



MASTER CLASS

Onco-radiothérapie

Quelle optimisation de la radiothérapie du CBNPC dans les stades localement avancés ?

#1

8 Questions/Réponses utiles à la pratique quotidienne

Brochure réalisée suite à la MasterClass Nationale Onco-Radiothérapie, programme scientifique élaboré par un Comité Scientifique

Dr Jonathan KHALIFA *Oncologue Radiothérapeute - Oncopole, Toulouse*

Dr Cécile LE PECHOUX *Oncologue Radiothérapeute - Gustave Roussy, Villejuif*

Dr Paul LESUEUR *Oncologue Radiothérapeute - Centre François Baclesse, Caen*

Dr Etienne MARTIN *Oncologue Radiothérapeute - CGFL, Dijon*

Dr Hosni POPOTTE *Oncologue Radiothérapeute - Hôpital Tenon, Paris*

Dr Sébastien THUREAU *Oncologue Radiothérapeute - Centre Henri Becquerel, Rouen*



L'ONCO-RADIOTHÉRAPIE AVANCE

- › La **radiothérapie est un des traitements majeur** des CBNPC localement avancés, la chimio-radiothérapie concomitante étant le traitement de référence pour tous les patients éligibles¹.
- › Les modalités de la radiothérapie ont évolué au cours des dernières années et **les progrès technologiques ainsi que l'amélioration des connaissances ont permis de l'optimiser**.
- › Cette brochure reprend sous la forme **de réponses à des questions les différents axes d'optimisation** de la radiothérapie permettant de **réduire les toxicités jusqu'à l'amélioration des résultats** dont la survie.

SOMMAIRE

Technique : évolutions actuelles et futures

- 1** Asservissement respiratoire :
quelles sont les différentes solutions ? **2**
- 2** Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) :
quelles sont ses spécificités vs la radiothérapie standard et quel intérêt ? **8**
- 3** Radiothérapie guidée par l'image (IGRT) :
quelles sont ses spécificités vs la radiothérapie standard et quel intérêt ? **10**
- 4** Replanification :
quel rapport bénéfice/risque ? **11**

Dose et fractionnement

- 5** Quelle est la dose optimale pour la radiothérapie externe des CBNPC ? **13**
- 6** Quelles modifications du fractionnement opérer pour quels rapports
bénéfices/risques ? **14**
- 7** L'escalade de dose personnalisée est-elle envisageable et bénéfique ? **16**

Protonthérapie

- 8** Quel rapport bénéfice/risque ? **18**

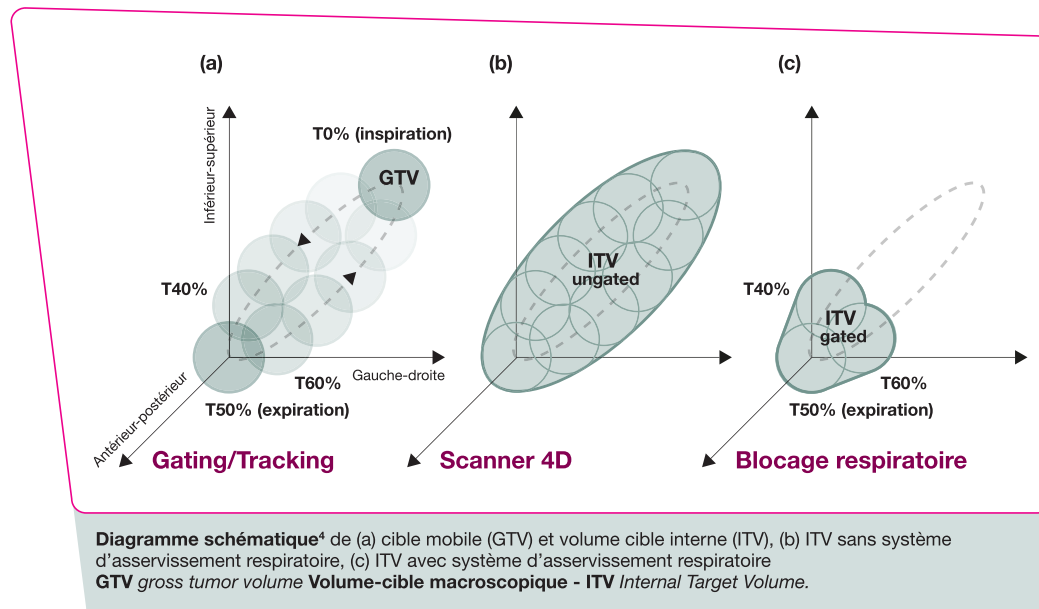


L'asservissement respiratoire est un élément à prendre en compte dès le début de la prise en charge, et notamment pour le scanner dosimétrique. Elle permet d'adapter les champs de l'irradiation aux mouvements induits par la respiration².

