–9.
- [27] Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:215–22.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 33

Radiothérapie des sarcomes des tissus mous de l'adulte



Radiotherapy of adult soft tissue sarcoma

C. Le Péchoux^{a,*}, L. Moureau-Zabotto^b, C. Llacer^c, A. Ducassou^d, P. Sargos^e,
M.P. Sunyach^f, J. Thariat^g

^a Département de radiothérapie, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^b Département de radiothérapie, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, BP 156, 13273 Marseille cedex 9, France

^c Département de cancérologie radiothérapie, institut du cancer de Montpellier (ICM), Val-d'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

^d Oncologie-radiothérapie, centre Claudius-Regaud, 20–24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31300 Toulouse, France

^e Institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

^f Département de radiothérapie, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^g Département d'oncologie-radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, 227, avenue de la Lanterne, 06200 Nice, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Sarcomes des tissus mous
Radiothérapie préopératoire
Radiothérapie postopératoire
Curiothérapie

Keywords:

Soft tissue sarcomas
Preoperative radiotherapy
Postoperative radiotherapy
Brachytherapy

RÉSUMÉ

Les sarcomes des tissus mous de l'adulte font partie des tumeurs rares et relèvent d'une prise en charge pluridisciplinaire en milieu spécialisé. L'objectif de cet article est de rapporter les indications et les modalités de la radiothérapie dans les principales localisations de cette pathologie.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Incidence of soft tissue sarcoma is low and requires multidisciplinary treatment in specialized centers. The objective of this paper is to report the state of the art regarding indications and treatment techniques of main soft tissue sarcoma localisations.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Critères de décision et indications de radiothérapie

Conformément aux recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) pour les cancers rares, il peut être utile de faire appel à une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans les sarcomes au sein du réseau NETSARC, correspondant à des centres experts cliniques, au niveau régional ou national, et les sarcomes des tissus mous et des viscères (www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/les-cancers-rares-pris-en-charge/cat.view/2232-e-cancer-soins/2279-e-cancer-soins-prise-en-charge-specifique/2505-e-cancer-soins-prise-en-charge-specifique-prise-en-charge-des-cancers-rares/)

[3377-sarcomes-des-tissus-mous-et-des-visceres](#)). Ainsi, les sarcomes d'Ewing, qui sont le plus souvent osseux et rarement extrasquelettiques, ainsi que les ostéosarcomes, ne sont pas traités dans ce chapitre mais dans celui des tumeurs pédiatriques.

Les éléments indispensables à la décision thérapeutique sont :

- l'observation médicale. En plus des éléments précisés dans le chapitre « Étapes du traitement », il est important d'insister sur les spécificités des sarcomes quant à la préparation du traitement : état de la cicatrisation, description de la cicatrice (qui doit être dans l'axe du membre et de longueur supérieure à celle du sarcome réséqué), existence de lymphœdème, de lymphocèle, de douleurs (évaluation sur l'échelle visuelle analogique [EVA]), position des orifices de drainage en cas de radiothérapie postopératoire ;
- le bilan d'imagerie initial : permet de définir au mieux le volume tumoral macroscopique et préciser l'extension tumorale locorégionale (IRM, scanographie préthérapeutique, etc.) et

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cecile.lepechoux@gustaveroussy.fr (C. Le Péchoux).

métastatique (scanographie thoracique et éventuellement abdominopelvienne) ;

- le compte rendu anatomopathologique de la biopsie et/ou de la pièce opératoire : il est important que le diagnostic ait été confirmé par une double lecture, si la première lecture a été faite dans un centre non expert. Tout compte rendu anatomopathologique doit avoir été relu par un pathologiste du Réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS), qui confirmera ou infirmera le diagnostic histologique. Ce réseau concerne les sarcomes, les tumeurs stromales gastro-intestinales et les tumeurs desmoïdes. Il est également essentiel de connaître la qualité de l'exérèse (exérèse complète, R0, exérèse avec résidu microscopique, R1, ou enfin exérèse macroscopiquement incomplète, R2), l'état des marges ainsi que le type de tissu constituant cette marge (muscle, aponévrose, etc.), le grade selon la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), la topographie tumorale superficielle ou profonde, la localisation anatomique, la description des structures envahies, en particulier des groupes musculaires, si cela est possible, des plans superficiels, vasculonerveux et osseux ;
- le compte rendu opératoire, décrivant la procédure opératoire en notant bien la date de chirurgie (étendue de l'exérèse, exérèse monobloc ? déperistage ? neurolyse éventuelle ? fragmentation peropératoire ?) ;
- la reprise chirurgicale éventuelle et son compte rendu : il est important de rappeler que la radiothérapie ne rattrape pas une chirurgie inappropriée ;
- le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

Il est nécessaire de discuter une éventuelle reprise chirurgicale en réunion de concertation pluridisciplinaire, lorsque l'exérèse est R1 et a fortiori R2. En cas de chirurgie R2, il est indispensable de prévoir une imagerie postopératoire (IRM dans les sarcomes de membre et de paroi, IRM dans les sarcomes tête et cou ou pelviens, scanographie dans les autres situations anatomiques) afin d'évaluer un éventuel reliquat postopératoire.

Cet article traite en détail de l'irradiation pré- ou postopératoire des sarcomes des membres. Les autres localisations, comme les sarcomes tronculaires, les sarcomes tête et cou, les sarcomes utérins et les sarcomes rétropéritonéaux, sont présentées en détaillant les spécificités par rapport à la prise en charge des sarcomes de membres, qui représentent plus de la moitié des indications de radiothérapie dans les sarcomes.

2. Sarcomes des membres et du tronc

2.1. Radiothérapies postopératoire et préopératoire des membres

2.1.1. Indications

L'irradiation postopératoire doit systématiquement être discutée après une chirurgie conservatrice. On peut considérer, d'après les recommandations, qu'elle est indiquée dans les sarcomes profonds de plus de 5 cm, de grades 2 et 3, ou après exérèse marginale ou incomplète (R1 ou R2). Une reprise chirurgicale doit systématiquement être discutée après chirurgie R1 et a fortiori R2 [1]. Elle permet d'améliorer le taux de contrôle local sans toutefois influencer la survie globale. Il est recommandé de réaliser cette irradiation dans un délai de 3 à 8 semaines après la chirurgie.

Le volume d'irradiation postopératoire doit systématiquement inclure le lit tumoral (volume tumoral réséqué ou rGTV), la cicatrice et les orifices de drain. Le volume sera donc plus important qu'en cas de radiothérapie préopératoire. Un complément d'irradiation (boost) postopératoire de 10 à 16 Gy par fractions de 1,8 à 2 Gy peut être délivré dans le lit tumoral initial, lorsque la chirurgie

n'a pas respecté les critères de qualité d'exérèse de cette variété de tumeur (marges chirurgicales insuffisantes [R1], tumeur fragmentée ne permettant pas l'analyse des marges). La radiothérapie postopératoire reste possible chez les patients pour lesquels une exérèse élargie a nécessité la mise en place d'un lambeau musculaire, musculocutané, ou en cas de greffe cutanée sans contrainte supplémentaire. Il peut être utile de discuter le volume d'irradiation avec le plasticien. En revanche, les complications semblent plus fréquentes chez les patients ayant eu un pontage vasculaire.

L'irradiation préopératoire a fait la preuve de son efficacité dans un essai randomisé [2]. Elle peut être proposée :

- dans les sarcomes des tissus mous localement évolués, non ou difficilement résécables d'emblée du fait de la taille ou de la localisation, par exemple dans les sarcomes des racines de membres ;
- en cas de chirurgie avec risque prévisible de marges étroites (rapports étroits avec les axes vasculonerveux par exemple) ;
- en cas de chirurgie conservatrice nécessitant la mise en place d'un lambeau ;
- en cas de croissance tumorale rapide malgré une chimiothérapie première.

L'abstention de radiothérapie postopératoire ne peut se concevoir que si la chirurgie a été planifiée et réalisée de façon optimale au plan carcinologique. Une telle décision peut être prise en cas de sarcome superficiel ayant bénéficié d'une chirurgie optimale planifiée et élargie emportant l'aponévrose sous-jacente, ou bien, plus rarement, en cas de sarcome profond, intracompartimental, de moins de 5 cm, après chirurgie élargie emportant le fascia profond avec des marges chirurgicales saines R0 « larges » [1].

2.1.2. Doses habituelles

2.1.2.1. En situation préopératoire. Une dose de 45–50,4 Gy dans le volume cible prévisionnel (PTV). La dose standard (validée par une étude randomisée) pour les membres est de 50 Gy en 25 séances de 2 Gy, la dose pour les sarcomes pelviens ou rétropéritonéaux (non validée par une étude randomisée) est plutôt de 45–50,4 Gy par fractions de 1,8 Gy.

En cas de radiothérapie préopératoire, un complément d'irradiation postopératoire ne semble pas nécessaire, même en cas de chirurgie R1.

2.1.2.2. En situation postopératoire.

2.1.2.2.1. Exérèse R0. Une dose minimum de 50 à 50,4 Gy dans le volume cible prévisionnel. Un complément de 10 Gy dans un volume réduit peut être proposé dans les sarcomes ayant un risque plus élevé de rechute locale. La plupart des études rétrospectives et prospectives ayant évalué la radiothérapie postopératoire ont utilisé des doses totales de 60 à 66 Gy. Certains sarcomes comme les angiosarcomes ou les sarcomes épithélioïdes ne sont pas classés en grades par la FNCLCC et sont considérés comme des sarcomes de haut grade.

2.1.2.2.2. Exérèse R1. Une dose de 50 Gy + complément de 10 à 16 Gy dans un volume réduit.

2.1.2.2.3. Exérèse R2. En l'absence de reprise chirurgicale possible, 50 Gy + complément de 15 à 20 Gy dans un volume réduit.

2.1.3. Fractionnement et étalement habituels

Ils sont comme suit :

- 1,8 à 2 Gy par séance ;
- cinq séances par semaine.

2.1.4. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

L'IRM est maintenant l'examen de référence dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous. Elle doit être réalisée

classiquement en séquences pondérées en T1, T2 et T1 après injection de gadolinium sans saturation du signal de la graisse avec des plans orthogonaux au grand axe de la masse. Elle doit intéresser l'ensemble du segment de membre concerné. L'examen tomodynamométrique est indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (avec injection de produit de contraste) et/ou pour étudier l'atteinte osseuse, qui reste rare dans les sarcomes des tissus mous [1,3].

2.1.5. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies

Il faut s'assurer que la position de traitement est facilement reproductible, confortable et réalisée au mieux avec un moyen de contention (thermoformation, matelas coquille, etc.). Les repères sont matérialisés sur le patient et la (les) contention(s), de même que la(les) cicatrice(s) de la biopsie et/ou de la chirurgie et du (des) orifice(s) de drainage, qui doit(vent) être systématiquement repérée(s) préalablement à l'acquisition des images puisque non visible(s) sur la scanographie de simulation. On prend soin d'écartier les testicules et le membre controlatéral du faisceau d'irradiation si nécessaire.

L'utilisation de bolus doit rester exceptionnelle, puisqu'en cas de tumeur envahissant la peau, une exérèse élargie de cette zone cutanée envahie est théoriquement recommandée. Le bolus peut être utile, en revanche, en cas de rechute le long de la cicatrice, avec impossibilité de reprise chirurgicale.

La scanographie de simulation est généralement réalisée avec une épaisseur de coupes de 3 à 5 mm. Les volumes d'acquisition comprennent la totalité du volume d'intérêt, soit la totalité du segment de membre avec les insertions tendineuses sus- et sous-articulaires. L'injection de produit de contraste iodé peut faciliter le repérage des structures vasculonerveuses, mais n'est pas pour autant systématique. En revanche, l'injection de produit de contraste iodé est hautement recommandée en cas de radiothérapie préopératoire, en l'absence de contre-indications.

2.1.6. Délimitation des volumes d'intérêt

L'étude attentive de l'IRM préopératoire, du compte rendu opératoire et de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire est indispensable [4,5].

2.1.6.1. Définition du ou des volumes cibles anatomocliniques ou volumes cibles anatomocliniques postopératoires. Lors d'une irradiation postopératoire, le volume cible anatomoclinique (CTV) correspond au lit opératoire, incluant la cicatrice et les orifices de drain. Pour mieux définir ce lit opératoire, il est conseillé une fusion d'images entre l'IRM diagnostique et la scanographie de simulation virtuelle, dans la même position de traitement lorsque cela est possible. En dehors de rares sous-types histologiques particuliers (sarcomes à cellules claires, sarcomes épithélioïdes et rhabdomyosarcomes), les sarcomes des tissus mous ne sont pas lymphophiles et ne nécessitent pas d'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires.

Si besoin, on peut distinguer un premier volume large (CTV1), qui correspond au lit opératoire avec une marge plus importante, et un second volume cible anatomoclinique thérapeutique plus restreint (CTV2), dans lequel est délivré, si besoin, le complément d'irradiation correspondant au lit tumoral [4].

Le CTV1 est délimité selon deux approches :

- l'approche anatomique (compartimentale ou fonctionnelle), peu utilisée actuellement car elle conduit à des volumes d'irradiation trop importants (notamment en cas de tumeur à cheval sur plusieurs compartiments et/ou au contact des axes vasculonerveux). Elle n'apporte pas de bénéfice en termes de taux de contrôle local par rapport à une radiothérapie plus focalisée [4,6]. Elle peut être

utilisée chez les patients opérés d'emblée, sans imagerie préopératoire ;

- l'approche géométrique, basée sur l'IRM préopératoire, recommandée, correspond à la délimitation d'un volume cible anatomoclinique comprenant le volume tumoral macroscopique initial avec une marge automatique selon le consensus ci-dessous [4,6] :
 - CTV1 : marge radiaire circonférentielle (antéropostérieure et latérale) automatique de 1,5 cm, et marge longitudinale (ou craniocaudale) de 3–4 cm, pouvant être réduite manuellement en se limitant aux barrières anatomiques naturelles d'expansion de la tumeur (fascias, os, articulations, etc.), et en prenant soin d'inclure l'ensemble de la cicatrice de chirurgie et les orifices de drains, ainsi que les hématomes ou collections postopératoires [4]. Ainsi, la marge longitudinale peut être réduite en cas de proximité avec une articulation. Dans certains cas de tumeurs à faible risque de rechute locale, si le risque de morbidité est trop important, l'oncologue radiothérapeute peut décider d'exclure une partie de la cicatrice, de même que les orifices de drainage,
 - CTV2 : toujours inclus dans le premier volume cible anatomoclinique, il doit être délimité avec une marge radiaire circonférentielle (antéropostérieure et droite-gauche) de 1,5 cm et d'une marge longitudinale (axe craniocaudal) de 2 cm, en limitant manuellement ce volume aux barrières anatomiques de la même façon que pour la délimitation du CTV1 [4].

2.1.6.2. Définition du ou des volumes cibles anatomocliniques ou volumes cibles anatomocliniques préopératoires. Par définition, le volume tumoral macroscopique correspond au volume tumoral macroscopique clinique et paraclinique. Il est déterminé à l'aide de l'IRM de membre en séquence pondérée en T1 après injection de produit de contraste. L'IRM diagnostique et la tomodynamométrie d'acquisition doivent, si possible, être fusionnées dans la même position de traitement [4,6].

Le volume cible anatomoclinique englobe le volume tumoral macroscopique avec une marge longitudinale (proximale et distale) de 3 à 4 cm et une marge circonférentielle de 1,5 cm [4,6,7]. Les marges peuvent être réduites manuellement, comme cela a été décrit pour la radiothérapie postopératoire, en fonction de la présence de barrières anatomiques (fascias, os, membranes interosseuses, revêtement cutané) [7]. Il est à noter que d'après les experts du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), ces recommandations de délimitation des volumes cibles pourraient ne pas être applicables aux types histologiques suivants :

- rhabdomyosarcome ;
- *primitive neuroectodermal tumor* ou tumeur neuroectodermique primitive (PNET) ;
- sarcome d'Ewing ;
- sarcome de Kaposi ;
- angiosarcome ;
- fibromatose (ou tumeur desmoïde) ;
- dermatofibrosarcome *protuberans* et myxofibrosarcome sous-cutané [7].

Le RTOG a mis en ligne un atlas d'aide à la délimitation des volumes cibles des sarcomes des tissus mous des extrémités en situation préopératoire [6].

2.1.6.3. Définition du ou des volumes cibles prévisionnels. Pour la radiothérapie postopératoire, un ou deux volumes cibles prévisionnels sont créés : un premier (PTV1) pour le premier volume cible anatomoclinique et un deuxième (PTV2) pour le deuxième volume cible anatomoclinique. Les volumes cibles prévisionnels correspondent à une expansion automatique des volumes cibles

anatomocliniques avec une marge concentrique de 1 cm dans toutes les directions (limitée à la délimitation externe). Cette expansion peut être réduite, si besoin, selon les moyens de contention utilisés et en cas de vérification par imagerie embarquée répétée.

Le volume cible prévisionnel préopératoire est créé de la même manière, en sachant qu'il n'y aura pas de PTV2.

2.1.6.4. Définition des organes à risque. Il y a peu d'organes à risque dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous des membres. Néanmoins, il faut absolument éviter l'irradiation circonferentielle du membre sous peine de majorer le risque de lymphœdème.

L'os est à épargner chaque fois que cela est possible compte tenu du risque fracturaire au-delà de 50 Gy ; ce risque est augmenté après déperostage. Le risque de fracture est majoré lorsque le volume d'os irradié recevant plus de 40 Gy est supérieur à 64 % du volume total de l'os. Les doses supérieures à 50 Gy sont à éviter autant que possible pour les nerfs et les axes vasculonerveux. Il est important également, si possible, d'éviter d'irradier plus de 50 % du volume d'une articulation pour limiter les séquelles fonctionnelles.

Les organes à risque viscéraux ainsi que les gonades sont à épargner dans l'irradiation des ceintures pelviennes et scapulaires [4].

2.1.7. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle, place actuelle et future de la RCMI

L'irradiation postopératoire des sarcomes des tissus des membres est classiquement conformationnelle tridimensionnelle. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) paraît intéressante dans les sarcomes de cuisse ou dans ceux de la racine des membres, pour mieux épargner le fût osseux, ou en cas d'irradiation de très grands volumes avec des différences d'épaisseur du membre importantes [8]. La radiothérapie guidée par l'image (*Image-Guided Radiotherapy* [IGRT]) peut améliorer la reproductibilité et la précision de l'irradiation.

2.2. Cas particulier des sarcomes tronculaires superficiels

Les essais thérapeutiques ayant permis d'établir la place de la radiothérapie postopératoire dans les sarcomes des tissus mous ont inclus les sarcomes superficiels du tronc. Il s'agit donc d'une indication bien établie. Cependant, les sarcomes des tissus mous superficiels ont un pronostic plus favorable. Les recommandations européennes de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) sont d'associer la radiothérapie à la chirurgie, en cas d'envahissement du fascia, de tumeur ≥ 5 cm, et/ou de grade ≥ 2 selon la FNCLCC [1]. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) conseille la radiothérapie en cas d'envahissement du fascia et/ou de grade ≥ 2 selon la FNCLCC et/ou R1, et ne préconise pas la radiothérapie pour les tumeurs superficielles < 5 cm, de grade < 2 selon la FNCLCC [8]. Une radiothérapie est par ailleurs indiquée pour des tumeurs ayant fait l'objet d'une première chirurgie non carcinologique, si la reprise chirurgicale discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire n'est pas possible.

Il n'y a pas de véritable consensus concernant le volume à irradier. Le volume cible anatomoclinique est défini de la façon suivante : une marge circonferentielle de 1,5 cm par rapport au foyer opératoire et en profondeur peut être proposée et élargie afin que le plan aponévrotique soit inclus dans le volume cible anatomoclinique ; la cicatrice est incluse dans le volume cible anatomoclinique. La marge longitudinale est en général plus importante, de 2–4 cm.

Les dermato-fibrosarcomes de Darier-Ferrand sont des tumeurs particulières. Le traitement est surtout chirurgical. En raison de leur propension à la rechute locale car elles sont souvent mal limitées, des marges chirurgicales de 2 cm latéralement sont nécessaires.

La radiothérapie est une option en cas de récurrence ou de chirurgie R1 lorsque la reprise chirurgicale élargie n'est pas possible. Néanmoins, elle est de plus en plus controversée car les rechutes sont rares.

2.3. Place de la curiethérapie

Parmi les différentes indications de curiethérapie dans les sarcomes, la plus largement reconnue concerne le complément dans un volume réduit, dans les sarcomes à haut risque de récurrence locale, lorsque le geste chirurgical ne peut obtenir qu'une résection R1, ou la prise en charge d'une récurrence locale en territoire précédemment irradié [9,10]. Elle est beaucoup plus rarement effectuée dans certaines équipes de façon exclusive après chirurgie conservatrice pour un sarcome de haut grade en exérèse complète R0.

2.4. Cas particuliers des sarcomes mammaires

2.4.1. Angiosarcomes

Ce sont souvent des tumeurs développées en territoire précédemment irradié. La radiothérapie n'est en général pas indiquée mais peut être discutée dans certains cas.

2.4.2. Tumeurs phyllodes malignes

La chirurgie (le plus souvent radicale) est le traitement de référence. Le risque de rechute locale est élevé surtout en cas de chirurgie inadaptée.

La radiothérapie n'est pas un standard et doit être discutée, surtout après traitement conservateur et d'autant plus qu'il existe des facteurs de risques de rechute locale (chirurgie inappropriée avec des tranches de section envahies, taille tumorale élevée, mitoses nombreuses, prolifération stromale et nécrose). La chirurgie en plusieurs temps est aussi considérée en général comme un facteur de risque de récurrence. La technique de radiothérapie est celle utilisée pour les irradiations mammaires, mais sans irradiation ganglionnaire.

3. Sarcomes utérins

Les sarcomes utérins représentent 3 à 5 % des tumeurs malignes utérines. Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2003, ces tumeurs sont des léiomyosarcomes dans 60 % des cas, développés au sein du myomètre, ou des sarcomes du stroma endométrial de bas grade (15 à 20 %), des sarcomes indifférenciés (10 à 20 %), et enfin plus rarement des adénosarcomes, plutôt intracavitaires. Toujours selon la classification de l'OMS de 2003, les tumeurs mullériennes mixtes malignes (carcinosarcomes) ne font plus partie des sarcomes utérins, et sont à considérer et à traiter comme des carcinomes indifférenciés.