Deux approches peuvent être distinguées :

- **Le blocage respiratoire** : l'idée est d'inviter le patient à bloquer sa respiration, que ce soit en inspiration ou en expiration, et de traiter à ce moment-là.
- **Les méthodes de compensation respiratoire** : le patient respire librement. Le **scanner 4D** permet de détecter les mouvements de la tumeur au cours du cycle respiratoire. Le traitement peut être réalisé soit sur la totalité du cycle respiratoire soit sur une phase sélectionnée inspiratoire ou expiratoire (**gating**). Une autre méthode consiste à ce que l'accélérateur se déplace en temps réel en suivant les mouvements respiratoires du patient (**tracking**).

Ces méthodes permettent une diminution de la dose aux organes à risque et **d'envisager une diminution des toxicités aiguës et tardives de la radiothérapie**².



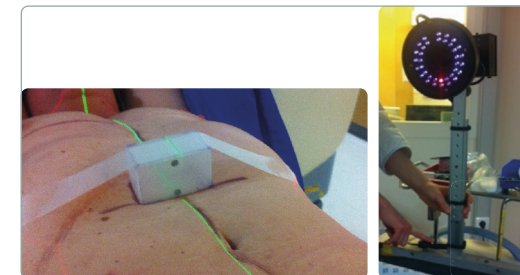
Avant tout il est nécessaire d'étudier le déplacement de la tumeur lors des mouvements respiratoires : cet examen est appelé "**scanner 4D**"⁵.

Principe

Les mouvements respiratoires sont détectés par une caméra infra-rouge orientée vers un boîtier externe positionné sur l'abdomen. Le cycle respiratoire est enregistré et divisé en différentes phases. Le scanner est couplé au cycle respiratoire, il prend des images à chaque phase du cycle et les reconstruit.

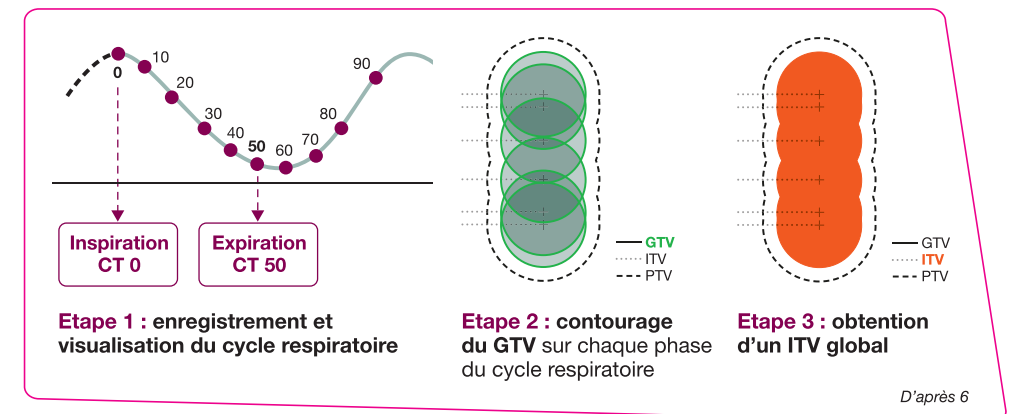
Points clés

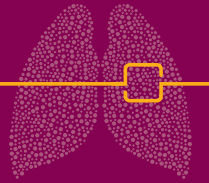
- **10 phases sont généralement recommandées** avec une phase en inspiration, c'est la phase CT0% et une phase en expiration, c'est la phase CT50%. (cf. schéma-étape 1)^{5,6}.
- La détermination du GTV se fait par **contourage du GTV sur chaque phase du cycle respiratoire**, de façon à obtenir un ITV global (cf. schéma-étapes 2 et 3)⁶.
- Pour s'affranchir de la tâche fastidieuse de contourer un stade III sur chacune des phases, **des systèmes de reconstructions** sont utilisés⁶.



Système RPM de VARIAN

Une caméra infrarouge suit les mouvements d'un marqueur posé sur l'abdomen du patient⁵



ZOOM SUR LES SYSTÈMES DE RECONSTRUCTIONS⁶

Il existe 2 types de reconstruction :

> **La reconstruction MIP, Maximal Intensity Projection** : consiste à sommer uniquement les pixels ayant la valeur la plus élevée des 10 scanners.

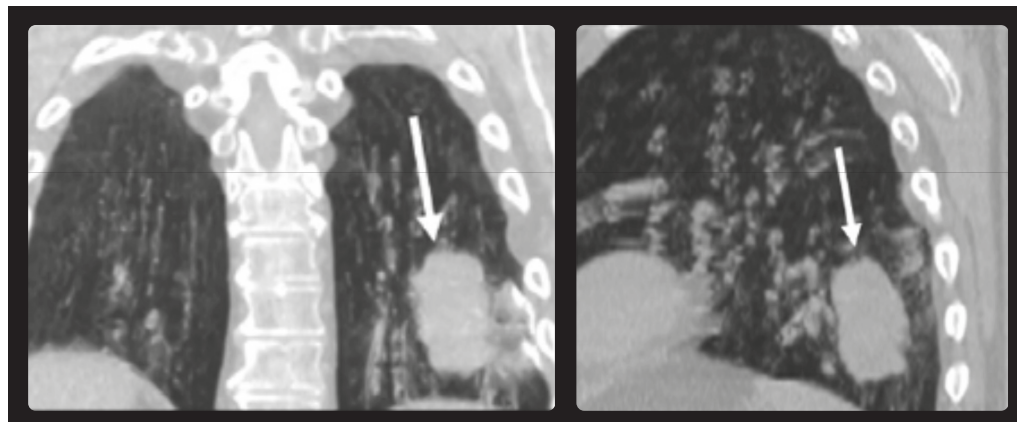
- **USAGE** : il est recommandé de **contourer le volume-cible, sur la MIP**.



- **LES PLUS** : la visualisation de la **tumeur est nette**.



- **LES MOINS** : il est nécessaire de procéder à des contrôles du résultat car la **MIP peut être faussée**. Les contrôles doivent se faire sur chaque phase ou au moins sur la phase inspiratoire et la phase expiratoire. Le risque d'erreur est plus important pour les tumeurs du lobe inférieur avec la superposition du foie, et pour les tumeurs proximales avec la somme des vaisseaux, des os, etc.



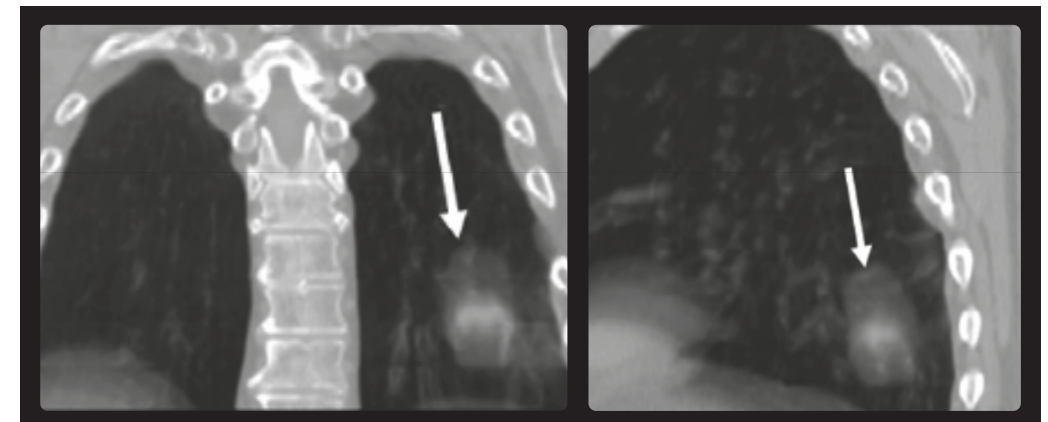
Reconstruction MIP, Maximal Intensity Projection
Image nette

> **La reconstruction AIP, Average Intensity Projection** : consiste à sommer l'intensité des pixels en tenant compte du temps passé à un moment donné du cycle respiratoire.

- **USAGE** : il est recommandé de **contourer les organes à risque sur l'AIP**, de reporter le volume-cible dessiné sur la MIP pour en faire la dosimétrie.



- **LES PLUS** : les images sont **plus floues** mais elles **se rapprochent de la réalité en tenant compte du temps passé sur chaque zone**.



Reconstruction AIP, Average Intensity Projection
Image floue



La méthode de blocage respiratoire⁵

> Principe

La respiration est bloquée de façon forcée ou volontairement, soit en inspiration soit en expiration. Les 2 systèmes principaux de blocage sont le Dyn'R et l'ABC.



• **USAGE ET INTÉRÊT** : principalement pour les lésions des lobes inférieurs qui sont les plus mobiles⁷.



• **LES MOINS** : cette technique nécessite un coaching important et donc une sélection des patients importante⁵. Les imageries de contrôle type CBCT sont aussi plus compliquées à réaliser.^{Avis d'expert}



Principe du système de blocage de la respiration
Un pince-nez évite les fuites nasales.
Le spiromètre permet de mesurer le volume pulmonaire.

Les méthodes de compensation respiratoire⁵

1- GATING

> Principe

Le patient respire librement, **la machine s'adapte et traite à un moment donné**, en inspiration ou en expiration. Le traitement peut se faire en amplitude en occultant les phases expiratoires ou inspiratoires maximales.