Le stade clinique (classification de la Fédération internationale de gynécologie-obstétrique [FIGO] de 2009) est le principal facteur pronostique avec un taux de survie à 5 ans estimé à 30–70 % au stade I, 30–40 % au stade II, < 30 % au stade III et < 10 % au stade V.

Le traitement chirurgical premier consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale par voie abdominale. La lymphadénectomie n'est pas recommandée.

3.1. Indications de la radiothérapie et/ou la curiethérapie adjuvante

Il n'existe pas de réel consensus sur les indications de radiothérapie (recommandations de l'ESMO de 2014) [1].

La seule étude prospective comparant hystérectomie totale avec ou sans radiothérapie de 50,4 Gy en 28 fractions chez 224 patientes atteintes de sarcomes de stade I ou II de haut grade a montré une

diminution du taux de récurrence locale de 40 à 20 % après radiothérapie, toutes patientes confondues, sans influence retrouvée sur la survie [11]. Cette différence n'était pas significative pour les léiomyosarcomes.

Plusieurs études rétrospectives existent. Il a été montré dans une plus large cohorte (3650 patientes, 920 léiomyosarcomes) un bénéfice de la radiothérapie adjuvante en termes de contrôle local, avec une diminution du risque relatif de récurrence locale de 53 %, sans bénéfice en survie globale. Ce bénéfice était significatif pour les léiomyosarcomes (98 % de taux de contrôle local à 5 ans avec la radiothérapie contre 84 % sans, $p < 0,01$), mais aussi les sarcomes du stroma endométrial de bas grade et les sarcomes indifférenciés [12].

Aucune étude prospective n'a pour l'instant étudié le rôle de la curiethérapie du fond vaginal sur le contrôle local.

3.2. Préparation, doses, volumes

L'irradiation, et donc la préparation, les volumes (exceptés les ganglions) et les doses délivrées aux volumes cibles et organes à risque sont similaires à ceux décrits dans la prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre (cf. chapitre « Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre »).

3.2.1. Dose et technique

La dose recommandée est de 45 à 50 Gy en fractions de 1,8 Gy à 2 Gy, 5 jours par semaine, et peut être réalisée en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité, celle-ci apportant une meilleure couverture du volume cible sans majoration de la toxicité.

La curiethérapie vaginale postopératoire est effectuée préférentiellement de haut débit de dose comme dans le traitement des adénocarcinomes (cf. chapitre « Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre »).

3.2.2. Volumes

L'envahissement ganglionnaire étant exceptionnel dans les sarcomes utérins, l'irradiation des aires ganglionnaires peut être omise. Elle est cependant discutée pour les sarcomes du stroma présentant une infiltration myométriale supérieure à la moitié et avec embolus lymphatiques, le risque ganglionnaire étant de l'ordre de 20 % dans cette situation. Les volumes et les marges sont définis comme pour le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre.

Organes à risque : vessie, rectum, sigmoïde, grêle, têtes fémorales (cf. chapitre « Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre »).

4. Sarcomes rétropéritonéaux

Les sarcomes rétropéritonéaux représentent 10–15 % des sarcomes des tissus mous de l'adulte. Une confirmation histologique (biopsie par voie postérieure) est nécessaire avant le traitement pour préciser le type et le grade histologiques et éliminer formellement un carcinome ou un lymphome. Les sous-types histologiques les plus fréquents sont les liposarcomes bien différenciés, les liposarcomes dédifférenciés, dans lesquels le risque est à la fois régional et métastatique, et les léiomyosarcomes, à plus haut risque métastatique.

Deux tiers des sarcomes du rétropéritoine sont de haut grade ou de grade intermédiaire. La probabilité de survie globale et sans récurrence à 5 ans est de 50 à 60 %. Avec un diamètre médian de 15–18 cm, la résection des sarcomes rétropéritonéaux avec des marges saines est difficile.

L'exérèse chirurgicale en « monobloc » sans fragmentation, emportant éventuellement les organes et tissus situés à proximité de la tumeur, représente le traitement de référence. La place

de la radiothérapie en complément de l'exérèse chirurgicale est en cours d'évaluation. La qualité de l'exérèse est le critère le plus important de contrôle local. La radiothérapie ne rattrape pas une exérèse macroscopiquement incomplète avec reliquat macroscopique.

Étant donnée la rareté de cette entité et la difficulté de la prise en charge, en particulier chirurgicale, il paraît important que ces patients soient adressés à des centres experts. Du fait du volume tumoral et de la situation anatomique, la chirurgie est souvent R1. La majorité des rechutes est locale, la radiothérapie n'est pas un standard thérapeutique dans cette indication et relève d'une décision collégiale dans des situations particulières, de préférence en situation préopératoire.

4.1. Radiothérapie préopératoire

Les doses varient entre 45 et 50,4 Gy [13]. La radiothérapie avec modulation d'intensité semble particulièrement intéressante dans cette indication.

4.1.1. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

La scanographie est réalisée en position de traitement avec des coupes jointives de 3–5 mm concernant l'ensemble de l'abdomen et du pelvis, et s'étendant au moins à 5 cm de part et d'autre du volume tumoral. La scanographie doit dépasser de 4 cm au moins le sommet de la coupole droite et s'étendre en-dessous des ischions en cas de tumeur pelvienne. L'injection de produit de contraste est hautement conseillée, et l'opacification du tube digestif peut être utile.

4.1.2. Délimitation des volumes d'intérêt : volumes cibles et organes à risque

La délimitation du volume tumoral macroscopique peut parfois être difficile. Il est recommandé de discuter la définition du volume tumoral macroscopique avec le chirurgien. Il est important de délimiter l'ensemble des organes à risque : les reins, le sac péritonéal et son contenu, le foie, le duodénum, la moelle, le canal médullaire, la vessie, le rectum dans les sarcomes situés plus bas, les reins (ou le rein restant après contrôle de la fonction rénale). Il n'y a pas de consensus concernant les marges du volume cible anatomoclinique du volume cible prévisionnel.

4.2. Radiothérapie postopératoire

Les études rétrospectives évoquent un bénéfice possible de la radiothérapie postopératoire en termes de survie sans rechute locale [12,14]. Les limites de la radiothérapie postopératoire sont multiples, liées principalement à la toxicité digestive avec des niveaux de dose souvent bas (< 45 Gy). Les évolutions techniques en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et surtout avec modulation d'intensité, ainsi que la mise en place d'épiploplastie ou prothèses permettant de refouler les anses digestives [15,16] ont amené les cliniciens à reconsidérer l'intérêt de la radiothérapie dans de grands volumes, comme cela est le cas dans les sarcomes rétropéritonéaux, mais son rôle reste à prouver.

Avant de décider d'une éventuelle radiothérapie postopératoire, il est utile de demander une scanographie abdominopelvienne avec opacification digestive afin de s'assurer qu'il n'y a pas trop d'anses digestives au niveau du lit opératoire. Le volume cible anatomoclinique doit être au mieux défini avec le chirurgien en disposant de la scanographie abdominopelvienne et/ou de l'IRM préopératoire. Le volume cible ne correspond pas au volume préopératoire. Le CTV1 correspond à la zone d'implantation de la tumeur réséquée sur la paroi postérieure ou latérale, à la zone de contact avec les gros vaisseaux ou le rachis, ainsi qu'à toute zone où la tumeur était au contact de structures n'ayant pas été réséquées. Dans les rares

cas où un envahissement ganglionnaire est observé, les aires ganglionnaires sont également incluses dans le volume traité. En cas d'exérèse limite, on délivre un complément de radiothérapie dans un volume réduit correspondant au CTV2, en s'aidant éventuellement des clips.

Il n'existe pas actuellement d'essai clinique prospectif évaluant la place de la radiothérapie en situation postopératoire.

5. Sarcomes plus rares

5.1. Sarcomes de la tête et du cou

Les tumeurs malignes du tractus aérodigestif supérieur, rares par leur histologie (sarcomes, variants des carcinomes épidermoïdes conventionnels) et/ou leur localisation (sinus, glandes salivaires, oreille, sites eux-mêmes d'histologies diverses), représentent moins de 10 % des cancers de la tête et du cou. Elles sont classiquement non liées au tabac ou à l'alcool. Les sarcomes de la tête et du cou représentent 1 % des sarcomes.

Le diagnostic nécessite souvent un recours à des experts (au sein du Groupe sarcome français–Groupe d'études des tumeurs osseuses [GSF–GETO] et/ou du Réseau d'expertise français des cancers ORL rares [REFCOR], qui propose une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale bimensuelle par web conférence). En plus de l'histologie et de l'immunohistochimie, la cytogénétique et/ou les nouveaux outils moléculaires sont devenus indispensables en pratique [17].

Parmi les sarcomes tête et cou, l'un des sous-types le plus fréquent dans les fosses nasales–sinus chez l'adulte semble être le rhabdomyosarcome alvéolaire. Il faut citer également les sarcomes en territoire irradié, survenant classiquement chez des patients ayant été irradiés dans l'enfance et ayant possiblement une susceptibilité génétique les prédisposant au cancer et à des sarcomes secondaires après l'irradiation. Ils sont présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire sarcomes mais la localisation au massif facial a des spécificités, notamment chirurgicales, qui nécessitent un avis chirurgical ORL systématique, voire une équipe chirurgicale multidisciplinaire, comme dans les sarcomes du massif facial et/ou des sinus (ORL ± plasticiens ± neurochirurgiens). Les principes élémentaires de la chirurgie carcinologique des sarcomes sont conservés à l'exception des rares tumeurs à malignité incertaine comme les tumeurs à cellules géantes, qui peuvent faire l'objet d'un simple curetage (tranches de section atteintes possibles sans obérer le pronostic).

Le caractère mutilant de la chirurgie doit être mis en balance avec le risque métastatique élevé et les possibilités de reconstruction avec un objectif fonctionnel et de qualité de vie. Les volumes tumoraux au moment du diagnostic sont volontiers importants et leur résection carcinologique nécessite, en règle générale, de larges marges. Une reconstruction avec réhabilitation est donc systématiquement planifiée. Elle fait appel à des techniques micro-chirurgicales complexes et/ou à des prothèses maxillo-faciales qui ne sont pratiquées que dans quelques centres experts.

5.1.1. Indications de la radiothérapie

L'irradiation d'un cancer ORL rare doit prendre en compte un certain nombre de spécificités liées à l'histologie, à la localisation anatomique de la tumeur et au terrain de ces cancers ORL rares. Ces cancers ORL rares surviennent plus volontiers chez des sujets jeunes, ce qui pose le problème des cancers en territoire irradié et du terrain génétique prédisposant au cancer (exemple des tumeurs malignes de la gaine de nerfs périphériques survenant sur neurofibromatose).

Les indications d'irradiation reposent sur des critères histocliniques classiques mais intègrent également des spécificités

histologiques et le grade. Les modalités de traitement peuvent varier en fonction du type de sarcome. Ainsi, dans les rhabdomyosarcomes, le traitement est généralement une association systémique avec un traitement local de clôturation chirurgicale ou par irradiation. La chimioradiothérapie concomitante n'a pas fait la preuve de son efficacité. Dans les ostéosarcomes de la mandibule, une chimiothérapie néoadjuvante, généralement requise pour les sarcomes de grade élevé ou intermédiaire, est suivie d'une résection large, permettant une exérèse complète des extensions osseuses car cette résection est suivie d'une reconstruction avec réhabilitation fonctionnelle [18]. La place de la radiothérapie est réservée aux cas R1 (très fréquents en dehors des cas mandibulaires) et/ou avec envahissement massif des tissus mous initialement envahis. Les liposarcomes cervicaux peuvent être de bas grade et parfois très volumineux. Dans ce cas, une abstention est justifiée, sauf cas de résection microscopiquement incomplète. Dans le cas des synoviosarcomes laryngés, la stratégie globale et la définition des volumes cibles doivent prendre en compte l'aspect fonctionnel.

Pour les localisations tête et cou, la technique est semblable à celle décrite dans le chapitre des cancers ORL. Elle intègre aussi une notion d'accessibilité à des techniques d'irradiation de pointe (protons, ions carbone) ou à des techniques modernes–optimisées de radiothérapie [19]. Parmi ces dernières, la RCMI statique, rotationnelle ou encore hélicoïdale peut être plus facilement proposée.

5.1.2. Dose totale et fractionnement

La dose varie de 50 à 54 Gy en cas de résection complète et 66 à 74 Gy dans les zones en résection incomplète, à raison de 5 séances de 1,8–2 Gy par semaine. Le faible rapport alpha–bêta des sarcomes ne permet pas d'envisager d'hypofractionnement en dehors de protocoles d'hadronthérapie spécifiques ou de protocoles de réirradiation stéréotaxique.

5.1.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Une IRM avec injection de gadolinium pondérée en T1 ou T2 doit être fusionnée avec la scanographie diagnostique. Une scanographie après injection est requise pour la délimitation et est fusionnée avec une scanographie sans injection utilisée pour la dosimétrie. La place de la tomographie par émission de positons (TEP) n'est pas validée dans les sarcomes.

5.1.4. Délimitation des volumes cibles

Les divers sous-types histologiques déterminent des volumes cibles différents.

5.1.4.1. Définition du volume tumoral macroscopique. Il est défini avec l'IRM (prise de contraste en T1) et la scanographie.

5.1.4.2. Définition du volume cible anatomoclinique. Les volumes cibles doivent aussi tenir compte du risque d'atteinte méningée (en cas de rhabdomyosarcome en particulier). Dans le cas de sarcomes en territoire irradié (par exemple, après rétinoblastome dans l'enfance), les indications de réirradiation sont rares et discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire sarcomes, en ayant recours en général à une RCMI ou une radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Les marges du volume tumoral macroscopique au volume cible anatomoclinique sont de 1 à 2 cm et adaptées à l'histoire naturelle spécifique. Il n'est pas réalisé d'irradiation bilatérale de principe. Sauf exception, il n'y a pas d'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires cervicales, l'irradiation étant limitée aux envahissements macroscopiques avérés.

5.1.4.3. Définition du volume cible prévisionnel. Les marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel sont

dépendantes des centres et selon la technique de guidage par l'image utilisée de 3 à 5 mm.

5.1.4.4. Définition des organes à risque. Les doses aux organes suivants doivent être limitées (cf. chapitre « Carcinomes de la sphère ORL »).

5.1.5. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

Cf. chapitre « ORL ».

5.1.6. Description de la technique de référence avec modulation d'intensité (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)

Bien que la RCMI soit validée uniquement dans le cadre des carcinomes conventionnels de la tête et du cou, il nous paraît recommandé d'en réaliser une dans les cas de sarcomes de la tête et du cou en raison des contraintes anatomiques et des niveaux de dose requis. Il n'existe pas de technique conformationnelle standard compte tenu de la variété et de la diversité des situations cliniques. Il est recommandé de réaliser une RCMI plutôt qu'un traitement conformationnel tridimensionnel, sauf en cas de tumeur très latéralisée, distante d'organes à risque critiques.

La place de l'hadronthérapie est croissante et en cours d'évaluation.

5.2. Sarcomes pleuropulmonaires

Il n'existe pas de preuve dans la littérature qu'une irradiation améliore le taux de survie, mais celui de contrôle local peut être amélioré. Il s'agit de tumeurs à point de départ pleural ou médiastinal. La complexité des volumes d'irradiation peut conduire à proposer une radiothérapie avec modulation d'intensité. On tient bien sûr compte des contraintes de doses des irradiations thoraciques (cf. chapitres « Tumeurs pulmonaires primitives et métastases pulmonaires »).

En cas de chirurgie R0 et après discussion pluridisciplinaire, la radiothérapie postopératoire est réalisée en général à la dose de 50 Gy en fractionnement classique. En cas de chirurgie R1, un boost peut être discuté. Les histologies les plus fréquentes sont les sarcomes indifférenciés, les synoviosarcomes, les *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* (MPNST) et les léiomyosarcomes ou les tumeurs fibreuses solitaires pouvant survenir assez souvent au niveau thoracique. Leur potentiel évolutif est souvent incertain. La chirurgie est le traitement principal ; la place de la radiothérapie est mal définie, mais doit être discutée en cas de lésion agressive ou R1. Concernant la technique de radiothérapie, il convient de se reporter aux techniques d'irradiations pulmonaires. On ne tient pas compte de la cicatrice dans la radiothérapie postopératoire des sarcomes médiastinaux, cardiaques ou pleuropulmonaires.

5.3. Sarcomes cardiaques

Il s'agit de tumeurs très rares, avec peu de données dans la littérature. La chirurgie est le seul traitement capable d'améliorer le taux de survie, mais la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent permettre d'augmenter celui de survie sans progression. Cette chirurgie doit être réalisée dans un centre avec une expertise thoracique et vasculaire. La radiothérapie peut avoir une place, surtout lorsque la chirurgie est R1, le rapport bénéfices–risques doit être soigneusement analysé en tenant compte du volume de la lésion, de sa situation exacte et des contraintes dosimétriques pour le cœur et le parenchyme pulmonaire sain. On restera prudent sur le volume ventriculaire éventuellement irradié ; à ce titre, la radiothérapie de haute précision (radiothérapie conformationnelle

avec modulation d'intensité, imagerie embarquée guidée par l'image) peut être conseillée afin d'optimiser le traitement et protéger au mieux les organes à risque.

6. Place actuelle de la protonthérapie et de l'hadronthérapie

Il existe plusieurs indications validées de protonthérapie (chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne). C'est une indication privilégiée chez l'enfant du fait de ses caractéristiques balistiques [20]. Chez l'adulte, les chordomes de la base du crâne, du rachis et du sacrum, les chondrosarcomes du squelette axial (base du crâne et rachis ou sacrum) inopérables sont une indication d'hadronthérapie exclusive ou en association à la chirurgie, souvent R1 ou R2.

7. Place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques

7.1. Critères de décision et indications de radiothérapie

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans les sarcomes est surtout indiquée dans les formes métastatiques, qui concernent 70 % des sarcomes.

Les métastases sont dans plus de 50 % des cas pulmonaires (cf. chapitre « Métastases pulmonaires »).

Deux situations peuvent être distinguées pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

- un traitement de rattrapage en cas d'échec de traitement systémique premier ;
- un traitement exclusif en cas de maladie oligométastatique (1–3, voire 5 métastases synchrones) lentement évolutive (avec intervalle entre le traitement du primitif et la survenue de métastase(s) classiquement de l'ordre de 6 mois ou plus).

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est le plus souvent envisagée comme traitement ablatif exclusif. Exceptionnellement, elle peut être envisagée en situation postopératoire si la chirurgie a été le premier traitement et que la résection a été incomplète.

Bien que le niveau de preuve soit encore faible, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut également avoir une place en cas de réirradiation focalisée.

Pour la dose totale et le fractionnement, les examens nécessaires à la préparation, la description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des scanographies et la délimitation des volumes d'intérêt ainsi que la description de la technique de radiothérapie en conditions stéréotaxiques, il faut se référer au chapitre dédié aux processus de traitement par irradiation.

8. Surveillance

Aucune étude n'a démontré un bénéfice clinique d'une surveillance locale et/ou à distance dans la prise en charge des sarcomes localisés, et très peu de données sont disponibles sur le schéma de surveillance optimale.

Dans l'attente d'études prospectives randomisées, la surveillance des sarcomes repose sur les recommandations internationales de l'ESMO et du NCCN avec une surveillance tous les 3 à 6 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuelle pour les sarcomes à haut risque [1,8]. Pour les membres, le pelvis et le cou, on surveille ainsi à l'aide d'une IRM ou une scanographie de la région d'intérêt et une scanographie thoracique. Pour les sarcomes rétropéritonéaux, on surveille à l'aide d'une scanographie thoraco-abdominopelvienne.

Tableau 1
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des sarcomes des tissus mous.

Situation clinique ^a	Indication	Dose/fractionnement/ timing	Technique de radiothérapie
Sarcome de membre	Systématique après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les sarcomes ayant un risque plus élevé de rechute locale : exérèse R0 de sarcomes profonds ≥ 5 cm, de grade 2 ou 3 ; exérèse R1 ; Récidive après chirurgie seule <i>Optionnelle : la radiothérapie peut être discutée pour des sarcomes de bas grade de taille supérieure à 5 cm ou des sarcomes de haut grade de moins de 5 cm</i>	Classique Timing postopératoire : 50 Gy en 25 séances ; ou 50,4 Gy en 28 séances. <i>Timing préopératoire : 50 Gy en 25 séances</i> Au sein d'une équipe dédiée, en accord avec l'équipe chirurgicale	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité afin de limiter le risque fracturaire
Complément de dose sur le lit tumoral (<i>boost</i>)	Conseillé 10–16 Gy selon les résultats anatomopathologiques (radiothérapie postopératoire ou curiethérapie peropératoire dans certains centres)	Classique	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
Sarcome rétropéritonéal	Exérèse R0 ou R1 : pas d'indication en routine <i>Essai thérapeutique en cours évaluant la radiothérapie préopératoire</i>	45–50,4 Gy en séances de 1,8 Gy	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité afin de limiter la toxicité surtout digestive
Sarcome utérin	Pas de réel consensus sur indications de RT post-opératoire RT optionnelle dans les sarcomes de haut grade, leiomyosarcomes et sarcomes indifférenciés	Classique 45–50,4 Gy en séances de 1,8–2 Gy	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité afin de limiter la toxicité
Sarcome tronculaire	Indiquée si : sarcomes tronculaires de haut grade, de plus de 5 cm	Classique	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
Aires ganglionnaires : pas de radiothérapie prophylactique des aires ganglionnaires			

En gras : indication standard ; en italique : indication alternative.

^a À discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire après relecture anatomopathologique si besoin.

La synthèse de ces recommandations est présentée dans le **Tableau 1**.

Déclaration de liens d'intérêts

MPS n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.
Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient Martine Delannes, Guy Kantor et Augustin Mervoyer pour leur relecture.

Références

- [1] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:iii102–12.
- [2] O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2235–41.
- [3] Taieb S, Ceugnart L, Gauthier H, Penel N, Vanseymortier L. Sarcomes des tissus mous des extrémités. Rôle de l'imagerie dans la prise en charge initiale. *Cancer Radiother* 2006;10:22–33.
- [4] Haas RLM, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pêcheux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:572–80.
- [5] Lartigau E. Définition des volumes-cibles dans les sarcomes des tissus mous des extrémités. *Cancer Radiother* 2001;5:695–703.
- [6] Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). RTOG Extremity Soft Tissue Sarcoma Atlas. Philadelphia, PA: RTOG; 2013 [document sur Internet, URL: www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/RTOGExtremitySoftTissueSarcomaAtlas.aspx (accès le 20 mai 2013)].
- [7] Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e525–8.
- [8] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN, Fort Washington, PA. Disponible en ligne à l'adresse: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#ncl (accès le 26 avril 2013).
- [9] Delannes M, Thomas L, Martel P, et al. Low-dose-rate intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:165–9 <http://www.eortc.be/clinicaltrials/Details.asp?Protocol=62092&T>.
- [10] Nag S, Shasha D, Janjan N, Petersen I, Zaider M. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1033–43.
- [11] Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808–18.
- [12] Le Pêcheux C, Pautier P, Delannes M, Bui BN, Bonichon F, Bonvalot S, et al. Recommandations pour la pratique clinique : mise à jour 2006 des Standards, Options et Recommandations pour l'irradiation des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous (sarcome des membres, sarcomes rétropéritonéaux et sarcomes utérins). *Cancer Radiother* 2006;10:185–207.
- [13] EORTC Protocol 62092-22092: A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with Retroperitoneal sarcomas (RPS)-STRASS; 2012.
- [14] Paumier A, Le Pêcheux C, Beaudré A, Negretti L, Ferreira I, Roberti E, et al. IMRT or conformal radiotherapy for adjuvant treatment of retroperitoneal sarcoma? *Radiother Oncol* 2011;99:73–8.
- [15] Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al. French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001;92:359–68.
- [16] Sargos P, Dejean C, de Figueiredo BH, Brouste V, Nguyen Bui B, Italiano A, et al. High-dose pre-operative helical tomotherapy (54 Gy) for retroperitoneal liposarcoma. *Radiat Oncol* 2012;7:214.
- [17] Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Rey E, et al. Cancers ORL rares et REFCOR, Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares. *Bull Cancer* 2014;101:411–23.

- [18] Thariat J, Schouman T, Brouchet A, Sarini J, Miller RC, Reychler H, et al. Osteosarcomas of the mandible: multidisciplinary management of a rare tumor of the young adult, a cooperative study of the GSF-GETO, Rare Cancer Network, GETTEC/REFCOR and SFCE. *Ann Oncol* 2013;24:824–31.
- [19] Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, et al. Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2125–31.
- [20] Laprie A, Padovani L, Bernier V, Supiot S, Huchet A, Ducassou A, et al. Radiothérapie des cancers de l'enfant. *Cancer Radiother* 2016;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.021> [ce numéro].



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 34

Radiothérapie des lymphomes



Radiotherapy of lymphomas

I. Barillot^{a,b,*,c}, M.A. Mahé^{a,d}, D. Antoni^e, C. Hennequin^f

^a Société française de radiothérapie oncologique, centre Antoine-Béclère, 45, rue des Saints-Pères, 75005 Paris, France

^b Pôle régional de cancérologie HS-Kaplan, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

^c Université François-Rabelais, 37000 Tours, France

^d Institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

^e Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67065 Strasbourg, France

^f Service de cancérologie et radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Techniques d'irradiation
Lymphomes hodgkinien
Lymphome non hodgkinien

Keywords:

Irradiation techniques
Hodgkin lymphoma
Non hodgkin lymphoma

R É S U M É

La radiothérapie des lymphomes hodgkinien a évolué au cours du temps, mais garde une place prépondérante lors de la prise en charge des tumeurs de stade précoce. Ses indications sont plus limitées pour les lymphomes non hodgkinien, mais les techniques obéissent aux mêmes principes, quel que soit le type histologique. Cette revue présente les recommandations françaises en termes de préparation et de choix des techniques d'irradiation.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Radiotherapy for Hodgkin's lymphoma has evolved over time but retains a dominant position in the treatment of early stage tumours. Its indications are more limited for non-Hodgkin's lymphomas, but the techniques follow the same principles whatever the histological type. This review presents the French recommendations in terms of preparation and choice of irradiation techniques.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Radiothérapie des lymphomes hodgkiniens

1.1. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie a été utilisée comme arme thérapeutique dans les lymphomes hodgkiniens dès 1901, mais c'est dans les années 1960, avec l'avènement de la radiothérapie dite « moderne » utilisant des rayonnements ionisants de haute énergie et grâce aux premières polychimiothérapies capables d'entraîner des réponses objectives, que l'association des deux traitements délivrés séquentiellement s'est imposée pour améliorer les résultats en termes de contrôle local et de survie. L'allongement de la survie a permis de constater que le prix à payer pour la guérison était très élevé en termes de complications, notamment cardiovasculaires (50 %

d'anomalies importantes détectées lors d'examens systématiques) et de seconds cancers (4 à 20 %), en majorité liés à la radiothérapie, avec un risque qui perdure au-delà de la 30^e année. C'est pourquoi, au cours des deux dernières décennies, tous les essais thérapeutiques ont été pensés pour essayer de trouver le meilleur compromis entre « en faire trop », avec le risque de complications, et « ne pas en faire assez », avec le risque de ne pas contrôler la maladie de première intention, en sachant que l'échec est difficilement rattrapable. Parallèlement, les facteurs pronostiques se sont affinés et ont abouti à la définition de plusieurs groupes de lymphomes hodgkiniens, dont la définition varie en fonction des groupes coopérateurs de recherche. On distingue les formes précoces (stades I et II) des formes évoluées (stades III et IV), et ensuite des facteurs, qui sont le plus souvent l'amplitude de l'élargissement du médiastin, l'âge, les signes cliniques généraux, les signes biologiques et le nombre d'aires ganglionnaires envahies, sont pris en compte pour subdiviser les lymphomes hodgkiniens en plusieurs groupes pronostiques : favorable, défavorable, voire intermédiaire.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : i.barillot@chu-tours.fr (I. Barillot).

Ainsi, grâce aux résultats des essais menés à la fin des années 1990, on peut affirmer que la radiothérapie est indiquée :

- exclusivement, soit d'emblée, soit au moment de la rechute, pour traiter les lymphomes hodgkiniens à prédominance lymphocytaire de forme nodulaire ou paraganulomes de Poppema ;
- après deux à quatre cures d'adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine pour traiter ceux de stades I et II ;
- ponctuellement, dans le cadre de traitement de rattrapage de la maladie réfractaire ou récidivante [1].

Il faut, cependant, toujours privilégier le traitement de ces patients dans le cadre d'essais thérapeutiques. Les essais en cours pour les formes précoces posent la question de l'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) – scanographie pour l'évaluation de la réponse en cours de chimiothérapie afin de monitorer la thérapeutique très précocement. Ainsi, une désescalade thérapeutique pourrait être envisagée en cas de bonne réponse et au contraire une escalade thérapeutique en cas de réponse suboptimale. Pour les stades III et IV, c'est la question de l'irradiation de clôture des masses résiduelles fixant ou non à la tomographie par émission de positons après la chimiothérapie qui est d'actualité.

1.2. Dose totale et fractionnement

L'irradiation doit être délivrée à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction jusqu'à une dose totale nécessaire et suffisante pour stériliser les ganglions sans augmenter le risque de complications. Dans la maladie de Hodgkin, la corrélation entre les paramètres dose–volume de l'irradiation et la probabilité de survenue de seconds cancers ou de complications a été particulièrement étudiée :

- chez l'adulte, le risque de tumeur solide est multiplié par 1,5 pour une dose de 15 à 30 Gy et par 3,3 pour des doses supérieures ou égales à 40 Gy ;
- chez l'adolescent, après une dose supérieure ou égale à 20 Gy dans les volumes axillaires, le risque de cancer du sein est multiplié par 5,9 en comparaison avec une dose inférieure à 20 Gy ;
- le risque de décès d'origine cardiovasculaire serait également multiplié par 3,5 après une irradiation médiastinale supérieure ou égale à 30 Gy. La toxicité pulmonaire, en revanche, semble davantage liée au volume irradié qu'à la dose délivrée.

La dose communément admise de 40 Gy a fortement été remise en question à la fin des années 1990 par la méta-analyse de Loeffler et al. [2]. La désescalade de dose a pu être ensuite confirmée par tous les essais thérapeutiques menés par les différents groupes coopérateurs au cours des dix dernières années. Dans tous les cas, on ne retrouvait aucune différence en termes de survie sans récurrence ou de survie globale avec des doses de 20 à 30 Gy.

En pratique :

- une dose totale de 20 Gy semble pouvoir être proposée après deux cures d'adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine pour les stades I et II favorables ;
- une dose de 30 Gy reste recommandée après quatre cures d'adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine pour les stades I et II défavorables ;
- si une irradiation est indiquée dans les formes évoluées ou réfractaires, une dose minimum de 30 Gy reste recommandée dans l'attente de résultats complémentaires.

1.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

L'examen clinique, la scanographie et la TEP-scanographie réalisés au moment du diagnostic sont indispensables pour définir

les aires ganglionnaires (technique *involved field*) ou les ganglions (technique *involved node*) qui devront être irradiés. Si la technique *involved node* est utilisée, les séries d'images diagnostiques devront être acquises de manière optimale dans les mêmes conditions que les images utilisées pour la planification de l'irradiation. Au mieux, une première scanographie dosimétrique avec injection de produit de contraste est réalisée en conditions de traitement. Les aires ganglionnaires ou les ganglions atteints sont délinéés sur cette première scanographie, puis les volumes sont reportés après fusion sur une deuxième scanographie dosimétrique réalisée après la chimiothérapie et avant la radiothérapie.

1.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

Le patient est installé en décubitus dorsal, bras légèrement écartés du corps. Différents moyens de contention peuvent être utilisés en fonction des habitudes de chaque centre. En cas d'irradiation des aires cervicales ou sus-claviculaires, la confection d'un masque de contention est recommandée.

Le faisceau d'acquisition va dépendre de la zone à irradier. Si le médiastin est concerné, le faisceau d'acquisition doit comprendre les deux poumons et le cœur en totalité afin de pouvoir interpréter de manière fiable les histogrammes dose–volume pour ces organes.

Une scanographie en mode d'acquisition quadridimensionnel peut être réalisée.

1.5. Délinéation des volumes d'intérêt

1.5.1. Définition des volumes cibles

La radiothérapie des lymphomes hodgkiniens doit utiliser les concepts des rapports 50, 62 et 83 de l'*International commission on radiation units and measurements* (ICRU). Cependant, il faut se rappeler que la technique *involved field* utilisée dans le cadre des essais majeurs de la dernière décennie était basée sur une définition bidimensionnelle des faisceaux et qu'elle doit maintenant être adaptée à l'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle.

1.5.1.1. Définition du volume tumoral macroscopique. En dehors des cas particuliers du paraganulome de Poppema, des lymphomes réfractaires ou en rechute et de l'irradiation en situation de masse résiduelle, l'irradiation des patients atteints de la maladie de Hodgkin intervient après plusieurs cures de chimiothérapie, qui ont permis d'obtenir une régression complète ou quasi-complète. Le volume tumoral macroscopique, au moment de l'irradiation, n'est délinéé que dans les conditions suscitées. En revanche, il est impératif que le volume tumoral macroscopique soit décrit avant la prescription de la chimiothérapie, puisque le volume cible anatomoclinique à irradier est défini à partir de la description de l'envahissement tumoral initial.

La définition des ganglions envahis doit reposer à la fois sur l'interprétation des scanographies avant et après la chimiothérapie et sur l'analyse de la TEP-scanographie initiale. Sur la scanographie, un ganglion dont le diamètre transversal est supérieur à 1–1,5 cm a une forte probabilité d'être envahi. Cependant, ce seul critère n'est pas suffisant, car les ganglions envahis peuvent avoir une modification architecturale sans modification de taille et, selon le plan de coupe scanographique, leur taille peut être affectée par l'effet de volume partiel. Selon les recommandations du groupe de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et du groupe d'études des lymphomes de l'adulte (Géla), le respect des trois étapes suivantes permet de définir de manière la plus précise possible le volume tumoral macroscopique :

- la TEP-scanographie initiale (au mieux réalisée en conditions de traitement) doit être analysée comparativement avec la

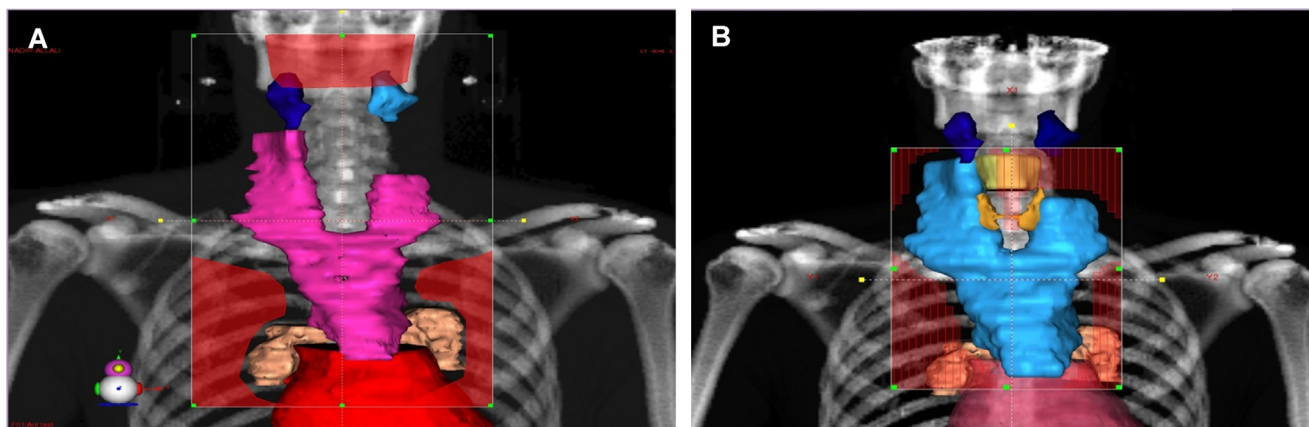


Fig. 1. Radiothérapie des lymphomes. A. Technique *involved field*, modifiée (*involved sites*). B. Technique *involved node*.

scanographie effectuée avant la chimiothérapie afin de détecter des ganglions non visibles sur la scanographie. Le Géla a proposé qu'une délimitation des *biological target volumes* de captation (40 % de la *standard uptake value maximale* [SUV_{max}]) soit reportée sur la scanographie dosimétrique après fusion, ceci afin d'améliorer la précision de détection des volumes cibles ;

- toute asymétrie morphologique ou fonctionnelle d'une structure pouvant être ganglionnaire doit être discutée ;
- enfin, les scanographies réalisées avant et après la chimiothérapie doivent être analysées comparativement, pour considérer comme initialement envahi tout ganglion ayant diminué de taille ou ayant disparu après la chimiothérapie, quelle que soit sa taille, et même en l'absence d'hypermétabolisme initial (Géla) [3].

La revue des scanographies et tomographies par émission de positons en présence d'un radiologue et d'un médecin nucléaire en réunion de concertation pluridisciplinaire est particulièrement importante dans cette pathologie.

1.5.1.2. Définition des volumes cibles anatomocliniques. Le concept de définition du volume cible anatomoclinique a évolué. La technique dite « en champs étendus » (mantelet, barre lombo-aortique, Y inversé, etc.) ne doit plus être utilisée. Comme mentionnée précédemment, la technique *involved field* doit être adaptée à l'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle, mais pour les patients traités dans le cadre d'essais thérapeutiques, c'est la technique *involved node* qui est préférentiellement utilisée.

1.5.1.2.1. Technique *involved field*. Elle est basée sur l'irradiation des aires anatomiques contenant les ganglions initialement envahis avant la chimiothérapie. Cependant, il s'agissait encore d'une irradiation relativement étendue, puisque l'ensemble de l'hémicou devait être irradié dès qu'un ganglion cervical était envahi et l'ensemble du médiastin dès lors qu'un seul ganglion médiastinal était atteint. La même règle s'appliquait en dessous du diaphragme avec une couverture de l'ensemble de la barre lombo-aortique et/ou du pelvis même en cas d'atteinte initiale très limitée dans ces territoires. Enfin, en cas d'atteinte inguinale initiale, l'aire ilio-obturatrice homolatérale était incluse dans le volume cible anatomoclinique.

Au cours des années 2000, cette technique a été modifiée, tout d'abord dans le cadre des irradiations pédiatriques, afin de réduire l'étendue du volume traité. Il s'agit maintenant d'une irradiation qui se rapproche de la technique *involved node* dans son principe, que les anglosaxons appellent *involved sites*. La limite supérieure et inférieure de l'extension de la maladie doit être définie sur les examens d'imagerie d'avant la chimiothérapie. Le volume cible anatomoclinique sur la scanographie de planification contient tout site ganglionnaire initialement envahi avec une expansion de 1,5 cm

en haut et en bas. Cette marge ne peut pas être obtenue par une simple expansion automatique, mais la délimitation devra être systématiquement corrigée pour exclure toutes les structures qui ne correspondent pas à un site ganglionnaire (muscles, vaisseaux, œsophage, etc.) (Fig. 1).

1.5.1.2.2. Technique *involved nodes*. Cette technique est basée sur la délimitation des ganglions envahis (volume tumoral macroscopique), sur la scanographie initiale, qui est recalée avec celle de planification, pour obtenir la projection du volume cible sur cette scanographie de planification. C'est pourquoi la scanographie initiale doit être réalisée en position de traitement. Cela implique que la fusion d'images soit parfaitement maîtrisée et le résultat, analysé de manière critique. En cas de doute sur la fiabilité du recalage, il vaut mieux reporter par comparaison visuelle la délimitation du volume tumoral macroscopique initial sur la scanographie de planification. Cette délimitation est ensuite corrigée pour tenir compte de l'anatomie au moment du traitement et est considérée comme le volume cible anatomoclinique. S'il persiste un ganglion atteint et que ce ganglion doit recevoir un complément de dose, il doit être individualisé en tant que volume tumoral macroscopique. La délimitation du volume cible anatomoclinique ne doit pas sortir de la délimitation externe du patient, ne doit pas inclure les muscles, ni les vaisseaux si les ganglions étaient localisés à distance de ces vaisseaux. Les poumons ou tout autre viscère ne font pas non plus partie du volume cible anatomoclinique s'ils n'étaient pas envahis initialement (Fig. 2) [4].

1.5.1.3. Définition du volume cible prévisionnel. Le volume cible prévisionnel est obtenu en appliquant une expansion isotropique de 1 cm autour du volume cible anatomoclinique. Si un complément d'irradiation est envisagé dans un ganglion résiduel défini comme un volume tumoral macroscopique, un deuxième volume cible prévisionnel est créé avec une marge de 1 cm.

1.5.2. Définition des organes à risque

La définition des organes à risque dépend de la localisation initiale de la maladie, mais compte tenu des doses inférieures ou égales à 30 Gy délivrées lors du traitement de la maladie de Hodgkin, seuls quelques organes seront considérés au regard du risque de complications tardives.

1.5.2.1. Organes à risque en cas d'irradiation cervicale et sus-claviculaire. Ce sont les glandes salivaires, la thyroïde et la moelle épinière.

1.5.2.2. Organes à risque en cas d'irradiation médiastinale. Ce sont les deux poumons, le cœur, la moelle épinière, ainsi que les seins

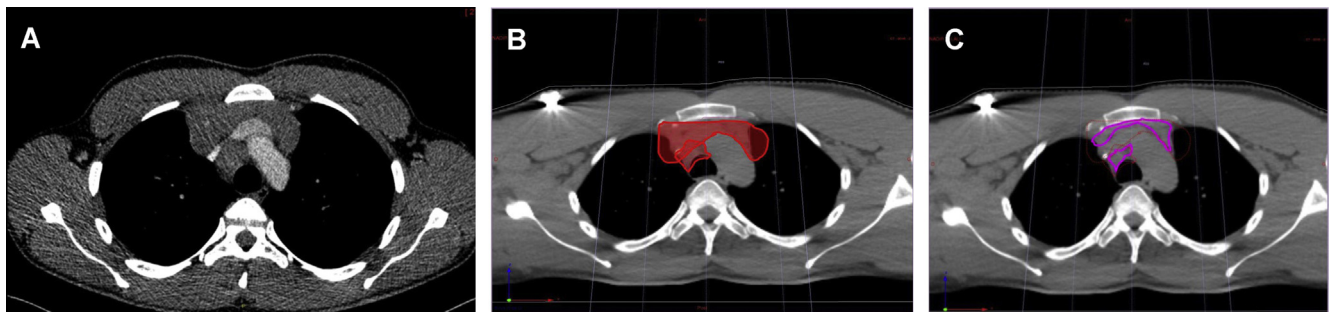


Fig. 2. Radiothérapie des lymphomes : définition des volumes pour la technique *involved node*. A. Volume tumoral macroscopique avant le traitement. B. Volume tumoral macroscopique avant le traitement recalé sur la scanographie de planification. C. Volume cible anatomoclinique (volume tumoral macroscopique de l'image corrigé par rapport à l'anatomie au moment du traitement).

chez les femmes, compte tenu du risque de l'apparition de seconds cancers.

1.5.2.3. Organes à risque en cas d'irradiation abdominale. Les deux reins sont les deux organes à risque principaux, le foie et la cavité péritonéale peuvent être pris en compte.

1.5.2.4. Organes à risque en cas d'irradiation pelvienne. Les organes contenus dans le pelvis tolèrent tous des doses bien supérieures à 30 Gy, sauf les ovaires. Chez l'homme, la dose délivrée aux testicules doit également être considérée. Généralement, la préservation de la fertilité est importante lors de la prise en charge des patients jeunes atteints de la maladie de Hodgkin (du fait de la chimiothérapie).