> Plusieurs techniques sont possibles

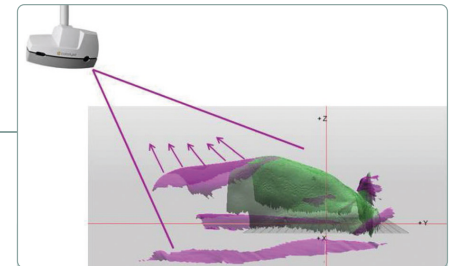
• **Le système 4D RPM (Real-time Position Management)** : le système enregistre le cycle respiratoire et le synchronise avec la position de la tumeur. Le système est bien toléré quel que soit l'état général du patient.



• **LES MOINS** : Il est impératif d'avoir une reproductibilité parfaite du cycle respiratoire entre ce scanner, le scanner dosimétrique, et les séances pour garantir que la phase de traitement choisie soit toujours la même.

• L'imagerie surfacique (VisionRT ou Catalyst™) :

le système permet de repositionner le patient en comparant la surface corporelle à la surface initiale théorique. Le suivi de l'amplitude de la respiration est facilité par des lunettes 3D⁸.



Gating - L'imagerie surfacique. D'après 8
Crédit photo : Walter F, et al. Radiat Oncol 2016;11:154.
Creative Commons Attribution 4.0 International License
disponible sur : <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

• Les accélérateurs avec IRM embarquée :

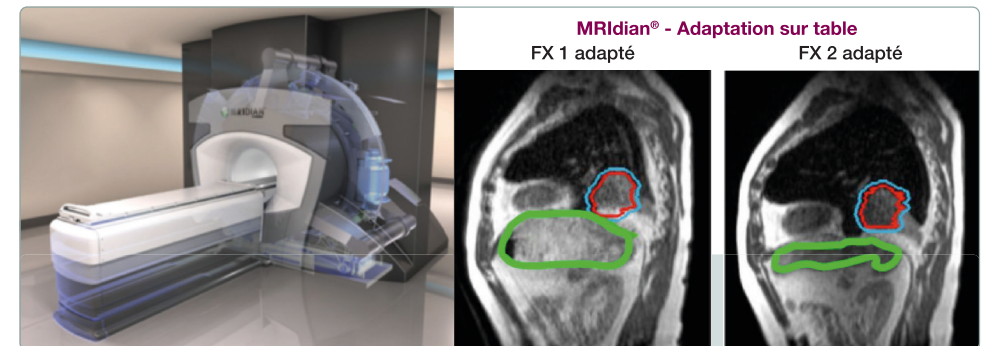
technique en développement et dédiée au *gating*.

- La **visualisation de la tumeur est facilitée au sein des parties molles**, la technique est non invasive et non irradiante pour le patient.

- L'image obtenue est une image "*en live*" ; le suivi de la lésion a lieu en temps réel.

- Dès que la tumeur sort du PTV (*Planning Target Volume*) le faisceau s'arrête, le seuil est défini par l'onco-radiothérapeute (seuil de 5 % environ).

- Cette technique permet de faire de la radiothérapie adaptative, du recontourage, et de la dosimétrie adaptative^{9,10}.



Gating - Les accélérateurs avec IRM embarquée

2- TRACKING

> Principe

Suivi en temps réel de la tumeur par l'accélérateur et **traitement tout au long du cycle respiratoire** (ex. le cyberknife)¹¹.

Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) : quelles sont ses spécificités *vs* la radiothérapie standard et quel intérêt ?



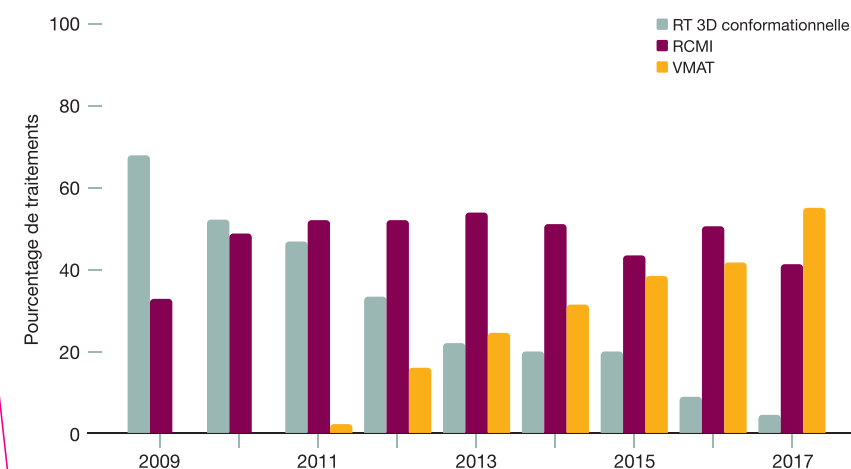
- › En radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dynamique, les mouvements des lames du collimateur permettent de moduler l'intensité des faisceaux pendant l'irradiation pour s'adapter précisément au volume à traiter¹².
- › Il n'y a pas d'étude clinique prospective comparant la RCMI à la radiothérapie conformationnelle 3D mais l'étude prospective des données du RTOG 0617 d'escalade de dose conclut qu'il n'y a **pas de différence en termes de survie sans progression ou de survie globale entre les 2 techniques**¹².
- › **La RCMI représente cependant plusieurs intérêts, elle permet**
 - **Une meilleure épargne des organes à risques**¹² :
 - moins de pneumopathies de grade III (deux fois moins)
 - une diminution des doses reçues par le cœur
 - De rendre, dans certains cas, **accessible à la radiothérapie** des patients qui ont été contre-indiqués au départ, en 3D¹².