1.6. Techniques d'irradiation

L'irradiation externe doit être délivrée par des photons d'énergie adaptée à la zone à irradier. La technique standard est l'irradiation conformationnelle. Tous les faisceaux sont utilisés tous les jours de traitement.

La RCMI est en cours d'évaluation. Les données de la littérature semblent montrer un avantage de cette technique en termes de couverture du volume cible prévisionnel et d'épargne des organes à risque, laquelle pourrait, à long terme, diminuer le risque de toxicité et d'apparition de seconds cancers. La RCMI peut être une option dans une population sélectionnée (adolescent, femme jeune, localisations médiastinales). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle pas assez de données pour la recommander formellement dans telle ou telle situation et ce n'est qu'un suivi à long terme des patients ayant bénéficié de cette technique qui permettra d'affirmer sa place dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Si la RCMI est envisagée lors des irradiations médiastinales, il faut encourager la mise en place de mesures pour réduire l'impact des mouvements respiratoires sur les mouvements internes de la cible [5].

1.6.1. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle « standard »

1.6.1.1. Nombre et angulation des faisceaux. Dans la majorité des cas, du fait de la dose délivrée inférieure à 45 Gy et donc de l'absence de nécessité de protéger la moelle épinière, la balistique consiste en deux faisceaux, antérieur et postérieur. Cette balistique très simple est souvent celle qui préserve au mieux les organes adjacents.

1.6.1.2. Objectifs et contraintes de dose.

1.6.1.2.1. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel. Elles doivent suivre les recommandations du rapport de l'ICRU 50.

1.6.1.2.2. Contraintes de dose dans les organes à risque. Les contraintes de doses décrites dans le chapitre 6 s'appliquent pour tous les organes à risque décrit précédemment.

1.7. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'image

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur sera réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie (kV–kV) visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique (*cone beam computed tomography*) ou d'une scanographie de haute énergie (*megavolt computed tomography*) qui permet à la fois d'évaluer le positionnement et les mouvements des volumes cibles.

Un contrôle au moins les deux premiers jours de l'irradiation est préconisé, puis une fois par semaine. En fonction du territoire irradié, ces contrôles peuvent être réalisés plus fréquemment.

2. Radiothérapie des lymphomes non hodgkiniens

2.1. Indication de la radiothérapie

Ce chapitre n'aborde que la radiothérapie des lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires.

Le traitement des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens doit également être délivré en priorité dans le cadre d'essais thérapeutiques. Cette irradiation peut être envisagée à visée curative ou palliative [6,7].

La radiothérapie peut être indiquée comme traitement exclusif chez les patients atteints de lymphome indolent localisé et chez les patients atteints de lymphome localisé agressif ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie en raison de maladies associées.

Dans la majorité des cas, la radiothérapie est réalisée comme traitement de consolidation sur les masses ganglionnaires de plus de 5 cm (*bulk*) après la polychimiothérapie des lymphomes agressifs localisés ou diffus.

La radiothérapie a également une place dans le traitement des lymphomes réfractaires ou récidivants.

2.2. Dose totale et fractionnement

Les lymphomes indolents localisés traités exclusive ment doivent recevoir une dose de 24 à 30 Gy à raison de 2 Gy par fraction. Dans un but palliatif, un schéma de 4 Gy en 2 fractions et 2 jours peut être proposé.

L'irradiation de consolidation après chimiothérapie des lymphomes agressifs doit délivrer selon les protocoles 30 Gy à 40 Gy à raison de 2 Gy par fraction. Pour les lymphomes *natural killer* (NK), des doses supérieures à 40 Gy peuvent être envisagées (50 à 55 Gy).

Dans le cadre des lymphomes réfractaires chez des patients dont le programme thérapeutique ne comporte pas de greffe de moelle osseuse, des doses de 50 Gy ou plus peuvent également être délivrées. En revanche, lorsqu'une greffe de moelle osseuse (ou une

Tableau 1
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des lymphomes.

Volume cible – Dose totale – Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles ou acceptables	Techniques déconseillées	Techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation externe des lymphomes malins hodgkiniens</i> Stades I–II favorables	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle <i>involved site</i>	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle <i>involved node</i> Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle <i>involved field</i>	Technique champs étendus	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité <i>Gating</i>
20–30 Gy/2 Gy/fraction Stades I–II défavorables				
30 Gy/2 Gy/fraction				
Stades III–IV ou réfractaires 30 Gy minimum/2 Gy/fraction si une irradiation est indiquée	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle <i>involved site</i>	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle <i>involved node</i>	Technique champs étendus	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité <i>Gating</i>
<i>Irradiation externe des lymphomes malins non hodgkiniens</i> Lymphomes indolents localisés irradiés de manière exclusive				
24 à 30 Gy/2 Gy/fraction				
Consolidation après chimiothérapie 30 à 40 Gy/2 Gy/fraction				
Lymphomes <i>natural killer</i> 50 à 55 Gy peuvent être envisagées Lymphomes réfractaires 30 à 50 Gy en fonction des traitements associés (greffe...)				

séquence auto- et allogreffe) est envisagée, la dose de radiothérapie est limitée à 30 ou 40 Gy.

2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie, description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques

Les recommandations concernant le positionnement et les protocoles d'acquisition des images scanographiques décrites dans le chapitre des lymphomes hodgkiniens s'appliquent à l'irradiation des lymphomes non hodgkiniens.

2.4. Délimitation des volumes d'intérêts

2.4.1. Définition des volumes cibles

C'est la technique *involved field* modifiée décrite sous le terme *involved sites* qui est recommandée dans les publications des groupes coopérateurs de recherche anglosaxons.

2.4.2. Définition des organes à risque

Les recommandations décrites dans le chapitre des lymphomes hodgkiniens s'appliquent aux lymphomes non hodgkiniens.

2.5. Techniques d'irradiation

C'est la radiothérapie conformationnelle qui est la référence. La RCMI et les techniques de radiothérapie asservie à la respiration sont également en cours d'investigation et aucune recommandation concernant leur utilisation ne peut être donnée dans ce guide.

2.6. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement

Comme pour les lymphomes hodgkiniens, le contrôle du positionnement sous l'accélérateur sera réalisé au minimum par

imagerie portale ou embarquée de basse énergie (kV–kV) visualisant les structures osseuses ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer les mouvements des volumes cibles.

Le **Tableau 1** présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie des lymphomes.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854–62.
- [2] Loeffler M, Brosteau O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16:818–29.
- [3] Girinski T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol* 2008;88:202–10.
- [4] Girinski T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270–7.
- [5] Antoni D, Natarajan-Ame S, Meyer P, Niederst C, Bourahla K, Noël G. Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. *Radiat Oncol* 2013;8:112.
- [6] Hoskin PJ, Diez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M, on behalf of the participants of the Lymphoma radiotherapy group. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol* 2013;25:49–58.
- [7] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, on behalf of the International lymphoma radiation oncology group. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma target definition and dose guidelines from the International lymphoma radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49–58.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordar : chapitre 35

Radiothérapie des cancers cutanés

Radiotherapy of skin cancers

C. Hennequin^{a,*}, E. Rio^b, M.-A. Mahé^b

^a Service de cancérologie-radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefeaux, 75475 Paris, France

^b Institut de cancérologie de l'Ouest-René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France



INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie
Cancers cutanés
Carcinomes basocellulaires
Mélanomes
Tumeurs de Merckel
Lymphomes cutanés

Keywords:

Radiotherapy
Skin cancers
Basal cell carcinomas
Melanomas
Merckel cell tumours
Cutaneous lymphomas

RÉSUMÉ

Le rôle de la radiothérapie dans les cancers cutanés est difficile à préciser, car il y a peu d'essais randomisés ou de séries prospectives. Dans les carcinomes basocellulaires, la radiothérapie permet un bon taux de contrôle local, mais dans un essai randomisé elle est apparue moins efficace et plus morbide que la chirurgie. Elle doit être réservée aux contre-indications de celle-ci, chez les patients de plus de 60 ans, pour des lésions non sclérodérmiformes et dans des zones non sensibles. Pour les carcinomes épidermoïdes, une radiothérapie adjuvante doit être proposée en cas de facteurs de pronostic défavorable. Des doses de 60 à 70 Gy ou équivalent sont nécessaires et fonction de la taille tumorale. Les mélanomes desmoplastiques bénéficient d'une radiothérapie adjuvante, mais cela n'a pas été démontré pour les autres formes histologiques. L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires (45 à 50 Gy), pour des formes évoluées (atteinte ganglionnaire massive), diminue le taux de récurrence locorégionale mais sans modifier la survie. Pour les tumeurs de Merckel, une méta-analyse et une large étude épidémiologique ont montré que la radiothérapie adjuvante (50 à 56 Gy) améliorait le taux de contrôle local. Elle doit inclure les aires ganglionnaires, en l'absence d'exploration chirurgicale de celles-ci (ganglion sentinelle). Les tumeurs de Kaposi sont très radiosensibles et peuvent être traitées par irradiation à doses relativement modérées (24 à 30 Gy). De même, les lymphomes cutanés sont très radiosensibles : les lymphomes B sont une indication élective de l'irradiation à visée curative. Pour les lymphomes T, l'électronthérapie cutanée totale garde quelques indications ; sinon, à visée palliative, l'irradiation des nodules cutanés apparaît très efficace.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The indications of radiotherapy for skin cancers are not clearly defined because of the lack of randomised trials or prospective studies. For basal cell carcinomas, radiotherapy frequently offers a good local control, but a randomized trial showed that surgery is more efficient and less toxic. Indications of radiotherapy are contra-indications of surgery for patients older than 60, non-sclerodermiform histology and occurring in non-sensitive areas. Adjuvant radiotherapy could be proposed to squamous cell carcinomas, in case of poor prognostic factors. Dose of 60 to 70 Gy are usually required, and must be modulated to the size of the lesions. Adjuvant radiotherapy seems beneficial for desmoplastic melanomas but not for the other histological types. Prophylactic nodal irradiation (45 to 50 Gy), for locally advanced tumours (massive nodal involvement), decreases the locoregional failure rate but do not increase survival. Adjuvant radiotherapy (50 to 56 Gy) for Merckel cell carcinomas increases also the local control rate, as demonstrated by meta-analysis and a large epidemiological study. Nodal areas must be included, if there is no surgical exploration (sentinel lymph node dissection). Kaposi sarcomas are radiosensitive and could be treated with relatively low doses (24 to 30 Gy). Also, cutaneous lymphomas are good indications for radiotherapy: B lymphomas are electively treated with limited fields. The role of total skin electron therapy for T-lymphomas is still discussed; but palliative radiotherapy is very efficient in case of cutaneous nodules.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.hennequin2@aphp.fr (C. Hennequin).

La pathologie cancéreuse dermatologique est riche, comportant de nombreux types histologiques avec, pour chacun, une place plus ou moins claire pour la radiothérapie. Dans la plupart des cas, il n'y a pas d'essais randomisés permettant de bien définir la place de l'irradiation. Ses indications reposent au mieux sur de larges séries rétrospectives et parfois seulement sur des accords d'experts. Après avoir passé en revue les différentes techniques d'irradiation disponibles, nous aborderons les indications et techniques d'irradiation pour chaque pathologie cutanée. Nous n'aborderons que les tumeurs localisées, la prise en charge des métastases étant globalement identique à celle des autres tumeurs. Compte tenu de la très grande hétérogénéité histologique et de présentation clinique, la discussion pluridisciplinaire est nécessaire pour les cas difficiles, avec au minimum des photos de la lésion, voire même la présence du patient, pouvant être examiné par les différents acteurs en consultation commune.

1. Techniques d'irradiation

Les techniques utilisées dans les cancers cutanés sont très variées : radiothérapie de basses énergies ou de hautes énergies, électrons, curiethérapie interstitielle, etc. Pour les lésions les plus volumineuses, l'utilisation de photons de haute énergie est requise. Idéalement, les situations et localisations cliniques étant très variées, toutes les techniques devraient être disponibles.

1.1. Radiothérapie de basse énergie

Elle est délivrée par des appareils spécifiques, délivrant des faisceaux de photons dont l'énergie maximale varie de 50 à 200 kV. La distance source-peau varie de 10 à 30 cm et l'irradiation se fait le plus souvent avec des localisateurs spécifiques de chaque appareil. Ces localisateurs sont le plus souvent circulaires, mais il est possible de définir des zones irradiées de forme complexe en utilisant des caches plombés posés directement sur la peau du patient.

Il est possible de filtrer le faisceau par l'interposition de filtres, en aluminium (quand l'énergie est inférieure à 120 kV) ou en aluminium-cuivre (pour des énergies supérieures à 120 kV). Ces filtres ont pour but d'éliminer les photons de très basse énergie et donc d'améliorer le rendement en profondeur. Ils ont comme inconvénient de diminuer le débit de dose. La qualité du faisceau est habituellement exprimée en termes de couche de demi-atténuation (CDA) aluminium (0,5 à 8 mm).

Le profil des faisceaux de la radiothérapie de basse énergie est idéal pour le traitement des cancers cutanés (Annexe 1) : la dose maximale est délivrée à la peau et diminue rapidement en profondeur. La décroissance du rendement en profondeur dépend cependant du diamètre du faisceau. Par exemple, avec l'appareil DARPAC, pour une énergie maximale de 80 kV, la dose à 2 cm correspond à 30 % de la dose prescrite pour un applicateur de 1 cm et à 50 % pour un applicateur de 10 cm. Au moment de la prescription, il faut disposer des courbes de rendement en profondeur pour l'appareil utilisé, en fonction de l'énergie, des filtres et du diamètre du collimateur. Il importe de toujours prendre en compte les éventuels organes à risque situés sous le volume cible cutané irradié.

1.2. Électrons

De moins en moins de centres sont équipés d'appareil de basse énergie. Ils sont remplacés par les faisceaux d'électrons des accélérateurs. Cependant, les caractéristiques physiques des électrons ne sont pas du tout identiques à celles des photons de basse énergie ; ils sont moins bien adaptés au traitement des tumeurs cutanées si l'on ne respecte pas les principes de base, importants à rappeler :

- plus l'énergie des électrons est faible, plus la dose-peau est faible : ainsi, cette dernière est de 75 % pour des électrons de 6 MeV et de 85 % pour des électrons de 18 MeV (champ de 10 × 10 cm) ;
- la dose-peau augmente avec la taille du champ : les petits champs, souvent utilisés pour les tumeurs cutanées ont donc une dose-peau moindre. Là encore, il importe de disposer d'une dosimétrie précise, voire de réaliser une dosimétrie in vivo.

Pour pallier cette insuffisance de dose en superficie et atténuer la dose en profondeur, il est recommandé d'utiliser des bolus, soigneusement appliqués sur la peau.

Si la décroissance rapide de la dose absorbée à une profondeur donnée, dépendante de l'énergie, est une caractéristique classique des faisceaux d'électrons, il ne faut pas oublier qu'il existe encore une zone irradiée au-delà de la profondeur dite « efficace ».

Enfin, la zone irradiée en profondeur est plus large que la zone irradiée à la peau (« effet bouchon de champagne »). Il est important de tenir compte de ce paramètre en cas d'utilisation de plusieurs faisceaux jointifs.

L'utilisation des électrons semble donner des résultats similaires à ceux de la radiothérapie de basse énergie, s'ils sont correctement utilisés, en particulier en y associant des bolus [1].

1.3. Curiothérapie

De nombreuses techniques ont été décrites soit par des implantations interstitielles (tubes plastiques, aiguilles hypodermiques, *silk suture*, etc.), soit via des applicateurs cutanés directement posés sur la peau du patient (plaque de collagène, moules personnalisés, etc.).

Certains fabricants développent des applicateurs cutanés qui peuvent s'adapter à des projecteurs de source d'iridium de haut débit, à des sources de rayonnement miniaturisées (système Intrabeam® et « curiethérapie électronique »). Leur place est encore difficile à préciser.

2. Carcinomes basocellulaires et carcinomes épidermoïdes

Issus de la couche cutanée basale, les carcinomes basocellulaires sont les tumeurs cutanées les plus fréquentes, survenant essentiellement après 50 ans, et ont comme facteur prédisposant l'exposition au soleil. Cette tumeur ne métastase quasiment jamais mais l'évolution locale peut être délabrante. Le traitement de référence est la chirurgie. Les inhibiteurs des voies de signalisation *hedgehog*¹, tels que le vismodégib², sont utilisés dans les carcinomes basocellulaires localement évolués non accessibles à la chirurgie ou à la radiothérapie [2]. Il semble qu'après réduction tumorale, il puisse être utile d'irradier ces patients, peut-être même en concomitance du médicament [3]. Cela reste à confirmer.

Les carcinomes épidermoïdes sont plus rares, mais aussi plus dangereux, du fait de leur propension à une diffusion ganglionnaire et métastatique.

¹ D'abord identifiée chez les invertébrés où elle est impliquée dans l'embryogenèse et la morphogenèse, cette voie de signalisation intervient chez les vertébrés dans la différenciation des cellules souches et la multiplication cellulaire. *Hedgehog* participant à la prolifération cellulaire, une surexpression des composant de sa voie de signalisation peut conduire à des tumeurs (accroissement de la division cellulaire, diminution de l'adhérence cellulaire et de l'apoptose). Les mutations possibles de *hedgehog* ont donc un impact très important sur les mécanismes de la prolifération cellulaire et peuvent mener à de nombreuses formes de cancers.

² Erivedge® 150 mg, gélules. Indications : carcinome basocellulaire localement évolué pour lequel la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées. Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Tableau 1
Groupes pronostiques des carcinomes basocellulaires.

Faible risque
Tous les superficiels
Nodulaires < 1 cm zones intermédiaires
Nodulaires < 2 cm zones à bas risque
Intermédiaires
Superficiels récidivants
Nodulaires < 1 cm zones à haut risque
Nodulaires > 1 cm zones à risque intermédiaire
Nodulaires > 2 cm zones à bas risque
Haut risque
Sclérodérmiformes et infiltrants
Récidivants (sauf superficiels)
Nodulaires > 1 cm zones à haut risque

2.1. Indications de la radiothérapie : carcinomes basocellulaires

On distingue trois principaux sous-types histologiques (nodulaire, superficiel et sclérodérmiforme). Outre le type histologique, la localisation anatomique a une valeur pronostique, en distinguant trois zones :

- à faible risque (tronc et membres) ;
- à risque intermédiaire (front, joue, menton, cuir chevelu et cou) ;
- à risque élevé (nez, régions periorificielles).

Un carcinome récidivant est également plus à risque d'une nouvelle récurrence. En pratique, cela amène à distinguer trois sous-groupes pronostiques (Tableau 1).

La radiothérapie permet un taux de contrôle local dans près de 90 % des cas et proche de 80 % en cas de carcinome basocellulaire récidivant. Ces taux apparaissent un peu plus faibles que ceux obtenus avec la chirurgie (taux de rechute locale dans une série prospective : 3,4 %) [4].

Un essai randomisé a comparé chirurgie et radiothérapie [5]. Les techniques de radiothérapie étaient hétérogènes avec une majorité de curiethérapies de 65 à 70 Gy de bas débit de dose, et ensuite de radiothérapies basse énergie (50 kV) selon un protocole particulier (deux séances de 18 à 20 Gy, à 2 semaines d'intervalle). Le taux de contrôle local s'est avéré moins bon dans le bras radiothérapie (à 4 ans : 0,7 % contre 7,5 % ; $p = 0,003$) avec, de surcroît, un moins bon résultat esthétique.

Malgré cet essai randomisé, il a été rapporté dans de nombreuses séries, utilisant en particulier la radiothérapie de basse énergie, un taux de contrôle local > 90 %, faisant de la radiothérapie de basse énergie une alternative raisonnable à la chirurgie, si celle-ci est compliquée ou risque de laisser des séquelles esthétiques importantes [6,7]. Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de 2011 préconisent de préférer dans toutes circonstances la chirurgie. La radiothérapie est contre-indiquée en cas de naevomatose basocellulaire et classiquement de *xeroderma pigmentosum*. Il faut également l'éviter chez les patients âgés de moins de 60 ans, les basocellulaires sclérodérmiformes et dans certaines zones anatomiques : oreille, main, pied, jambe et organes génitaux externes. Les bonnes indications de la radiothérapie sont les lésions R1 ou en récurrence, les carcinomes basocellulaires de la tête d'au plus 2 cm et ceux localement évolués avec envahissement osseux ou cartilagineux.

La stratégie thérapeutique peut être résumée sur la Fig. 1.

2.2. Indications de la radiothérapie : carcinomes épidermoïdes

Suite aux recommandations de la HAS en 2009, ils sont classés en deux groupes (1 : faible risque ou 2 : risque significatif de récurrence et/ou de métastases) selon : la taille tumorale (inférieure ou supérieure à 2 cm ou à 1 cm en zones périforificielles), l'épaisseur d'invasion supérieure ou égale à 3 mm, l'adhérence au

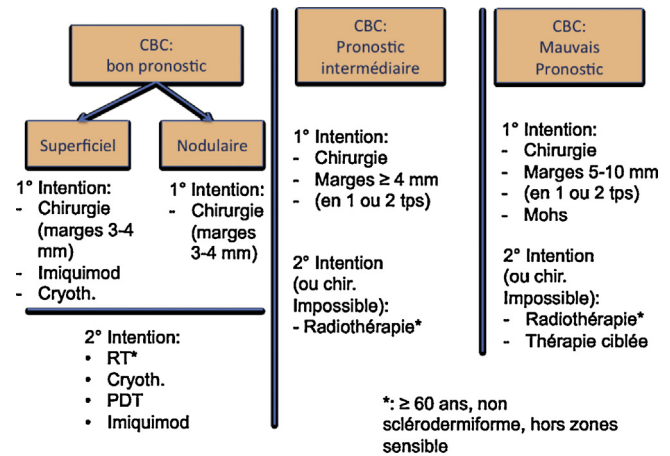


Fig. 1. Stratégie thérapeutique pour les carcinomes basocellulaires. CBC : carcinome basocellulaire ; cryoth : cryothérapie ; chir : chirurgie ; tps : temps ; RT : radiothérapie ; PDT : photothérapie dynamique.

plan profond, la présence d'engainements périnerveux, et le caractère indifférencié (Tableau 2). La classification ganglionnaire est la même que celle des cancers ORL.