Pour quels patients la RCMI est bénéfique¹⁴ ?

- › La RCMI pourrait être particulièrement utile pour le traitement de tumeurs
 - **Volumineuses**
 - **Avec atteinte médiastinale bilatérale**
 - **Dans des positions anatomiques complexes contiguës à des organes à risque (OAR) tels que le cœur**
- › En épargnant un peu plus les OAR, elle apparaît aussi d'intérêt chez des patients avec comorbidités importantes, liées au cancer ou préexistantes, comme une **maladie cardio-vasculaire**.

ZOOM SUR LE VMAT^{13,14}

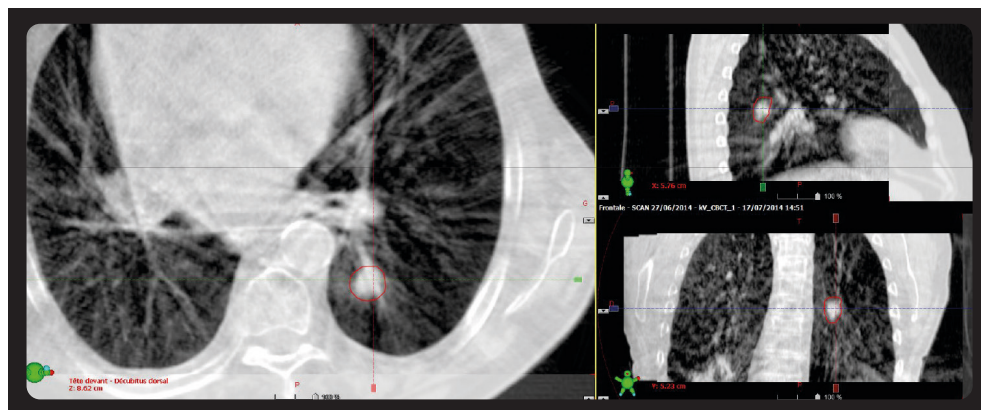
- › Le **VMAT** (irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie) est une forme de RCMI dans laquelle le traitement est donné pendant une rotation de l'appareil de 360° (comparativement à une position fixe comme en technique RCMI standard et 3D conformationnelle)¹⁴.
- › Cette technologie permet de **modifier dynamiquement la forme du faisceau et le débit de dose pendant le traitement** pour s'adapter précisément au volume à traiter¹⁴.
- › La variation continue du débit de dose offre une **délivrance plus rapide du traitement**. Ce gain de temps majeur peut se traduire par une **diminution du mouvement intra-fraction** (pendant la séance) et donc une amélioration du ciblage tumoral.
- › Cette technique de radiothérapie de pointe se développe, et comme la RCMI elles sont des techniques largement diffusées. Actuellement aux USA, le VMAT tient une place prépondérante dans la prise en charge des cancers bronchiques¹³.



Évolution de l'usage des différentes techniques de radiothérapie pour le CBNPC de stade III aux USA¹³

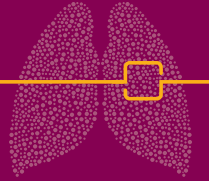
Radiothérapie guidée par l'image (IGRT) : quelles sont ses spécificités et quel intérêt ?

- › La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) doit être réalisée de façon systématique lors d'une irradiation thoracique, à fortiori avec la RCMI, **pour garantir la reproductibilité de la dosimétrie validée sur la tumeur et les organes à risque.**
- › Plusieurs techniques d'imagerie existent^{15,16} :
 - **Des systèmes d'imagerie embarqués sur les accélérateurs :**
 - bidimensionnelle : **imagerie portale et OBI** (*on board imaging*). Repositionnement sur des **repères osseux**
 - tridimensionnelle : **CBCT** (*cone beam CT - tomographie axiale par faisceau conique*). Repositionnement sur les **tissus mous**.
 - quadridimensionnelle : **CBCT 4D**
 - ▶ *Les images sont prises avec un asservissement à la respiration.*
 - **Des systèmes où l'acquisition des images se fait pendant la séance, en temps réel :**
 - **Cyberknife et le système Calypso**
 - ▶ *Plutôt utilisés en radiothérapie stéréotaxique, avec la mise en place d'implants et un suivi en temps réel de ces implants.*
 - **IRM** : utilise des rayonnements non ionisants
- › **L'IGRT quotidienne permet de diminuer les erreurs aléatoires et d'améliorer le contrôle local, voire la survie globale¹⁶.**