La radiothérapie externe doit être discutée systématiquement pour le groupe 2.

Compte tenu de la capacité de ces tumeurs à envahir les tissus adjacents, il est bon de disposer au minimum d'une scanographie locorégionale ou d'une IRM pour apprécier l'extension locale et ganglionnaire.

2.3. Doses et fractionnement

De nombreux protocoles sont utilisés : des doses de l'ordre de 3 à 4 Gy par fraction jusqu'à une dose totale de 45 à 60 Gy sont habituellement prescrites, au rythme de trois à quatre séances par semaine ou de cinq fractions de 2 Gy par semaine pour une dose totale de 64 à 70 Gy, en cas de tumeur importante (plus de 2 à 3 cm). Si des doses équivalentes à 50 à 60 Gy (EQD₂ [dose équivalent 2 Gy par fraction] avec un rapport alpha/bêta tumoral de 10 Gy) sont possibles pour des tumeurs de moins de 2 cm, il faut probablement atteindre des EQD₂ de 65 à 70 Gy pour les tumeurs supérieures ou égales à 2 cm pour obtenir des taux de contrôle supérieurs à 90 % [8].

Une marge de sécurité de 1 à 2 cm autour de la lésion visible et palpable est habituellement proposée, en fonction de la localisation tumorale.

Pour les carcinomes épidermoïdes, en situation postopératoire, une dose de 45 à 50 Gy ou équivalente selon le fractionnement est préconisée, avec un éventuel complément de dose sur la zone en résection insuffisante.

En cas de tumeur en place, une dose de 66 à 70 Gy est la règle, éventuellement associée à du cisplatine et/ou cétuximab en concomitance.

Tableau 2
Indications thérapeutiques pour les carcinomes épidermoïdes cutanés.

Stade tumoral	Traitement
I : T1N0M0	Chirurgie large-marge 5–10 mm Radiothérapie si R1
II : T2N0M0	Chirurgie large-marge 5–10 mm radiothérapie si R1 ou marges insuffisantes
III : T3N0 ou tout TN+	Chirurgie + radiothérapie ganglionnaire Chimioradiothérapie
IV : M+	Chimiothérapie ± traitement local

3. Mélanomes

Les mélanomes se présentent sous plusieurs formes cliniques : d'extension superficielle, nodulaire, sur mélanose de Dubreuilh, acral lentigineux (paumes et plantes), sur les muqueuses, ou desmoplastique.

3.1. Indications

La chirurgie est le traitement local de référence. Il n'y a aucune démonstration que la radiothérapie adjuvante puisse permettre de diminuer le taux de récurrence locale, qui peut être élevé dans certaines localisations (tête et cou). Elle peut être envisagée en cas de mélanome desmoplastique, avec un neurotropisme, en cas de berges envahies et non accessibles à une reprise chirurgicale et en cas de récurrence locale après une première chirurgie.

Le mélanome desmoplastique correspond à 4 % des mélanomes, survenant essentiellement sur la tête et le cou. Il est composé de mélanocytes fusiformes dans un stroma collagène abondant. Les récurrences locales sont fréquentes (4 à 48 % selon les séries). Dans une étude rétrospective, la radiothérapie adjuvante diminuait la fréquence des récurrences locales : le bénéfice de la radiothérapie était particulièrement net en cas de marge chirurgicale insuffisante (moins de 1 cm), ce qui en fait l'indication de choix [9].

Les mélanomes des muqueuses sont rares, entre 1 et 2 % des cas, mais sont plus agressifs que les mélanomes cutanés, avec des taux de récurrence locale élevés. Ils surviennent essentiellement au niveau de la tête et du cou. Il est possible que la radiothérapie adjuvante améliore le taux de contrôle local [10,11].

Les mélanomes de la vulve ou du canal anal doivent, si possible, bénéficier d'une exérèse chirurgicale limitée non mutilante qui peut être complétée par une irradiation complémentaire si les marges chirurgicales sont insuffisantes (inférieures à 1 cm) [12].

Le mélanome de la choroïde est une entité bien spécifique, dont la prise en charge (chirurgie, protonthérapie, curiethérapie) doit être réservée à des centres spécialisés.

Les récurrences ganglionnaires après un curage positif ne sont pas exceptionnelles : certaines études ont montré un bénéfice de l'irradiation adjuvante dans certains sous-groupes avec un effet sur la survie spécifique [13]. Un essai randomisé australien a comparé une radiothérapie ganglionnaire et une simple surveillance [14]. Les critères d'inclusion, correspondant aux patients atteints de mélanome à haut risque de récurrence ganglionnaire, étaient très précis :

- une atteinte ganglionnaire clinique et histologique ;
- un curage cervical, axillaire ou inguinal complet ;
- un risque élevé de rechute ganglionnaire selon l'un des critères suivants :
 - nombre de ganglions atteints :
 - parotidiens : 1 ou 2,
 - cervicaux ou axillaires : au moins 2,
 - inguinaux : au moins 3 ;
 - une rupture capsulaire,
 - un diamètre supérieur à 3 cm (cou) ou à 4 cm (aisselle).

La radiothérapie a diminué le taux de rechute ganglionnaire de 31 à 19 % mais sans impact sur la survie sans récurrence, ni la survie globale et au prix d'une augmentation significative du risque de lymphœdème.

Au total, elle peut être discutée en cas d'atteinte ganglionnaire massive (plus de trois ganglions atteints, extension extracapsulaire, etc.).

Les métastases en transit correspondent à des métastases de mélanomes des extrémités situées entre la tumeur primitive et les relais ganglionnaires. Elles sont habituellement traitées par

chirurgie, mais là-aussi la radiothérapie adjuvante pourrait avoir un intérêt à côté des autres options thérapeutiques (perfusion isolée de membre, injections locales d'interleukine-2, etc.). Elle peut être associée à l'hyperthermie [15].

Le mélanome *lentigo maligna* est une pathologie du sujet âgé, parfois atteint de maladies associées sévères. La radiothérapie peut alors être une alternative à la chirurgie, en particulier sur des régions anatomiques difficiles. Elle peut obtenir des taux de contrôle local non négligeables [16]. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée en cas d'atteinte ou de récurrence ganglionnaire inopérable [17].

Au total, la place de la radiothérapie dans la prise en charge du mélanome localisé est très restreinte et doit être discuté au cas par cas selon la situation clinique.

3.2. Doses et fractionnement

L'utilisation de fortes doses par fraction (plus de 5 Gy) a été longtemps avancée comme plus efficace, possiblement du fait d'un rapport alpha/bêta faible des tumeurs mélaniques [18]. Cependant, un essai randomisé n'a pas mis en évidence de bénéfice clair à l'hypofractionnement [19], et des données radiobiologiques récentes remettent en question son intérêt [20]. Le débat reste ouvert et il n'y a pas de consensus clair sur les meilleures modalités de fractionnement.

3.2.1. Radiothérapie adjuvante

Elle inclura l'ensemble du volume initial avec des marges de 1 à 2 cm. Elle doit être réalisée à des doses de 50 à 60 Gy. Pour les lésions cutanées, elle peut être réalisée sur un mode hypofractionné, par exemple avec le schéma suivant : 30 Gy en cinq fractions par des électrons de 6 à 9 MeV avec bolus [9].

3.2.2. Radiothérapie ganglionnaire prophylactique

Des doses de l'ordre de 45 à 50 Gy avec des doses par fraction de 1,8 à 2 Gy sont nécessaires. Un hypofractionnement n'est pas conseillé du fait du risque de lymphœdème.

3.2.3. Radiothérapie d'un mélanome en place

Très peu de séries ont été publiées. Le schéma suivant, adapté aux personnes âgées inopérables peut être utilisé : trois fractions de 4 Gy par semaine pour une dose totale de 54 Gy [9].

3.3. Interactions avec les thérapies ciblées et immunomodulatrices

En 2016, il existe peu de données sur les conséquences d'un traitement combiné avec les nouvelles approches systémiques.

Avec le vémurafenib³, une augmentation de la toxicité aiguë ainsi que des *recall effets* ont été décrits ; ils incitent à la prudence en cas de nécessité d'irradiation : espacer au maximum les deux traitements, minimiser les volumes traités.

4. Tumeurs de Merckel

Il s'agit de tumeurs dérivant des cellules de Merckel (récepteurs de la mécanoperception, synthétisant plusieurs neuromédiateurs) dues le plus souvent à un virus de la famille des polyomaviridae (petit virus à ADN) : le *Merckel cell virus* (MCV).

Il survient souvent chez des sujets âgés, sur des zones exposées. Le risque de dissémination ganglionnaire est élevé.

³ Zelboraf® 240 mg, comprimé pelliculé, indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation de BRAF V600. Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

4.1. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie adjuvante est systématiquement indiquée. Elle ne doit être validée qu'après une exérèse microscopique complète de la tumeur (sauf contre-indication opératoire). Cela repose sur des données rétrospectives :

- une méta-analyse sur données publiées de 1024 patients et montrant que le taux de rechute locale passe de 52,63 % en l'absence de radiothérapie à 10,45 % avec une radiothérapie adjuvante [21] ;
- l'analyse de la base de données américaine Surveillance, Epidemiology and End Results Programme (SEER) qui montre que l'irradiation adjuvante améliore le taux de survie globale [22].

Il semble important d'irradier également les aires ganglionnaires en l'absence d'une exploration chirurgicale, en particulier une évaluation du ganglion sentinelle. Un essai randomisé a essayé de poser la question de l'utilité de cette irradiation ganglionnaire mais n'a pas pu terminer son recrutement, du fait de la généralisation de la pratique du ganglion sentinelle [23].

4.2. Technique d'irradiation

4.2.1. Volume cible

Il comprend la lésion tumorale initiale, avec une marge de 1 à 2 cm ; il convient d'inclure les aires ganglionnaires de drainage en l'absence d'exploration chirurgicale [24].

4.2.2. Dose

La dose est de 50 à 56 Gy à raison de cinq fractions de 2 Gy par semaine dans le cadre de l'irradiation prophylactique de la tumeur et 50 Gy sur des ganglions ; un complément de dose de 5 à 10 Gy est délivré en cas de tumeur R1 ou de tumeur en place.

5. Maladie de Kaposi

On distingue quatre formes épidémiologiques :

- la forme classique (Moritz Kaposi), survenant chez des hommes âgés du pourtour méditerranéen ; les lésions touchent essentiellement les membres inférieurs ;
- la forme épidémique, dans le cadre du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ;
- la forme endémique de l'Afrique subsaharienne ;
- la forme survenant après greffe, dans le cadre de l'immunosuppression.

Elle est due au virus herpès humain de type 8 (HHV8) et on distingue cliniquement trois types de lésions : des placards angiomateux, des papulonodules et un œdème précoce.

5.1. Indications de la radiothérapie

Les données publiées sont rares, mais font état d'une réponse complète dans 60–93 % des cas après radiothérapie de basse énergie et 70 à 89 % après radiothérapie de haute énergie [25]. Le taux de réponse des lésions de Kaposi liées au sida est peut-être un peu moins bon mais toujours élevé [26].

Il est difficile de déterminer la place de l'irradiation par rapport aux autres techniques locales (surveillance simple, injections intralésionnelles de divers produits, chirurgie, etc.) et systémiques. Ses indications dépendent de l'âge, du nombre de lésions, de leur localisation et des habitudes des praticiens.

5.2. Technique et doses de radiothérapie

La plupart des lésions de petite taille peuvent être traitées par irradiation de basse énergie ou par électrons. Pour des lésions plus étendues, certains utilisent des énergies de photons plus élevées avec bolus (technique de la « botte de riz », le membre inférieur étant plongé dans un récipient et couvert de riz).

Les protocoles sont également variés, en sachant que la maladie de Kaposi est relativement radiosensible. Des doses de 24 à 30 Gy par fractions de 3 Gy sont le plus souvent rapportées dans la littérature.

6. Lymphomes cutanés

6.1. Indications de la radiothérapie

Il s'agit d'une entité relativement fréquente. Il faut distinguer les lymphomes T (75 % des cas) et les lymphomes B.

Les lymphomes T comportent plusieurs formes anatomo-cliniques, divisées schématiquement en lymphomes indolents (en particulier, le classique mycosis fongoïde) ou agressifs [27]. Ils sont également classés en fonction de l'étendue cutanée. Le lymphome cutané anaplasique a un pronostic similaire aux lymphomes B de bas grade et doit être traité de la même manière par une irradiation localisée.

Dans les formes localisées, de nombreuses techniques ont été employées : corticothérapie locale, moutarde azotée en crème, photothérapie, radiothérapie locale et irradiation cutanée totale aux électrons (électronthérapie cutanée totale).

L'électronthérapie cutanée totale dans les stades I–IIA permet d'obtenir une survie sans récurrence de 76 à 90 % selon les séries. Ce chiffre tombe à 34–54 % dans les stades IIB–III. Sa toxicité n'est pas négligeable : érythème diffus, puis atrophie cutanée avec anhidrose, perte des ongles, alopecie définitive pour une dose de plus de 25 Gy.

Par ailleurs, dans les formes évoluées, la radiothérapie palliative des masses cutanées ou des adénopathies est très efficace.

Les lymphomes B cutanés sont le plus souvent de bas grade, soit de la zone marginale (similaires aux lymphomes du MALT⁴), soit centrofolliculaire. Quand ils sont localisés, il s'agit d'une indication de choix de la radiothérapie qui peut être curative. Les lymphomes B de haut grade, diffus à grandes cellules, en particulier *leg type*, nécessitent le plus souvent un traitement par chimiothérapie, éventuellement suivie d'une irradiation.

6.2. Techniques et doses de radiothérapie

Dans les rares cas de mycosis fongoïde avec une lésion unique, une dose de 24 à 30 Gy est préconisée avec une marge de 2 cm [28].

L'électronthérapie cutanée totale est une technique délicate et très peu de centres en France la réalisent. Selon la technique de Standford, le patient est debout et placé durant une fraction dans six positions différentes avec 60° de variation, avec à chaque position, une irradiation par deux faisceaux d'électrons [32], associée à des compléments de dose sur les plantes des pieds et paumes des mains. D'autres techniques ont été développées. Le patient peut être debout ou couché selon la technique employée. Dans certains cas, il est placé debout sur une plaque tournante qui induit une rotation à vitesse constante autour d'un axe vertical. Initialement, des doses de l'ordre de 36 Gy par fractions de 1,0 à 1,5 Gy étaient délivrées, calculée à 4 mm de profondeur, pour des énergies d'électrons de l'ordre de 5 MeV. Actuellement, certaines équipes,

⁴ MALT : *Mucosa-associated lymphoid tissue*.

Tableau 3
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers cutanés.

Pathologie	Indications	Dose ^a	Volumes
Carcinomes basocellulaires	Contre-indication à la chirurgie	< 2 cm : 50–60 Gy ≥ 2 cm : 60–70 Gy	Marge de 0,5–1 cm autour de la lésion cutanée
Carcinomes épidermoïdes	Radiothérapie postopératoire si R1	45–50 Gy et complément de dose de 10–15 Gy sur la zone en résection limite	Marge de 1–2 cm autour de la lésion cutanée initiale
Mélanomes	Mélanome desmoplastique	50–60 Gy	Marge de 1–2 cm autour de la lésion cutanée initiale
	Prophylaxie ganglionnaire ^b	45–50 Gy	Aires ganglionnaires atteintes
Tumeurs de Merckel	Radiothérapie adjuvante systématique	50 Gy	Lésion initiale avec une marge de 1–2 cm
	Radiothérapie ganglionnaire en l'absence d'exploration chirurgicale	45–50 Gy	Aire ganglionnaire de drainage
Maladie de Kaposi	Lésions invalidantes	30–40 Gy	Lésions cutanées avec une marge de 0,5–1 cm
Lymphomes T	Lésion de micosis fongoïde unique À visée palliative Électrothérapie cutanée totale : indications discutées	24–30 Gy 1 ou 2 séances de 5–8 Gy À visée curative : 30–36 Gy À visée palliative : 10–12 Gy	Lésion avec marge de 2 cm Marge de 0,5–1 cm
Lymphome B indolents	Radiothérapie à privilégier	24 Gy	Marge de 1 ou 1,5 cm
Lymphomes B agressifs	Après chimiothérapie	30–36 Gy	Marge de 1–1,5 cm

^a En dose équivalente à un fractionnement de 2 Gy par fraction.

^b Indications très précises et discutées (voir texte).

dont Stanford, proposent des protocoles à plus faible dose, par exemple, 12 Gy, 2 Gy par fraction, deux séances par semaine.

À visée palliative, les masses cutanées des lymphomes T peuvent être contrôlées avec une ou deux séances de 5 à 8 Gy [29].

Pour les lymphomes B, un consensus international recommande des doses de 30 Gy en fractionnement classique, avec des marges de 1 à 1,5 cm autour de la lésion visible [30]. Il est probablement possible de délivrer une dose inférieure, de l'ordre de 20 à 24 Gy, comme dans les lymphomes ganglionnaires indolents [31], et, en cas d'utilisation des photons de basse énergie, d'utiliser des schémas hypofractionnés. Pour les lymphomes anaplasiques cutanés, une dose de 24 à 30 Gy est recommandée [28].

Pour les lymphomes B agressifs, après chimiothérapie de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone), une dose de l'ordre de 36 Gy est requise, et plutôt 40 Gy en l'absence de chimiothérapie.

Le **Tableau 3** présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie des cancers de la peau.

Déclaration de liens d'intérêts

C.H. : interventions pour Sanofi, Janssen, Ipsen, Astellas, Roche. E.R. et M.A.M. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient B. Chauvet pour sa relecture.

Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.026>.

Références

[1] Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial X-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1347–50.

- [2] Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164–72.
- [3] Pollom EL, Bui TT, Chang AL, Colevas AD, Hara WY. Concurrent vismodegib and radiotherapy for recurrent advanced basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015;15:998–1001.
- [4] Chren MM, Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2011;147:540–6.
- [5] Avril MF, Aupein A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100–6.
- [6] Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HC, Green WH. Superficial X-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1235–41.
- [7] Schulte KW, Lippold A, Auras C, Bramkamp G, Breitkopf C, Elsmann HJ, et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:993–1001.
- [8] Van Hezewijk M, Creutzberg CL, Putter H, Chin A, Schneider I, Hoogveen M, et al. Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: analysis of 434 cases. *Radiother Oncol* 2010;95:245–9.
- [9] Strom T, Caudell JJ, Han D, Zager JS, Yu D, Cruse CW, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1369–78.
- [10] Kingdom TT, Kaplan MJ. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995;17:184–9.
- [11] Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:864–8.
- [12] Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK, Lee JE, Mansfield PF, Strom EA, et al. Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4555–8.
- [13] Agrawal S, Kane 3rd JM, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836–44.
- [14] Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589–97.
- [15] Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 1996;12:3–20.
- [16] Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002;146:1042–6.

- [17] Corry J, Smith JG, Bishop M, Ainslie J. Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1065–9.
- [18] Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Vejby Hansen P, von der Maase H, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989;16:169–82.
- [19] Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1837–9.
- [20] Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575–83.
- [21] Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:204–8.
- [22] Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007;25:1043–7.
- [23] Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012;23:1074–80.
- [24] Foote M, Harvey J, Porceddu S, Dickie G, Hewitt S, Colquist S, et al. Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:677–84.
- [25] Regnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:313–31.
- [26] Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G. Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:297–302.
- [27] Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70 [205 e1-16; quiz 221-2].
- [28] Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:32–9.
- [29] Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:154–8.
- [30] Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600–9.
- [31] Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100:86–92.
- [32] Karzmack CJ, Anderson J, Buffa A, Fessenden P, Khan F, Svensson G, et al. AAPM report No. 23. Total skin electron therapy: technique and dosimetry. Report of Task Group 30 Radiationtherapy Committee AAPM. New York: American Association of Physicists in Medicine; 1987.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 36

Patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur implantable



Recommendations in case of radiation of patient with a pacemaker or an implantable defibrillator

I. Barillot^{a,b,*}, R. Mazeron^d, F. Mornex^{a,e,f}, P. Giraud^{a,g,h}

^a Société française de radiothérapie oncologique, centre Antoine-Béclère, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France

^b Centre universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

^c Université François-Rabelais, 37000 Tours, France

^d Institut Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^e EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

^f Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

^g Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^h Université Paris-Descartes, Paris-Cité Sorbonne, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Pacemaker
Défibrillateur
Précaution

Keywords:

Pacemaker
Defibrillator
Precaution

RÉSUMÉ

Les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur ont une contre-indication relative à la radiothérapie. Cette revue présente les précautions publiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Patients with pacemakers or defibrillators have a relative contra-indication for radiotherapy. This review presents the precautions issued by the French agency for drug safety (ANSM).

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction : recommandation de l'ANSM de 2003

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a émis le 18 juin 2001 une alerte sanitaire suite à deux incidents graves liés à une interaction entre des dispositifs de neurostimulation implantables et de thérapie par diathermie à ondes courtes. Suite à cette alerte, l'ANSM a mis en place début 2003, à la demande de la Commission nationale de matériovigilance, un groupe de travail dont les conclusions sont présentées dans le [Tableau 1](#).

Les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur ont une contre-indication relative à la radiothérapie. Cette contre-indication impose des précautions qui ont été proposées

dans le rapport susmentionné et mises à jour dans un document sur le site de l'ANSM le 15 mars 2005. Ces recommandations sont résumées dans le [Tableau 2](#).

2. Conduite à tenir chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque (pacemaker).

2.1. Pendant la consultation initiale

L'oncologue radiothérapeute vérifie la position du stimulateur par rapport à la position des champs d'irradiation potentiels ou à la zone de curiethérapie :

- si le stimulateur est dans ou en bordure immédiate des champs ou de la zone de curiethérapie, il demande au cardiologue de le déplacer ou de le remplacer ;

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : i.barillot@chu-tours.fr (I. Barillot).

Tableau 1
Récapitulatif des avis du groupe de travail de l'ANSM de 2003.