Cone Beam CT - 3D et 4D

Replanification : quel bénéfice/risque ?¹⁷

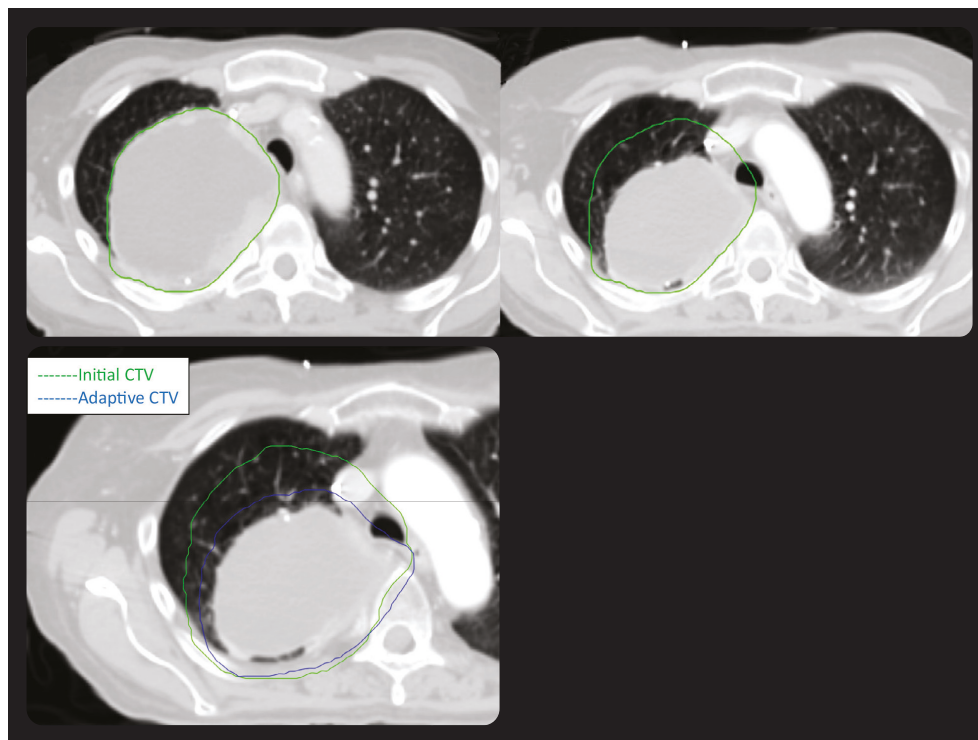


- › L'IGRT, grâce à l'évaluation des variations anatomiques survenant en cours d'irradiation, permet d'envisager de faire de la radiothérapie adaptative. C'est-à-dire qu'en cas de déformations anatomiques significatives des replanifications et l'adaptation des volumes seront envisagées.
- › **Les modifications anatomiques classiques sont :**
 - l'apparition ou une levée d'une atélectasie
 - l'apparition d'une pleurésie
 - un amaigrissement
- › **La régression tumorale est aussi à prendre en compte :**
 - la régression varie de 29 à 40 %, soit généralement une régression de 0,80 à 1,65 % de la tumeur par fraction
 - elle concerne 25 à 40 % des patients¹⁸
- › Face aux modifications anatomiques et tumorales, 3 attitudes sont possibles :
 - 1. Décision de ne pas replanifier :** un peu plus de tissus sains est traité
 - 2. Décision de replanifier :** l'objectif est d'épargner les organes à risques
 - ▶ **Le bénéfice est dosimétrique :** les doses sont diminuées notamment au poumon, au cœur, à l'œsophage, à la moelle.
 - ▶ **Le bénéfice est aussi clinique :** le taux de pneumopathies sévères est légèrement diminué, tout en n'ayant pas d'influence sur le contrôle local.
 - 3. Décision de replanifier pour escalader la dose dans la tumeur résiduelle**
 - ▶ **Le bénéfice n'est actuellement pas démontré en termes de survie globale** (*cf. réponse à la question 6 page 14*)

4 TECHNIQUE : ÉVOLUTIONS ACTUELLES ET FUTURES

Replanification : quel rapport bénéfice/risque ?¹⁷

- En cas de variations anatomiques importantes, comme la **réduction de 30 % de la tumeur entre la 15^e et la 20^e séance**, pour s'affranchir du risque de "sous-dosage" des volumes cibles et du surdosage des organes à risque notamment cœur et poumon, une **stratégie de radiothérapie adaptative par nouvelle(s) planification(s) semble pertinente dans les cancers bronchiques**^{17,19}.
- Cependant, le risque de toxicité aux OAR et la régression tumorale étant patient dépendant, **il n'y a pas aujourd'hui de technique automatisée ni de recommandations sur cette approche**¹⁹.



Replanification suite à une régression tumorale. D'après 19

5 DOSE ET FRACTIONNEMENT

Quelle est la dose optimale pour la radiothérapie externe des CBNPC ?



- Le traitement standard est le traitement **normofractionné à la dose de 60-66 Gy en 30 à 33 fractions avec 2 Gy par fraction**^{3,20}.

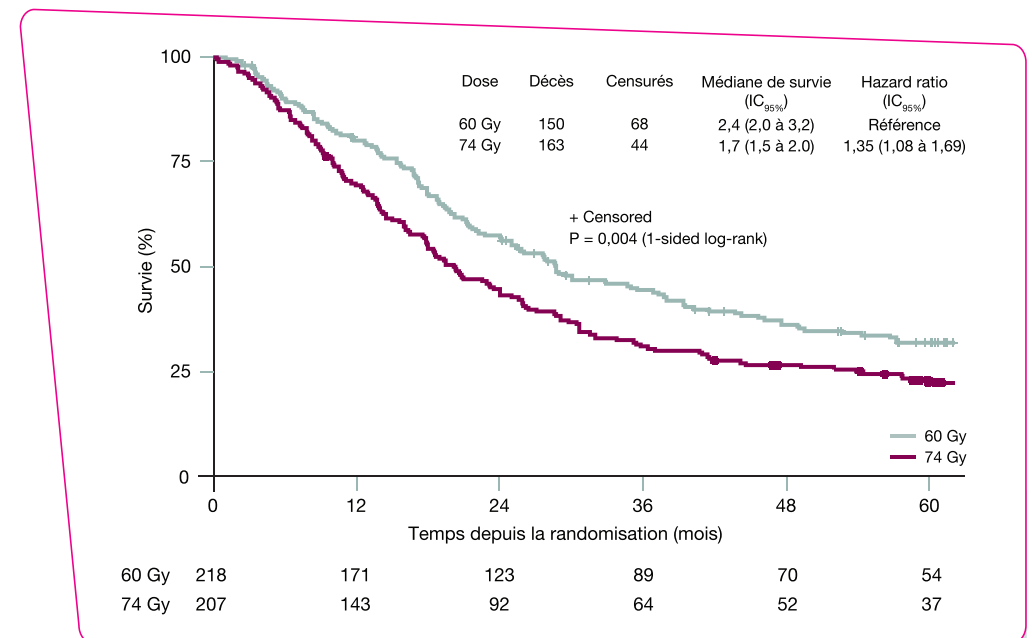
Y'a-t-il un bénéfice à escalader la dose au-delà de 60-66 Gy ?²⁰

- Non, il n'y a pas de bénéfice d'une **escalade de dose sur tout le volume** en cas de radio-chimiothérapie concomitante, **l'effet est délétère en termes de survie globale**.

• **Etude RTOG 0617** : étude de supériorité, n = 500 patients, radio-chimiothérapie, randomisation entre 60 et 74 Gy. L'étude a été mise à jour en 2020 avec un suivi médian de plus de 5 ans.

► Résultats :

- mSG 20 mois vs 28,7 mois (p = 0,0072)
- plus d'œsophagites de grade 3
- pas de différences en termes de toxicité pulmonaire



Survie en fonction de la dose de radiothérapie (60 Gy vs 74 Gy)²⁰

Quelles modifications du fractionnement opérer pour quels rapports bénéfiques/risques ?



- Différents schémas de radiothérapie avec fractionnement modifié sont disponibles : **hypofractionnement** (ou accéléré) ou **hyperfractionnement**. Le bénéfice des modifications du fractionnement a été étudié dans plusieurs essais et méta-analyses qui les comparent à la radiothérapie classique.
- Pour rappel, la radiothérapie standard d'un stade III est le traitement normofractionné à la dose de 60-66 Gy en 30 à 33 fractions avec 2 Gy par fraction^{3,20}.

Hyperfractionnement

- CHART²¹**, étude comparative, n = 563
 - Schéma de radiothérapie** : 54 Gy tri fractionné accéléré continu **1,5 Gy trois fois par jour** sur **12 jours** consécutifs **week-end compris** soit 36 fractions (vs 60 Gy en 30 fractions).
Pas de chimiothérapie séquentielle ou concomitante
 - Survie Globale** : **29 % à 2 ans** vs 20 %, p = 0,004
 - Tolérance** : pendant les 3 premiers mois d'avantages de dysphagies sévères 19 % vs 3 %.
Pas de différences en termes d'effets indésirables à court terme ou long terme.
- CHARTWEL²²**, phase III de supériorité, n = 406
 - Schéma de radiothérapie** : 60 Gy tri fractionné accéléré continue **1,5 Gy trois fois par jour** sur **18 jours** consécutifs **hors week-end** soit 40 fractions (vs 66 Gy en 33 fractions).
Radiothérapie exclusive ou séquentielle à une chimiothérapie
 - Survie Globale** : **pas de différence de SG entre les 2 bras**
 - Tolérance** : dysphagie aiguë plus précoce et fréquente, pneumopathie radio-induite tardive plus fréquente.
- Méta-analyse sur données individuelles²³**, n = 2 000
 - Schéma de radiothérapie** : radiothérapie bi ou tri fractionnée (2 essais avec chimiothérapie concomitante) vs radiothérapie classique
 - Survie Globale** : **réduction de 12 % du risque de décès** (HR 0,88 IC_{95%} [0,8-0,97] ; p = 0,009)
Taux de SG : + 3,8 % à 3 ans (19,7 % vs 15,9 %)
Taux de SG : + 2,5 % à 5 ans (10,8 % vs 8,3 %)
 - Tolérance** : incidence œsophagites de 19 % vs 9 % (p < 0,001)