	Stimulateur cardiaque implantable		Défibrillateur cardiaque implantable		Neurostimulateur implantable	
	Contre-indication absolue	contre-indication relative avec précautions d'utilisation	Contre-indication absolue	contre-indication relative avec précautions d'utilisation	Contre-indication absolue	contre-indication relative avec précautions d'utilisation
Dispositifs de diathermie à ondes électromagnétiques	X		X		X	
Dispositifs de diathermie par ultrasons		X		X		X
Dispositifs d'électrochirurgie		X		X		X
Défibrillateur externe		X		X		X
Dispositifs de stimulation électromagnétique		X		X	X	
IRM		X		X		X
Dispositifs d'imagerie Rx	Sans effet		Sans effet		X	
Dispositifs de radiothérapie		X		X		X
Lithotriptideur ou dispositifs de thérapie par ultrasons		X		X		X
Échographe	Sans effet		Sans effet		Sans effet	

Tableau 2
Stimulateur cardiaque implantable et équipements de radiothérapie.

Stimulateur cardiaque implantable et équipements de radiothérapie : précautions d'utilisation	
Effet des interactions sur le stimulateur cardiaque implantable	Risque de déprogrammation et/ou d'inhibition du stimulateur Risque de dégâts irréversibles sur le stimulateur cardiaque : risque de panne permanente
Effet des interactions sur le patient	Risque de perte d'efficacité du système de stimulation, immédiate et à distance de la thérapie
Précautions d'utilisation	Le stimulateur doit être protégé de l'irradiation et ne doit en aucun cas recevoir une dose cumulée supérieure à 5 Gy Le risque pour l'appareil est proportionnel à la proximité du champ d'irradiation Le patient doit être monitoré et les paramètres de son stimulateur contrôlés après chaque séance de radiothérapie. Une surveillance renforcée du stimulateur doit être mise en place au décours Dans certains cas, envisager un autre site d'implantation pour le stimulateur.
Remarques	Certains générateurs haute énergie peuvent générer à leur proximité immédiate un champ électromagnétique susceptible de modifier les caractéristiques du circuit ou des sondes (protection assurée jusqu'au seuil de 100 µT) Il est impératif de protéger l'appareil contre le rayonnement Le rayonnement entraîne une destruction lente des circuits électroniques du stimulateur Un contrôle renforcé du fonctionnement du stimulateur après le traitement s'impose dans l'année suivante. Une panne peut survenir plusieurs mois après la fin des séances

- si le stimulateur est éloigné du champ d'irradiation ou de la zone de curiethérapie, il demande au cardiologue de s'assurer du bon fonctionnement du dispositif avant tout traitement et de préciser le degré de dépendance du patient vis-à-vis du dispositif.

2.2. Pendant l'étape de planification de l'irradiation

Si le stimulateur a un risque de se trouver dans ou à proximité d'un faisceau d'irradiation, l'oncologue radiothérapeute délinee systématiquement le stimulateur sur la scanographie de planification afin que le physicien puisse estimer la contribution de dose au stimulateur. Elle ne doit en aucun cas dépasser une dose physique cumulée de 5 Gy. Si la dose est plus élevée, le cardiologue est contacté pour déplacer ou remplacer le dispositif.

La dose sera consignée dans le dossier du patient et visée par un oncologue radiothérapeute et un physicien.

2.3. Pendant les séances d'irradiation

Cela ne concerne que la radiothérapie externe. En se rapportant au rapport de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) publié dans Medical Physics en janvier 1994 :

- si la dose au stimulateur est inférieure ou égale à 2 Gy et si le patient n'est pas dépendant en permanence du dispositif, un électrocardiogramme est réalisé avant et après la première séance, à mi-traitement et à la fin du traitement ;
- si la dose au stimulateur est inférieure ou égale à 2 Gy mais le patient est dépendant en permanence du dispositif, un électrocardiogramme est réalisé après chaque séance de traitement ;
- si la dose au stimulateur est entre 2 Gy et 5 Gy et si le patient n'est pas dépendant en permanence du dispositif, un électrocardiogramme est réalisé avant et après la première séance de chaque semaine et à la fin du traitement ;
- si la dose au stimulateur est entre 2 Gy et 5 Gy et si le patient est dépendant en permanence du dispositif, un électrocardiogramme est réalisé avant et après chaque séance de traitement.

2.4. Après l'irradiation

Conformément aux recommandations de l'ANSM, le cardiologue exerce une surveillance rapprochée du patient, sachant qu'un dysfonctionnement du dispositif lié à l'irradiation peut survenir plusieurs mois après la fin de celle-ci.

3. Conduite à tenir chez les patients porteurs d'un défibrillateur

3.1. Pendant la consultation initiale

Le radiothérapeute vérifie la position du défibrillateur par rapport à la position des champs d'irradiation potentiels ou la zone de curiethérapie :

Tableau 3

Types de stimulateur cardiaque : code à cinq lettres.

Types	I	II	III	IV	V
Catégories	Chambre(s) stimulée(s)	Chambre(s) détectée(s)	Réponse à la détection	Fonction programmable pour les arythmies	Fonctions spécifiques
Lettres utilisées	V : ventricule A : oreillette D : double	V : ventricule A : oreillette D : double O : aucune	T : <i>triggered</i> (déclenché) I : inhibé (demande) D : double (réponse T et I) O : aucune (asynchrone)	P : programmable (fréquence et/ou sortie) M : multiprogrammable C : communicant O : aucune	B : salves N : concurrence avec le rythme normal S : exploration E : externe

- si le défibrillateur est dans ou en bordure immédiate des champs ou de la zone de curiethérapie, il demande au cardiologue de le déplacer ;
- si le défibrillateur est éloigné du champ d'irradiation ou de la zone de curiethérapie, il demande au cardiologue de s'assurer du bon fonctionnement du dispositif avant tout traitement et de préciser le degré de dépendance du patient vis-à-vis du dispositif.

3.2. Pendant l'étape de planification de l'irradiation

L'oncologue radiothérapeute détermine systématiquement le défibrillateur sur l'imagerie tridimensionnelle de planification afin que le physicien puisse estimer la contribution de dose au défibrillateur. Elle ne doit en aucun cas dépasser 5 Gy. Si la dose est plus élevée, le cardiologue est contacté pour déplacer le dispositif.

La dose est consignée dans le dossier du patient et visée par un oncologue radiothérapeute et un physicien.

3.3. Pendant les séances d'irradiation

Cela ne s'applique que pour l'irradiation externe car la curiethérapie ne génère pas de champ magnétique :

- un électrocardiogramme est réalisé avant chaque séance de traitement ;
- le patient est installé en position de traitement et un aimant est placé sur le défibrillateur afin de le désactiver pendant le temps de l'irradiation et éviter les chocs intempestifs pouvant être induits par l'environnement électromagnétique ;
- après la séance, l'aimant est retiré et un électrocardiogramme est de nouveau réalisé ;
- les paramètres du défibrillateur sont systématiquement vérifiés par le cardiologue à mi-traitement et en fin de traitement.

3.4. Après l'irradiation

Conformément aux recommandations de l'ANSM, le cardiologue exerce une surveillance rapprochée du patient, sachant qu'un dysfonctionnement du dispositif lié à l'irradiation peut survenir plusieurs mois après la fin de celle-ci.

Déclaration de liens d'intérêts

IB, RM, PG déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

FM : essais cliniques en oncologie pulmonaire et digestive ; conseil pour Roche, Lilly et Merck ; intervenant pour des conférences pour Roche, Lilly, Merck, IBA, BMS ; auditeur pour des conférences pour Lilly et Merck.

Annexe 1. Quelques rappels sur les pacemakers ou stimulateurs cardiaques

(D'après la *Revue médicale Suisse*, Revmed.ch rubrique ECG pratique.)

Un pacemaker est constitué d'un générateur (source d'énergie : batterie au lithium le plus souvent) et d'un câble (sonde) qui connecte le générateur avec le cœur. Le circuit électronique a pour mission de transmettre à la sonde l'énergie des piles, modulée en fonction de la durée et de l'intensité voulue. La sonde est reliée d'une part au générateur et d'autre part au cœur par une électrode (monopolaire ou bipolaire) pour être en contact avec l'endocarde. La stimulation endocardique du ventricule, moins fréquemment que celle de l'oreillette, est la plus utilisée.

La stimulation bipolaire engendre un tracé en petits *spikes* parfois difficiles à reconnaître. La stimulation monopolaire donne lieu à de grands *spikes* qui déforment le QRS ou qui peuvent déplacer la ligne isoélectrique, stimulant un QRS dans les cas où il n'existe pas de telle stimulation ventriculaire.

Un code de trois lettres a été décrit et il sert à connaître le type d'un pacemaker au moyen d'un simple sigle (Tableau 3). La première lettre identifie la (les) cavité(s) stimulée(s). La deuxième lettre indique la(les) cavité(s) qui envoie(nt) le signal au générateur et qui est (sont) donc détectée(s) par celui-ci. La troisième lettre se réfère, quant à elle, à la manière dont répond le générateur au signal. Deux lettres ont été ajoutées par la suite : une pour expliquer les caractéristiques des pacemakers programmables (ceux dans lesquels des paramètres peuvent être modifiés de l'extérieur, comme la fréquence de décharge, l'intervalle d'échappement, etc.) et l'autre (la cinquième lettre) pour les pacemakers anti-tachycardie. Un autre code a été développé afin de connaître rapidement les caractéristiques des électrodes de stimulation. Notons que le DDO n'est plus utilisé. Des exemples des pacemakers DVI, VDD et DDD sont proposés dans la rubrique ECG pratique de la Revue médicale Suisse ([http://www.revmed.ch/mh/content/search?SearchText=ECGpratique&filter\[\]=submeta_mh_cate_rel-main_node_id.si:131068"&activeFacets\[submeta_mh_cate_relmain_node_id.si:Fitre\(s\)=131068\]](http://www.revmed.ch/mh/content/search?SearchText=ECGpratique&filter[]=submeta_mh_cate_rel-main_node_id.si:131068)).

A.1. Dysfonctionnement du stimulateur

De nombreux facteurs peuvent causer un dysfonctionnement du pacemaker. Une panne peut provoquer la mort subite et il est donc très important de savoir en repérer les premiers signes. L'interprétation est facilitée par la comparaison du tracé à un tracé de référence antérieur. Il peut s'agir de problèmes de stimulation ou de problèmes de détection. Ces derniers peuvent survenir notamment en raison d'une origine externe comme une interférence électromagnétique.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 37

Implications de la pose de matériel « inerte » dans l'organisme humain sur la qualité de la radiothérapie



Consequences of prosthesis on quality of the radiation therapy

C. Le Fèvre^a, E. Buffard^b, D. Antoni^a, D. Chaussemey^c, V. Matter-Parrat^d, G. Noël^{a,*,e}

^a Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, Unicancer, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67065 Strasbourg cedex, France

^b Service de radiothérapie, hôpitaux civils de Colmar, 39, avenue de la Liberté, 68024 Colmar cedex, France

^c Service de neurochirurgie, CHU de Strasbourg, hôpital de HautePierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

^d Service d'orthopédie, hôpital civil, CHU de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

^e Laboratoire EA 3430, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Matériel prothétique
Prothèse
Délinéation
Calcul dosimétrique
Sécurité

Keywords:

Prosthesis
Delineation
Dose calculation
Safety
Security

RÉSUMÉ

La prescription de dose, la délinéation, le calcul dosimétrique sont clairement plus compliqués quand un patient est porteur d'un matériel prothétique. La connaissance des caractéristiques de ce matériel est nécessaire afin de diminuer les incertitudes de calcul. Des recommandations pour chaque étape sont données dans cet article, permettant une optimisation de la sécurité des traitements.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Dose prescription, delineation and dose calculation are clearly complicated when a patient has been operated on with insertion of prosthesis. Knowledge of the physical and material characteristics is needed to decrease uncertainty of calculations. Recommendations for each step of treatments are proposed in this article allowing to optimization of the treatment safety.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

La prescription de la dose, la délinéation et le calcul dosimétrique sont plus compliqués quand un patient est porteur d'un matériel prothétique. La problématique liée à la prise en charge d'un patient porteur d'implant métallique est multiple. Lors de la simulation, les artéfacts présents sur l'acquisition scanographique rendent difficile la délinéation des volumes cibles et des organes à risque. Lors de la planification du plan de traitement, la présence d'un implant métallique à proximité ou à l'intérieur du volume cible complexifie l'élaboration de la balistique de traitement et le calcul de la dose. Les implants métalliques ont également un impact sur la qualité de l'imagerie de contrôle réalisée avant le traitement du

patient. Des propositions pour améliorer la prise en charge de ces patients sont faites dans cet article.

2. Aide à la délinéation des volumes cibles et des organes à risque

En radiothérapie, la scanographie de simulation est à la base du traitement. Il permet d'obtenir une image selon la distribution de la densité électronique et massique des constituants convertie en unités Hounsfield (UH, densité électronique). Le contraste résulte des différences d'atténuation du faisceau entre les tissus. Le métal, qui a une haute densité en relation avec un numéro atomique élevé, ne peut être converti correctement en unités Hounsfield lors de la scanographie de simulation car les valeurs vont au-delà de celles comprises dans les fenêtres d'acquisition. L'attribution d'unités Hounsfield au matériel métallique est donc erronée et l'acquisition présente des artéfacts (stries, déformation, érosion) [1–3].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gnoel@strasbourg.unicancer.fr (G. Noël).

La délimitation des volumes cibles et des organes à risque sur l'acquisition scanographique, difficile en présence d'artéfacts, peut être améliorée par l'utilisation d'autres modalités d'imagerie ou par l'application d'algorithme de correction.

2.1. IRM

En IRM, le métal produit une zone vide de signal au centre de l'image, avec renforcement périphérique et une distorsion de l'image plus ou moins prononcée selon la séquence utilisée. Néanmoins, lorsque le volume cible est à distance de l'implant métallique, la fusion de l'IRM avec la scanographie peut aider à la délimitation des volumes. C'est le cas, par exemple, lors de la délimitation de la prostate pour les patients porteurs de prothèses de hanche. En règle générale, les séquences d'IRM permettent de visualiser les délimitations de la prostate et les organes à risque. En cas de patients porteurs de doubles prothèses de hanche, une bande de présaturation peut être appliquée pour améliorer la qualité de l'image.

2.2. TEP-scanographie

La fusion du TEP et de la scanographie de simulation peut être bénéfique lors de la délimitation. Il s'agit d'utiliser l'absence de perturbation de la tomographie par émission de positons par les prothèses pour insérer le volume cible biologique (*biological target volume* [BTV]) dans le volume artéfacté. La fusion nécessaire entre la scanographie utilisée pour la planimétrie et la tomographie par émission de positons doit se faire en dehors des zones d'artéfacts [4].

2.3. Scanographie de haute énergie

Le système d'imagerie dédié à la tomothérapie hélicoïdale, appelé « scanographie de haute énergie (MVCT) », permet l'acquisition d'images tridimensionnelles avec des photons de haute énergie [5,6]. Il peut aider à la délimitation des volumes chez un patient porteur d'un implant métallique [7,8]. En effet, du fait de l'énergie utilisée (3,5 mV), les images ne comportent que peu d'artéfacts métalliques. Cependant, son champ de vue limité (40 cm) et sa résolution à bas contraste médiocre imposent que la scanographie de haute énergie soit généralement utilisée en complément de l'imagerie de simulation scanographique de basse énergie.

2.4. Programmes informatiques de correction

Il existe un grand nombre d'algorithmes de calcul de réduction des artéfacts métalliques. Ils s'appliquent à l'acquisition scanographique de basse énergie et se basent sur la segmentation directe, les reconstructions itératives et la projection d'images. Ces méthodes de correction demandent un temps d'application long et ne sont pas toujours compatibles avec les algorithmes de calcul. Le principe est de réattribuer de nouvelles valeurs d'unités Hounsfield au niveau de chaque pixel/voxel des zones d'incertitude artéfactées puis de reconstruire une nouvelle image corrigée sans artéfact. Ces méthodes améliorent la définition des volumes et les calculs de dose mais ne sont pas parfaites. En effet, les nouvelles unités Hounsfield attribuées ne correspondent pas toujours à la réalité. La résolution de l'image près du matériel métallique est altérée, et des artéfacts peuvent persister sur l'image.

Quelques programmes déjà utilisés :

- Orthopedic Metal Artifacts Reduction Function (O-MAR). L'étude de Li et al. a montré que l'application de cet algorithme permettait

de réduire les artéfacts, d'améliorer la visualisation des volumes cibles et des organes à risque et le calcul de la dose sur les images corrigées [9] ;

- Metal Deletion Technique (MDT) : l'image corrigée obtenue, bien que diminuant la résolution près de l'implant, améliore la distinction des délimitations [10,11] ;
- Normalized of Metal Artifact Reduction (NMAR) [12] ;
- Iterative Maximum Likelihood Polychromatic Algorithm for CT (IMPACT) [12].

2.5. Extended scale en scanographie de basse énergie

Les implants métalliques possèdent de hautes densités électroniques équivalentes en unités Hounsfield à des valeurs comprises entre 8000 et 30 000 UH. Avec un scanographe standard, la valeur maximale est de 3071 UH : les unités Hounsfield attribuées aux prothèses saturent et sont donc identiques quels que soient leurs constituants.

Par l'intermédiaire de l'élargissement de la fenêtre d'interprétation, l'*extended scale* en scanographie de basse énergie (ES-CT) permet de distinguer le matériel composant une prothèse. Ainsi, les implants en chrome cobalt (CrCo) possèdent une densité électronique supérieure à ceux en titane et sont représentés par une valeur d'unités Hounsfield plus élevée identifiable [3,13,14].

3. Élaboration du plan de traitement

Pour le calcul de la dose, le système de planification de traitement utilise les densités électroniques déduites des images scanographiques par l'application de la courbe de conversion des nombres scanographiques, exprimés en unités Hounsfield, en densité électronique.

Dans le cas de patient porteur d'implant métallique, l'information issue de la conversion des nombres scanographiques en densité électronique est erronée, aussi bien au niveau de l'implant que des artéfacts [2,15–17]. La difficulté de l'élaboration d'un plan de traitement pour ces patients est, d'une part, d'utiliser et de corriger cette cartographie de densités pour le calcul de la dose, et, d'autre part, de connaître les performances des algorithmes de calcul actuellement commercialisés à décrire les perturbations liées à la présence de métal dans le patient.

3.1. Caractérisation des implants et des artéfacts

En pratique, les implants métalliques doivent être délimités en faisant varier le contraste des images scanographiques jusqu'à effacer les artéfacts autour de la prothèse et faire ressortir l'implant.

En l'absence d'utilisation d'algorithmes de corrections d'images ou si ces derniers sont insuffisants, les artéfacts doivent également être délimités et leur densité fixée à 1.

Si les caractéristiques de l'implant sont connues, la densité électronique de la prothèse peut être assignée manuellement à sa valeur. Il est toutefois important de noter que tous les systèmes de planification des traitements (TPS) ne permettent pas un ajustement manuel de la densité et que certains systèmes ont une valeur limite de densité électronique [2].

Les patients porteurs de prothèses de hanche peuvent disposer d'une carte avec les renseignements sur le type de prothèse implantée (dimensions, composants, densités électroniques) [2,18,19]. Pour les autres implants, il peut être utile de contacter les services d'orthopédie ou de neurochirurgie afin de connaître la composition des matériaux implantés.

Si les caractéristiques de l'implant ne sont pas disponibles, la densité électronique assignée à la prothèse est celle issue de la conversion via la courbe d'étalonnage unités Hounsfield – densité

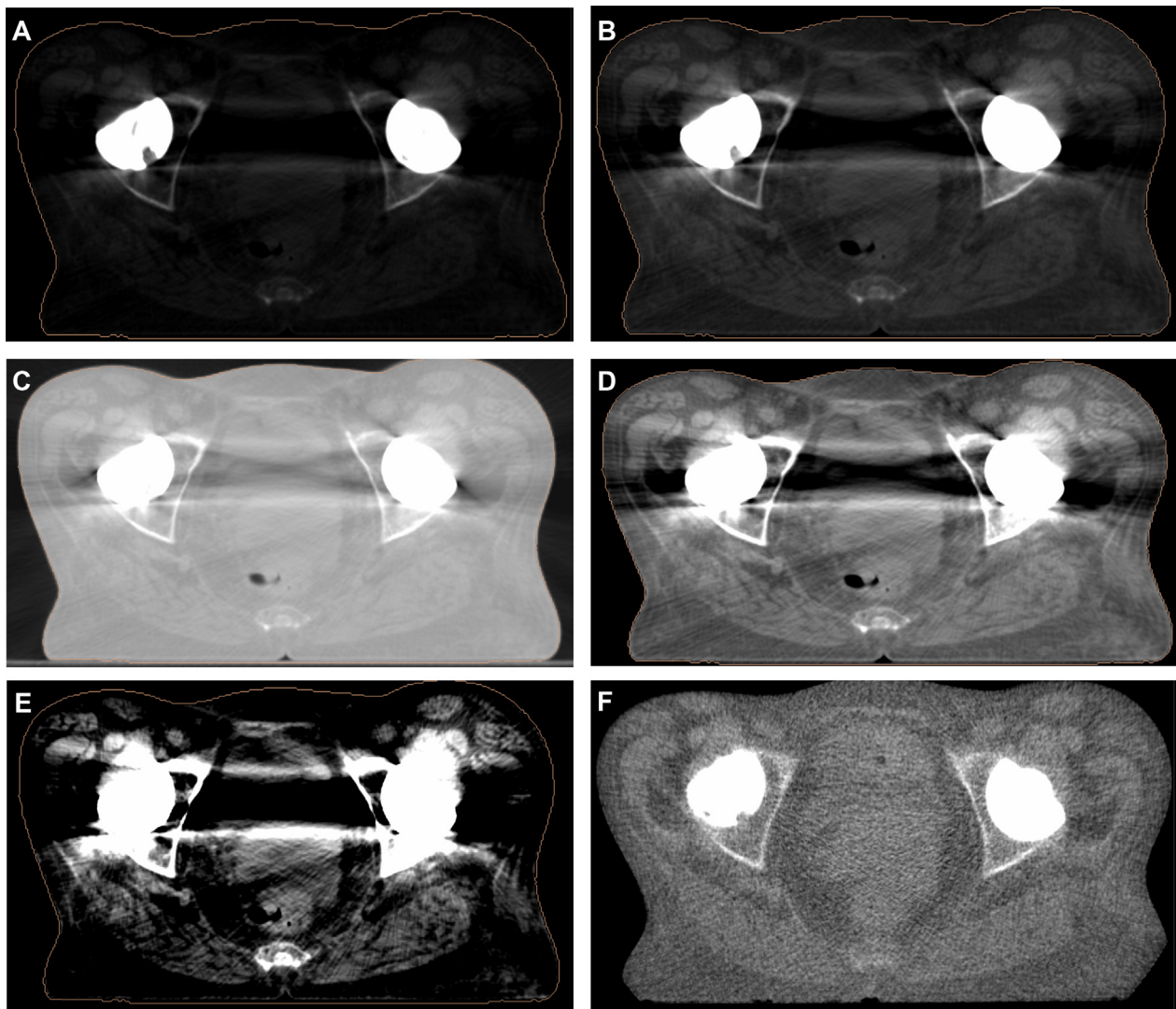


Fig. 1. Radiothérapie chez les patients porteurs de prothèses : visualisation de prothèse de hanche, en fonction de la fenêtre de scanographie, *width/level (W/L)*. A. 1800/800. B. 1200/400. C. 1700/-300. D. 600/40. E. 200/70. F. Tomoscanner mV 600/40.

électronique. En fonction du système de planification de traitement utilisé et de son paramétrage, il est important de vérifier quelle densité est assignée à la prothèse.

Les Fig. 1 et 2A et B montrent un exemple de délimitation en présence d'une prothèse totale de hanche, obtenu après avoir fait varier le contraste des images scanographiques jusqu'à effacer au maximum les artéfacts autour de la prothèse. Cela permet la délimitation de l'implant et des artéfacts environnants (Fig. 2E, F). La scanographie de haute énergie peut aider à la délimitation de la prothèse en complément de celle de basse énergie. À partir d'un cas de prothèse de hanche bilatérale, les scanographies de basse et haute énergies ont été adaptés afin de faire apparaître au mieux les prothèses sur chacune des scanographies, en mV, de haute énergie, les volumes des prothèses droites et gauches étaient respectivement de 79,4 et 78 cm³ alors qu'ils étaient respectivement de 69,3 cm³ et 69,7 cm³ à partir de la scanographie de basse énergie. Les formes obtenues étaient aussi différentes (Fig. 2C, D).

3.2. Balistiques de traitement

Lorsque cela est possible, le rapport de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) recommande d'utiliser des faisceaux d'irradiation qui évitent l'implant [2].

3.2.1. Balistique de traitement évitant la prothèse

Pour les patients porteurs de prothèses de hanche, un plan de traitement par modulation d'intensité doit permettre d'éviter la ou les prothèses. Il est possible de délivrer une radiothérapie en intégrant la prothèse comme un organe à risque et en lui affectant un facteur d'évitement [2].

Dans le cas d'une balistique à faisceau fixe, il faut être vigilant lors du choix des angles des faisceaux afin que la prothèse ne cache pas une partie du volume cible. Une aide peut consister à délimiter la prothèse de hanche et à vérifier en *beam eye view* la projection de l'implant par rapport au volume cible.

3.2.2. Si le passage par l'implant est inévitable

Lors de la préparation d'un plan de traitement utilisant des faisceaux d'irradiation qui traversent un implant métallique, deux types de perturbations sont observés. La première est une forte atténuation du faisceau d'irradiation dans l'ombre de la prothèse. La seconde consiste en une augmentation locale de la dose dans les premiers millimètres à l'interface tissu-métal. Ces perturbations dépendent de la nature du composé, de sa taille et de son épaisseur [2,15,16,20].

Lorsque l'implant métallique est à proximité ou à l'intérieur du volume cible, il est important de connaître les performances des

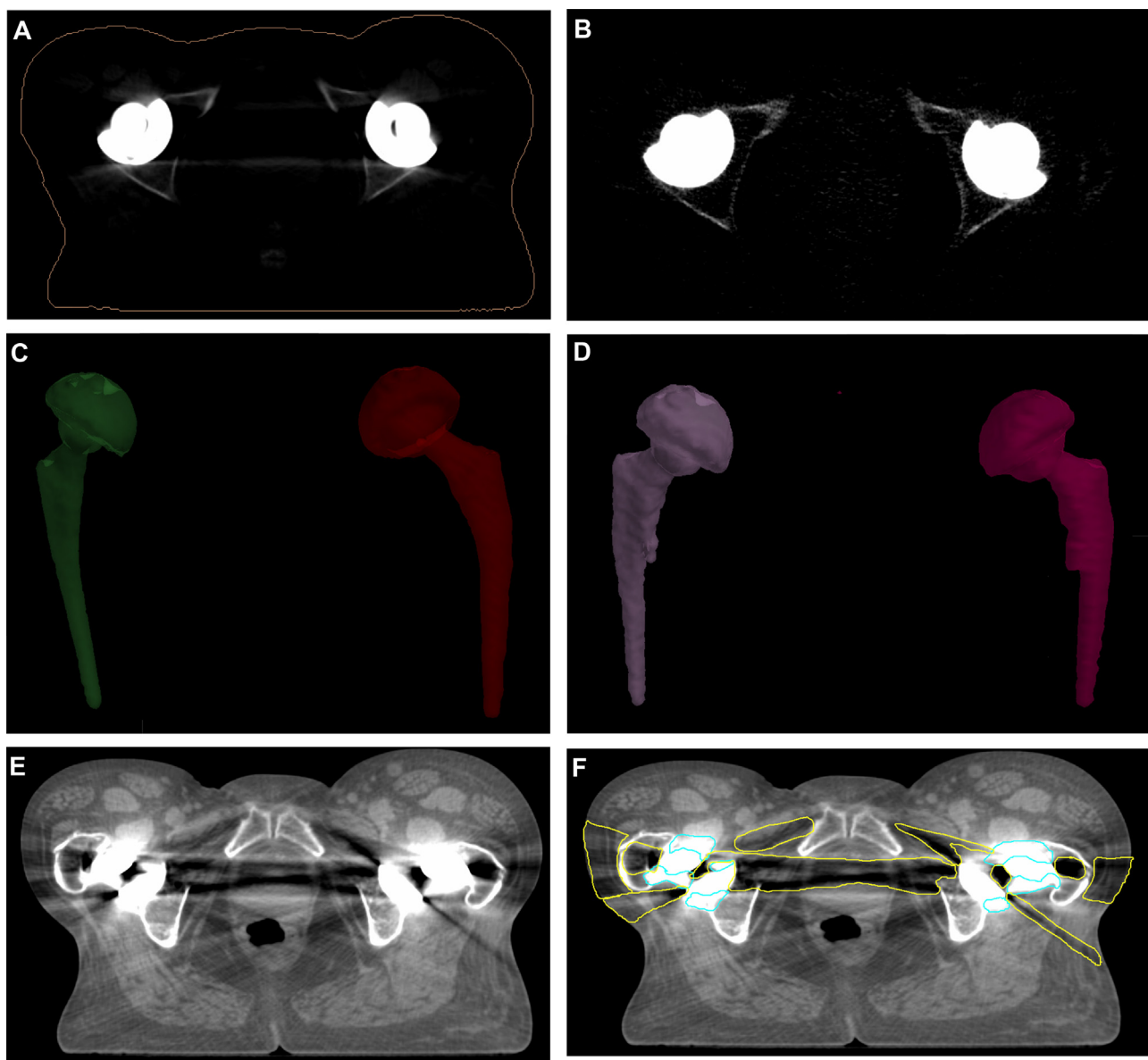


Fig. 2. Radiothérapie chez une patiente atteinte d'un cancer de l'utérus porteuse de deux prothèses de hanche : délinéation des zones artéfactées. A et B. Choix de la scanographie de délinéation de la prothèse (scanographie dosimétrique de basse énergie [kV], W [width] : 1786, L [level] : 954 [A] ; scanographie de haute énergie [MV], W : 589, L : 361 [B]). C et D. Délinéation des prothèses (scanographie de basse énergie [C], scanographie de haute énergie [D]). E. Choix de la fenêtre tissu mou (W : 600 L : 40 [scanographie de basse énergie]). F. Délinéation des artéfacts hypo-intense (jaune) et hyperintense (bleu).

algorithmes de calcul implémentés dans le système de planification des traitements. Généralement, les systèmes de planification des traitements actuels tiennent compte de l'atténuation du faisceau d'irradiation à travers l'implant dès lors que la densité électronique de ce dernier est correctement renseignée. Pour le calcul de la dose, il convient néanmoins d'éviter les algorithmes de type A (*pencil beam*) et de privilégier des algorithmes plus performants [2,21,22].

En revanche, seuls les calculs par méthodes de Monte-Carlo permettent d'évaluer la dose à l'interface tissu-métal. En l'absence de telles méthodes et en fonction des cas, une solution peut consister à limiter la dose autour de l'implant afin de réduire les probabilités de nécrose de l'os. Dans le cas d'une prothèse de hanche, l'AAPM propose de limiter la dose à 55 Gy dans un volume de 1 cm autour de la prothèse [2,3,21,23].

S'il est important de limiter au maximum la contribution du faisceau d'irradiation qui traverse l'implant, il faut également être vigilant sur le choix du point de prescription et éviter de le placer dans l'ombre de la prothèse.

Lors de la validation médicale du plan de traitement, les perturbations de dose liées à la présence de l'implant doivent faire l'objet d'une discussion avec l'onologue radiothérapeute pour tenir compte de l'incertitude de calcul liée à la présence de l'implant.

4. Conclusion

Malgré les différentes études menées sur le sujet, le calcul d'un plan de traitement pour un patient porteur d'implant métallique reste difficile à mettre en œuvre et pose encore beaucoup de questions.

La commercialisation d'algorithmes de correction des artéfacts sur les images scanographiques de simulation, l'utilisation de différentes modalités d'imagerie telles que l'IRM ou la scanographie de haute énergie, et le développement des algorithmes de calcul implémentés dans les systèmes de planification des traitements, permettent néanmoins de réduire les incertitudes de calcul pour ces patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Son SH, Kang YN, Ryu MR. The effect of metallic implants on radiation therapy in spinal tumor patients with metallic spinal implants. *Med Dosim* 2012;37:98–107.
- [2] Reft C, Alecu R, Das IJ, Gerbi BJ, Keall P, Lief E, et al. Dosimetric considerations for patients with HIP prostheses undergoing pelvic irradiation. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 63. *Med Phys* 2003;30:1162–82.
- [3] Bazalova M, Beaulieu L, Palefsky S, Verhaegena F. Correction of CT artifacts and its influence on Monte-Carlo dose calculations. *Med Phys* 2007;34:2119–32.
- [4] Abelson JA, Murphy JD, Wiegner EA, Abelson D, Sandman DN, Boas FE, et al. Evaluation of a metal artifact reduction technique in tonsillar cancer delineation. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:27–34.
- [5] Pouliot J, Morin O, Aubin M, Aubry JF, Chen J, Speight J, et al. Mégavoltage cone-beam CT : récents développements et applications cliniques pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2006;10:258–68.
- [6] Delpon G, Llagostera C, Le Blanc M, Rio E, Supiot S, Mahé MA, et al. Quelle radiothérapie guidée par l'image pour quels patients ? Expérience concomitante de l'utilisation de trois dispositifs d'imagerie de repositionnement dans le cas du cancer de la prostate. *Cancer Radiother* 2009;13:399–407.
- [7] Alongi F, Fodor A, Maggio A, Cozzarini C, Fiorino C, Broggi S, et al. Megavoltage CT images of helical tomotherapy unit for radiation treatment simulation: impact on feasibility of treatment planning in a prostate cancer patient with bilateral femoral prostheses. *Tumori* 2011;97:221–4.
- [8] Westerly DC, Schefter TE, Kavanagh BD, Chao E, Lucas D, Flynn RT, et al. High-dose MVCT image guidance for stereotactic body radiation therapy. *Med Phys* 2012;39:4812–9.
- [9] Li H, Noel C, Chen H, Harold Li H, Low D, Moore K, et al. Clinical evaluation of a commercial orthopedic metal artifact reduction tool for CT simulations in radiation therapy. *Med Phys* 2012;39:7507–17.
- [10] Boas FE, Fleischmann D. Evaluation of two iterative techniques for reducing metal artifacts in computed tomography. *Radiology* 2011;259:894–902.
- [11] Matulewicz L, Ślosarek K. Dosimetric implications of CT metallic artifacts correction in current radiotherapy treatment planning systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:S761–2.
- [12] Paudel MR, Mackenzie M, Fallone BG, Rathee S. Evaluation of normalized metal artifact reduction (NMAR) in kVCT using MVCT prior images for radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2013;40:081701.
- [13] Coolens C, Childs PJ. Calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning of patients with metallic hip prostheses: the use of the extended CT scale. *Phys Med Biol* 2003;48:1591–603.
- [14] Link TM, Berning W, Scherf S, Joosten U, Joist A, Engelke K, et al. CT of metal implants: reduction of artifacts using an extended CT scale technique. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:165–72.
- [15] Gschwind R, Buffard E, Masset H, David C, Makovicka L. Impact dosimétrique des prothèses de hanche lors d'un traitement radiothérapeutique. *Cancer Radiother* 2008;12:102–9.
- [16] Cheung JY, Yu KN, Chan JF, Ho RT, Yu CP. Dose distribution close to metal implants in Gamma Knife radiosurgery: a Monte-Carlo study. *Med Phys* 2003;30:1812–5.
- [17] Rakowski JT, Chin K, Mittal S. Effects of titanium mesh implant on dosimetry during Gamma Knife radiosurgery. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13:3833.
- [18] Sibata CH, Mota HC, Higgins PD, Gaisser D, Saxton JP, Shin KH. Influence of hip prostheses on high energy photon dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:455–61.
- [19] Hazuka MB, Ibbott GS, Kinzie JJ. Hip prostheses during pelvic irradiation: effects and corrections. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1311–7.
- [20] Das IJ, Kahn FM. Backscatter dose perturbation at high atomic number interfaces in megavoltage photon beams. *Med Phys* 1989;16:367–75.
- [21] Wieslander E, Knoos T. Dose perturbation in the presence of metallic implants: treatment planning system versus Monte-Carlo simulations. *Phys Med Biol* 2003;48:3295–305.
- [22] Kung JH, Reft H, Jackson W, Abdalla I. Intensity-modulated radiotherapy for a prostate patient with a metal prosthesis. *Med Dosim* 2001;26:305–8.
- [23] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–22.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 38

Radiothérapie et grossesse



Radiotherapy during pregnancy

R. Mazon ^{a,*}, I. Barillot ^{c,d}, F. Mornex ^{e,f}, P. Giraud ^{g,h}

^a Département d'oncologie-radiothérapie, Gustave-Roussy Cancer Campus, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^b Université Paris-Sud, membre de l'université Paris Saclay, 15, rue Georges-Clemenceau, 91400 Orsay, France

^c Département d'oncologie-radiothérapie, centre hospitalier universitaire Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

^d Université François-Rabelais, 10, boulevard Tonnellé, 37032 Tours, France

^e EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

^f Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

^g Département d'oncologie-radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^h Université Paris-Descartes, Paris-Cité Sorbonne, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie
Grossesse
Fœtus
Techniques d'irradiation
Mesures de dose

Keywords:

Radiotherapy
Pregnancy
Fetus
Radiation techniques
Dose measurements

RÉSUMÉ

La découverte d'un cancer en cours de grossesse est une situation rare et délicate. Les développements de l'embryon et du fœtus humain étant extrêmement sensibles aux radiations ionisantes, la prise en charge de ces tumeurs doit être discutée. Les études, précliniques et cliniques, basées le plus souvent sur des accidents d'exposition, montrent que des irradiations sus-diaphragmatiques sont réalisables pendant la grossesse. Lorsqu'une radiothérapie est retenue, une estimation sur fantôme de la dose délivrée au fœtus, confirmée par une mesure in vivo, est recommandée. Les techniques d'irradiation et d'imagerie de recalage doivent être aménagées par minorer au maximum la dose délivrée au fœtus et la maintenir sous le seuil de 0,1 Gy.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The diagnostic of cancer during pregnancy is a rare and delicate situation. As the developments of the embryo and the human fetus are extremely sensitive to ionizing radiations, the treatment of these tumors should be discussed. The studies – preclinical and clinical – based mostly on exposure accidents show that subdiaphragmatic treatments are possible during pregnancy. When radiotherapy is used, phantom estimations of the dose to the fetus, confirmed by in vivo measurements are required. Irradiation and imaging techniques should be arranged to decrease as much as possible the dose delivered to the fetus and hold below the threshold of 0.1 Gy.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La découverte d'un cancer en cours de grossesse est une situation rare, avec une incidence d'environ une naissance sur 1000 grossesses [1,2]. Il semble que ce risque augmente avec l'âge de la mère lors de la première grossesse. Les incidences estimées des cancers du sein, du col utérin et de la maladie de Hodgkin, nécessitant tous trois régulièrement un recours à la radiothérapie

pendant sa prise en charge, sont estimées respectivement à 1/3000 à 1/10 000, 1/1000 à 6000, 1 à 2/10 000 [1–3]. On estime finalement qu'un obstétricien réalisant 250 accouchements par an serait confronté deux à trois fois à cette situation particulière au cours de sa carrière.

1. Risques

Les données disponibles dans la littérature dérivent d'études réalisées sur l'animal, de données sur les survivants des explosions

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : renaud.mazon@gustaveroussy.fr (R. Mazon).

Tableau 1
Effet de la radiothérapie sur le fœtus en fonction de l'âge gestationnel.

Effet	Période préimplantatoire	Organogénèse		Période fœtale	
	0–9 jours	2–8 semaines	8–15 semaines	15–25 semaines	≥ 25 semaines
Mort	+++	+	–	–	–
Malformations	–	+++	±	±	±
Retard mental	–	–	+++	++	–
Retard de croissance	–	+	+	+	+
Carcinogénèse	–	+	+	+	+

D'après Stovall et al. [4].

atomiques ou d'accidents nucléaires, ou de données d'enfants exposés in utero à des irradiations diagnostiques [4]. Les effets attendus de la radiothérapie en cours de grossesse sont : la mort in utero, des retards de croissance, le développement de malformations ou de retards mentaux, et enfin la survenue de cancer. La survenue de ces événements dépend de l'avancement de la grossesse (Tableau 1).

1.1. Période préimplantatoire (0 à 8 jours)

Pendant la première semaine après la conception, le nombre de cellules embryonnaires est faible et leur exposition aux radiations ionisantes conduit à un échec de la nidation ou à une mort indétectable. Les données obtenues chez l'animal suggèrent une *lethal dose* 50 % (LD50) de l'ordre de 1 Gy [5].

1.2. Période embryonnaire (8 à 56 jours)

Durant la phase suivante, l'organogénèse, l'irradiation conduit à des malformations concernant principalement les organes en cours de développement à cette période. Ces malformations surviennent dès des niveaux de doses bas, de 0,1 à 0,2 Gy. Pour une dose de 0,5 Gy délivrée à l'utérus, le taux de petits périmètres crâniens est estimé à 40 % [6]. Entre les semaines 8 à 15, une exposition à la dose de 0,1 Gy conduit à un retard mental, avec une réduction du quotient intellectuel (QI) estimée à 21 points observée chez des enfants de 10 à 11 ans exposés aux explosions par Gy délivré. De 16 à 25 semaines, une exposition similaire à 1 Gy entraînerait une baisse de QI de 13 points. Les doses seuils sont ainsi estimées à 0,06 Gy pendant la période 8 à 15 semaines, puis 0,25 Gy de 16 à 25 semaines [7,8]. Un risque de carcinogénèse est également estimé à 14 % par gray délivré.

1.3. Période fœtale précoce (56 à 106 jours)

Les risques principaux associent retard mental et petit périmètre crânien. Il existe également des risques de retard de croissance et de stérilité. Lorsque la dose excède 1 Gy, il existe également un risque de stérilité et de cancer.

1.4. Période fœtale intermédiaire (106 à 175 jours)

Durant cette période, le risque de retard mental a été identifié à partir d'une dose seuil de 0,65 Gy (bombardements atomiques). Des retards de croissance et des petits périmètres crâniens ont été également observés à partir de 0,5 Gy [6,9]. Il persiste un risque de cancer radio-induit, mais les risques de stérilité et de neuropathie sont moins importants que lors de la période précédente.

1.5. Période fœtale tardive (après 175 jours)

Pendant cette période, le risque de retard mental ou de malformation semble négligeable. Le risque de cancer semble le plus important. Il persiste, cependant, un risque de retard de croissance au-delà de 0,5 Gy.

2. Radiothérapie

Le développement de l'embryon et du fœtus humain est extrêmement sensible aux radiations ionisantes. Des anomalies apparaissent lorsque le fœtus reçoit des doses supérieures à 0,2 Gy, c'est pourquoi il est préconisé, si l'on doit irradier une femme enceinte, de ne pas délivrer une dose de plus de 0,1 Gy dans l'embryon ou le fœtus. La dose fœtale dépend essentiellement du nombre d'unités moniteur, de la taille des faisceaux, de la distance de l'embryon ou du fœtus du bord des faisceaux, des caractéristiques spécifiques de la machine et du rayonnement transmis par le collimateur multilames, les filtres, les blocs, ou d'autres accessoires. Cette dernière composante peut être réduite, d'un facteur 2 ou 4, par l'addition de protections complémentaires [4]. Plusieurs études d'irradiation de cancers mammaires, de la tête et du cou, et de lymphomes de Hodgkin exclusivement sus-diaphragmatiques pendant la grossesse ont démontré que les doses délivrées au fœtus pouvaient être considérées comme acceptables si toutes les précautions étaient prises [10]. La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) retient dans la publication 84 sur la grossesse et l'irradiation médicale : « L'interruption de grossesse est une décision individuelle influencée par de nombreux facteurs. Des doses fœtales inférieures à 0,1 Gy ne doivent pas être considérées comme raison suffisante pour une interruption de grossesse. À des doses fœtales supérieures à ce seuil, il peut y avoir un préjudice pour le fœtus, dont l'ampleur et la nature dépendent de la dose et du stade de la grossesse. »

Pereg et al. ont proposé des arbres de décision s'appuyant également sur le seuil de 0,1 à 0,2 Gy pour décider de la faisabilité de la radiothérapie pendant la grossesse [11].

2.1. Spécificités selon les cancers au cours de la grossesse

2.1.1. Cancers du sein

Les cas de cancer du sein découverts en cours de grossesse pourraient croître dans les pays industrialisés avec l'augmentation de l'âge des femmes enceintes. Dans la majorité des cas, la radiothérapie intervient après traitement conservateur chirurgical, généralement après une chimiothérapie adjuvante. Dans la plupart des cas, il est possible de différer la radiothérapie après l'accouchement. Dans les cas où une irradiation serait nécessaire en cours de grossesse, il est estimé que le fœtus recevrait environ 0,1 à 0,3 % de la dose prescrite, soit 0,05 à 0,15 Gy pour une dose totale de 50 Gy prescrite à la paroi thoracique. Cette dose augmenterait jusqu'à 2 Gy (Van der Giessen) avec la croissance du fœtus (Fig. 1) [12].

2.1.2. Tumeurs gynécologiques

Les cancers du col sont les tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées pendant la grossesse. Leur traitement repose souvent sur la radiothérapie, incompatible avec la poursuite d'une grossesse. Il est donc nécessaire de déterminer si la poursuite de la grossesse est possible jusqu'à un terme de viabilité pour le fœtus,

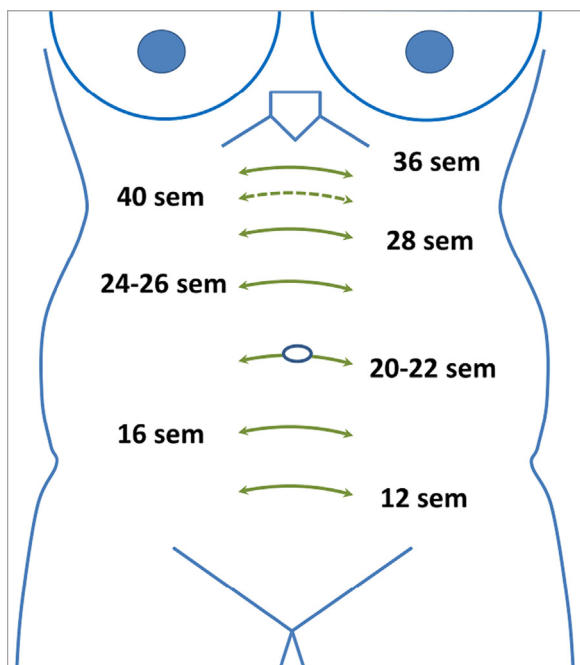


Fig. 1. Croissance fœtale en fonction de l'âge gestationnel. D'après Stovall et al. [4].

ou si celle-ci doit être interrompue pour permettre de débuter le traitement adéquat de la tumeur. En cas de maintien de la grossesse, une surveillance est instaurée, afin d'attendre le terme de viabilité fœtale et de réaliser un accouchement par césarienne.

2.1.3. Maladie de Hodgkin

Hémopathie maligne la plus fréquente en cours de grossesse, son traitement repose généralement sur une chimiothérapie, suivie d'une irradiation des sites ganglionnaires initialement envahis. Dans la grande majorité des cas, la maladie reste sus-diaphragmatique, et les niveaux de dose recommandés de 20 à 30 Gy sont compatibles avec la poursuite de la grossesse.

2.1.4. Tumeurs cérébrales et tumeur de la tête et du cou

Plusieurs études ont montré la faisabilité de la radiothérapie pour ce type de tumeur.

À titre d'exemple, l'irradiation d'un astrocytome de grade 3 à la dose de 54 Gy, avec des photons de 6 MV, engendrerait une irradiation fœtale de 0,022 Gy [13], pour une irradiation de l'encéphale en totalité à la dose de 30 Gy, 0,003 Gy. De la même manière, lors des mesures ne portant que sur des cas de cancers des voies aérodigestives supérieures, des doses étaient inférieures à 0,1 Gy [14]. Un cas de traitement radiochirurgical pour une lésion cérébrale métastatique de mélanome a également été rapporté : 0,0015 à 0,0031 Gy, pour une dose délivrée de 25 Gy [15].

2.2. Précautions et techniques d'irradiation

Les sources d'irradiation du fœtus lors du traitement de sa mère sont multiples :

- une fuite au niveau de la tête de l'accélérateur ;
- une fuite au niveau des collimateurs (blocs, collimateurs multi-lames, coins) ;
- un rayonnement de diffusion ;
- une production de neutrons en cas de recours à des photons de plus de 10 MV.

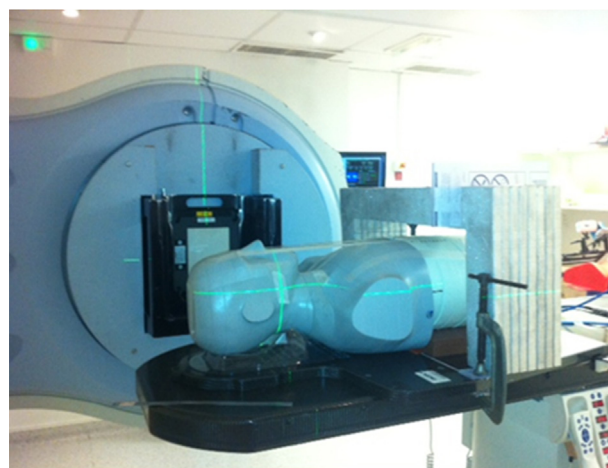


Fig. 2. Radiothérapie et grossesse : évaluation de la dose délivrée au fœtus à l'aide d'un fantôme, après adjonction d'un cache de cerrobend en forme de pont, positionné sur la table de traitement.



Fig. 3. Radiothérapie et grossesse : mise en place d'une patiente prise en charge pour une tumeur de la tête et du cou, avec protection en forme de pont pour réduire la dose délivrée au fœtus.

Ces fuites augmentent avec la taille des champs.

La dose délivrée au fœtus peut être diminuée de deux manières : en modifiant la technique de radiothérapie et en ajoutant des protections (cf. infra).

2.2.1. Modifications des techniques d'irradiation

C'est le moyen le plus simple, en adaptant la balistique et notamment l'angle des faisceaux, en réduisant la taille des champs, en modifiant l'énergie des photons utilisés (cf. [paragraphe 2.3](#)).

2.2.2. Utilisation de caches additionnels

L'adjonction de caches permet d'améliorer la protection du fœtus. Ces caches sont généralement lourds et leur forme doit être adaptée à l'angle des faisceaux. Il est important de s'assurer de leur maniabilité, prenant en compte la sécurité pour le personnel et la patiente. Le port d'un tablier plombé est, en revanche, totalement inefficace. Trois types de cache ont été décrits dans la littérature.

2.2.2.1. Pont au-dessus de la patiente. L'objectif est de positionner un pont au-dessus de l'abdomen de la patiente supportant du plomb ou du cerrobend correspondant à quatre à cinq fois l'épaisseur de demi-atténuation du plomb (environ 5 à 7 cm de plomb ou 6 à 8,5 cm de cerrobend) ([Fig. 2 et 3](#)). Pour atténuer la fuite au niveau de la tête de l'accélérateur, le cache doit être positionné à 2 cm environ de la limite des faisceaux. Il faut bien entendu

s'assurer de la solidité du pont, et de sa stabilité sur la table de traitement, en raison de la masse du dispositif. Enfin, cette technique permet de protéger l'abdomen de la patiente pour des balistiques associant des faisceaux antérieurs et latéraux. En cas de faisceau postérieur, la patiente ne peut pas rester allongée sur le dos et doit se tourner, éventuellement sur le ventre, position inconfortable et difficilement reproductible pendant la grossesse. Ces protections étant particulièrement lourdes, il faut veiller à ce qu'elles restent compatibles avec les capacités de support de la table de traitement (souvent autour de 200 kg, répartis sur l'ensemble de la surface de la table).

2.2.2.2. Table au-dessus de la table de traitement. Les plaques de plomb ou de cerrobend sont positionnées sur une table indépendante, que l'on peut positionner au-dessus de la patiente. L'avantage de ce dispositif est de permettre la réalisation de faisceaux postérieurs en jouant sur la hauteur de la table de traitement, et en plaçant la protection sous celle-ci. Il faut bien sûr veiller à utiliser une table capable de supporter 125 à 180 kg.

2.2.2.3. Protections mobiles. Décrites dans la publication de Stovall et al. [4], ces protections mobiles offriraient la possibilité de régler le positionnement des caches à l'aide de commandes de réglages et d'un moteur, et ainsi d'éviter les manipulations des plaques de cerrobend, extrêmement lourdes.

2.2.3. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La dose délivrée au fœtus dépend du nombre d'unités moniteur. Si la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est connue pour optimiser les distributions de dose, elle requiert la délivrance de 1,5 fois plus d'unités moniteur que la radiothérapie conformationnelle, et semble donc peu adaptée dans cette situation. Un nombre limité de radiothérapies conformationnelles avec modulation d'intensité de tumeurs chez des femmes enceintes a été rapporté. Lefebvre et al. ont récemment comparé trois plans de traitement pour une femme enceinte atteinte d'un gliome de haut grade : radiothérapie conformationnelle avec faisceaux ou non coplanaires et radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Pour une irradiation de 60 Gy, les doses délivrées à un fantôme ont été estimées à 8,3 et 23,8 mGy à la partie haute du fœtus, respectivement pour la radiothérapie tridimensionnelle et la RCMI. La RCMI ne semblait pas pour les auteurs la technique optimale, mais la dose estimée restait bien en deçà de la dose recommandée par la CIPR [16]. Afin de réduire la fuite au niveau de la tête de l'accélérateur liée à la modulation d'intensité, Josipovic et al. ont proposé l'ajout d'une protection en cerrobend de 25 × 19 cm et 6 cm d'épaisseur, fixée à la tête. Ils ont estimé que ce dispositif permettait de réduire la dose fœtale d'un facteur 3,5 lors d'un traitement d'une tumeur de la tête et du cou [17]. Horowitz et al. ont rapporté une réduction de 0,04 % de la dose prescrite à 0,026 % avec cache supplémentaire fœtale pour une irradiation cérébrale [18]. Le recours à une irradiation avec modulation d'intensité doit être discuté. Dans cette situation, une énergie faible

doit être préférée (moins de 10 MV), et le nombre d'unités moniteur minoré. La dose délivrée par les images de contrôles doit être limitée.

2.3. Recommandations

La prise en charge d'une femme enceinte atteinte d'un cancer doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, composée de membres aguerris à cette situation particulière. Lorsqu'une radiothérapie est retenue, une estimation sur fantôme de la dose délivrée au fœtus, confirmée par une mesure in vivo, est recommandée [19]. Cette estimation doit être la plus précise possible, tout en gardant à l'esprit que les logiciels des *Treatment planning systems* (TPS) sont performants pour le calcul de la dose dans la zone traitée, mais perdent en précision à distance des faisceaux. La croissance du fœtus pendant la délivrance du traitement doit être prise en compte (Fig. 1).

En se basant sur les recommandations de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM), Martin a proposé de [19] :

- simuler le traitement sans prendre en compte la grossesse, en utilisant un fantôme ;
- modifier les caractéristiques physiques des faisceaux afin de limiter la dose délivrée au fœtus : balistique, taille de faisceaux, énergies inférieures à 10 MV ;
- proposer, si nécessaire, des protections complémentaires ;
- mesurer la dose délivrée au fœtus avec un fantôme, et la dosimétrie in vivo avec des détecteurs adaptés ;
- informer l'ensemble de l'équipe des particularités techniques de l'irradiation et des aménagements à réaliser ;
- s'assurer de la faisabilité technique de la mise en place des caches additionnels et de la sécurité liées à leur maniement ;
- mesurer la croissance du fœtus tout au long du traitement (examens cliniques, ± échographie abdominale) afin de réévaluer la dose délivrée au fœtus suivant sa position ;
- réévaluer la suite du traitement en fonction de l'actualisation des doses délivrées estimées au fœtus.

À ces recommandations, il semble également important de privilégier une imagerie de basse énergie (kV) plutôt qu'une imagerie portale, en prenant soin d'évaluer sa contribution à la dose délivrée. L'utilisation de filtres dynamiques permet de réduire le nombre d'unités moniteur par rapport aux filtres physiques, dont les coefficients d'atténuation sont plus importants. Enfin, les techniques permettant également de réduire les volumes irradiés comme l'asservissement respiratoire ou le *gating* sont également à privilégier.

Après la radiothérapie, il est nécessaire de bien archiver les données sur les techniques de radiothérapie utilisées et les méthodes appliquées pour l'évaluation de la dose délivrée au fœtus.

Tableau 2

Synthèse des recommandations pour la radiothérapie pendant la grossesse.

Situation clinique	Indication	Dose/fractionnement	Technique de radiothérapie
Irradiation sus-diaphragmatique	Confirmer la faisabilité à l'aide de mesures sur fantôme (dose < 0,1 Gy)	Classique	Adapter la technique de radiothérapie pour diminuer au maximum la dose fœtale (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, filtre dynamique, imagerie de basse énergie, etc.) Évaluer la dose délivrée au fœtus à l'aide d'un fantôme
Irradiation pelvienne	Maintien de la grossesse non compatible avec la radiothérapie		

Points à retenir

- La radiothérapie pendant la grossesse est techniquement réalisable pour des tumeurs sus-diaphragmatiques.
- Sa pertinence doit être discutée en comité de concertation pluridisciplinaire.
- Le seuil de 0,1 Gy est reconnu comme acceptable d'après les données obtenues d'accidents nucléaires, d'explosions nucléaires, ou d'exposition à l'imagerie diagnostique.
- La dose délivrée au fœtus doit être évaluée soigneusement, à l'aide de mesures sur fantôme.
- La technique de traitement doit être adaptée pour minorer l'exposition fœtale.
- L'ajout de protection complémentaire permet de diminuer la dose délivrée au fœtus.

Le **Tableau 2** présente la synthèse des recommandations pour la radiothérapie au cours de la grossesse.

Déclaration de liens d'intérêts

R.M., I.B. et P.G. déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

F.M. : essais cliniques en oncologie pulmonaire et digestive ; conseil pour Roche, Lilly et Merck ; intervenant pour des conférences pour Roche, Lilly, Merck, IBA, BMS ; auditeur pour des conférences pour Lilly et Merck.

Références

- [1] Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin* 1983;33:194–214.
- [2] Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279–87.
- [3] Parente JT, Amsel M, Lerner R, China F. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:861–4.
- [4] Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys* 1995;22:63–82.
- [5] Roux C, Horvath C, Dupuis R. Effects of pre-implantation low-dose radiation on rat embryos. *Health Phys* 1983;45:993–9.
- [6] Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998;74:159–71.
- [7] Schull WJ, Otake M. Effects on intelligence of prenatal exposure to ionizing radiation. RERF. Technical report 7-86. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 1986.
- [8] Schull WJ, Otake M, Yoshimaru H. Effects on intelligence test score of prenatal exposure to ionizing radiation in Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the T65DR and D86 dosimetry systems. RERF Technical report 3-88. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 1988.
- [9] Dekaban AS. Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. *I. J Nucl Med* 1968;9:471–7.
- [10] Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328–33.
- [11] Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34:302–12.
- [12] Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997;42:257–64.
- [13] Haba Y, Twyman N, Thomas SJ, Overton C, Dendy P, Burnet NG. Radiotherapy for glioma during pregnancy: fetal dose estimates, risk assessment and clinical management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:210–4.
- [14] Nuytens JJ, Prado KL, Jenrette JM, Williams TE. Fetal dose during radiotherapy: clinical implementation and review of the literature. *Cancer Radiother* 2002;6:352–7.
- [15] Yu C, Jozsef G, Apuzzo ML, MacPherson DM, Petrovich Z. Fetal radiation doses for model C gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2003;52:687–93 [discussion 693].
- [16] Lefebvre L, Doyeux K, Linca S, Challand T, Hanzen C. Radiothérapie d'une tumeur gliale chez une femme enceinte : évaluation de la dose fœtale en irradiation conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2014;18:763–6.
- [17] Josipovic M, Nystrom H, Kjaer-Kristoffersen F. IMRT in a pregnant patient: how to reduce the fetal dose? *Med Dosim* 2009;34:301–10.
- [18] Horowitz DP, Wang TJ, Wu CS, Feng W, Drassinower D, Lasala A, et al. Fetal radiation monitoring and dose minimization during intensity modulated radiation therapy for glioblastoma in pregnancy. *J Neurooncol* 2014;120:405–9.
- [19] Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591–601.

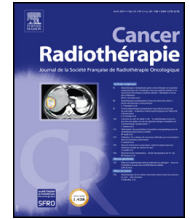


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Glossaire de radiothérapie

- BEV : *beam eye view* ou image du champ d'irradiation vu de la source
- BTV : *biologic target volume* ou volume cible biologique
- CBCT : *cone beam computed tomography* (système de radiothérapie guidée par l'image [IGRT]) ou tomographie conique
- CT : *computed tomography* (scanographie)
- CTV : *clinical target volume* ou volume cible anatomoclinique
- CTV-N : *clinical target volume – nodes* (ganglions)
- CTV-T : *clinical target volume – tumeur primitive*
- DRR : *digitally reconstructed radiography* ou image digitale reconstruite
- EBR : efficacité biologique relative
- EQD2Gy : dose biologique équivalente à celle d'une radiothérapie classique (2 Gy parfraction)
- GTV : *gross tumour volume* ou volume tumoral macroscopique
- GTV-N : *gross tumour volume – nodes* (ganglions)
- GTV-T : *gross tumour volume – tumeur primitive*
- Gy : gray (1 joule/kg) (unité utilisée en radiothérapie)
- HDR : *high-dose rate* ou haut débit de dose (terme utilisé en curiethérapie)
- HDV : histogramme dose–volume
- IGRT : *image guided radiation therapy* ou radiothérapie guidée par l'image
- IMAT : *intensity modulated arc therapy* ou arcthérapie volumique modulée
- ITV : *internal target volume* ou volume cible interne, lié au mouvement des organes
- kV : kilovolt
- LDR : *low dose rate* ou bas débit de dose (terme utilisé en curiethérapie)
- MeV : mégaélectronvolt
- MV : mégavolt
- MVCT : *megavolt computed tomography* (système de radiothérapie guidée par l'image) ou scanographie de haute énergie
- NTCP : *non-tumour complication probability* ou probabilité de complications au niveau des tissus sains (modèle mathématique)
- OAR : organe à risque
- PDR : *pulsed dose* italiques ou débit de dose pulsé (terme utilisé en curiethérapie)
- PRV : volume prévisionnel des organes à risque
- PTV : *planned target volume* ou volume cible prévisionnel
- R&V : *record and verify* (système de contrôle et d'enregistrement des paramètres)
- RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
- RCS : radiothérapie en conditions stéréotaxiques
- ROI : italiques ou région d'intérêt
- RT-2D : radiothérapie en deux dimensions
- RTC-3D : radiothérapie conformationnelle en trois dimensions
- RTE : radiothérapie externe
- *Set-up margin* : marge liée aux incertitudes de repositionnement
- SIB : *simultaneous integrated boost* ou complément de dose intégré
- Sv : Sievert (unité utilisée en radioprotection)
- TCP : *tumour control probability* ou probabilité de contrôle tumoral (modèle mathématique)
- TPS : *treatment planning system* ou système de planification de traitement
- VMAT : *volumetric modulated arc therapy* ou arcthérapie volumique modulée

Abréviations et acronymes

- AAPM : American Association of p Physicists in Medicine
- Afor : Association de formation continue en oncologie radiothérapie
- AFPPE : Association française du personnel paramédical d'électroradiologie
- AFQSR : Association française des responsables qualité et sécurité en radiothérapie
- Afu : Association française d'urologie
- AIEA : Agence internationale de l'énergie atomique
- Anocéf : Association des neuro-oncologues d'expression française
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
- ARS : Agence régionale de santé
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- ASN : Autorité de sûreté nucléaire
- ASTRO : American Society for Radiation Oncology
- CCAM : Classification commune des actes médicaux
- CIPR : Commission internationale de radioprotection
- Crex : Comité de retour d'expérience
- CRT : Chimioradiothérapie
- CSP : Code de la santé publique
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DGOS : Direction générale de l'offre de soins
- DGS : Direction générale de la santé
- EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- ESMO : European Society of Medical Oncology
- EVA : Évaluation visuelle analogique (douleur)
- FDG : Fluorodésoxyglucose
- FFCO : Fédération francophone de cancérologie digestive
- FNCLCC : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (devenue Unicancer)
- GCS : Groupement de coopération sanitaire
- GCS-ES : Groupement de coopération sanitaire – Établissement de soins
- Gec-ESTRO : Groupe européen de curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
- Géla : Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte
- Gémo : Groupe d'étude des métastases osseuses
- Gétug : Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales
- Gortec : Groupe oncologie radiothérapie tête et cou
- GPMED : Groupe permanent d'experts médicaux en radioprotection médicale
- GSF-GETO : Groupe sarcome français – Groupe d'étude des tumeurs osseuses
- HAS : Haute autorité de santé

- HPST : loi Hôpital, patients, santé, territoire
- ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements
- IFCT : Intergroupe francophone de cancérologie thoracique
- INCa : Institut national du cancer
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
- Iso (norme) : International Organization for Standardization
- JORF : Journal officiel de la République française
- Merm : Manipulateur en électroradiologie médicale
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- ORL : Otorhinolaryngologie
- RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
- RMM : Revue de morbi-mortalité
- SEER : Surveillance Epidemiology and End Results
- SFCE : Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent
- SFjRO : Société française des jeunes oncologues radiothérapeutes
- SFPM : Société française de physique médicale
- SFRO : Société française de radiothérapie oncologique
- Siriade : Site Internet de radioanatomie et d'autosegmentation à la délinéation (SFRO-SFjRO)
- Stic : Soutien aux thérapeutiques innovantes et coûteuses
- SUV : *Standard uptake value*
- TDM : Tomodensitométrie ou scanographie
- TEP : Tomographie par émission de positons
- TNM : Classification internationale des tumeurs : T : *tumour* ; N : *nodes* (ganglions) ; M : métastases
- UICC : Union internationale contre le cancer
- VADS : Voies aérodigestives supérieures