Hypofractionnement

- Revue de la littérature de Kaster et al. 2014²⁴**
 - 33 articles - 1902 patients stade III ; 18 radiothérapies seules ou chimiothérapies séquentielles et 15 chimio-radiothérapies concomitantes
 - Schémas de radiothérapie** : 45 à 85,5 Gy, **2,25 à 3,5 Gy par fraction, 15 à 35 fractions.**
 - Survie Globale** : **pour toute augmentation de BED de 1 Gy, gain de 0,36 à 0,7 % de SG à 3 ans. Mais en cas de traitement supérieur à 6 semaines, perte de 1,6 % par jour de SG à 3 ans.**

- Tolérance** : 1,2 % à 6,9 % de toxicité œsophagienne et pulmonaire (aiguë et tardive). Plus grande toxicité avec une chimiothérapie concomitante : toxicité œsophagienne aiguë 14,9 %, toxicité œsophagienne tardive 6,6 %, toxicité pulmonaire aiguë 7,9 % et tardive 12,2 %.

Les principaux schémas sont :

- 55 Gy en 20 fractions, soit 2,75 Gy/fr**
 - Chimiothérapie séquentielle : cisplatine 20mg/m² J1-4, J16-19 et vinorelbine J1, 6, 15, 20
 - d'après Maguire EJC 2014 (SOCCAR)²⁵ et Iqbal Clin Oncol 2019²⁶
- 66 Gy en 24 fractions, soit 2,75 Gy/fr**
 - Chimiothérapie : cisplatine 6 mg/m²/j
 - d'après Belderbos EJC 2007 (EORTC 22973)²⁷ et Walraven Rad Oncol 2016²⁸
- 60 Gy en 20 fractions, soit 3 Gy/fr**
 - d'après Osti IJROBP 2012²⁹ et Agolli Anti Cancer Res 2015³⁰
- 60 Gy en 15 fractions, soit 4 Gy/fr**
 - d'après Pollom Clin Lung Cancer 2016³¹ ; Westover IJROBP 2015³² et Fang PRO 2017³³
 - **phase III en attente pour les stades II-III, PS ≥ 2**, vs 60-66 Gy/30-33 fr*

Ces schémas hypofractionnés sont plutôt à envisager en cas de RT exclusive ou RT-CT séquentielle^{**24}

ZOOM SUR LA RADIOTHÉRAPIE DU CBNPC DE STADE III PENDANT LA COVID³⁴

- L'ASTRO et l'ESTRO reconnaissent l'usage du schéma hypofractionné au stade III comme possible** dans des situations cliniques particulières
 - Lorsque les déplacements sont limités en cas de RT exclusive ou CRT séquentielle
 - Lorsque les ressources humaines et/ou techniques manquent
- Schéma de radiothérapie** : 50-60 Gy, **2,5 à 3 Gy par fraction, en 20 fractions**
- Si une sélection est nécessaire, les patients localement avancés sont prioritaires.

* Iyengar NCT01459497 clinicaltrial.gov (consulté le 18 décembre 2020)

** avis d'expert

L'escalade de dose personnalisée est-elle envisageable et bénéfique ?



Plusieurs essais sont publiés, ils comparent la radiothérapie classique à différents **schémas de radiothérapie personnalisée** avec escalade de dose :

- › **Usage de l'hyperfractionnement**
- › **Usage de la radiothérapie isotoxique**, elle permet l'individualisation de la dose délivrée à la tumeur basée sur les contraintes de doses prédéfinies au niveau des organes à risque³⁵.

Usage de l'hyperfractionnement

- › **CHART-ED**, phase I, n = 18 patients³⁶
 - **Schéma de radiothérapie** : 54 Gy tri fractionné accéléré continu **1,5 Gy trois fois par jour** sur 12 jours consécutifs soit 36 fractions, clôture de la RT par boost en bi fractionné.
 - **Tolérance** : n = 6 G3-4 (fatigue, dysphagie, nausée et anorexie), mais les toxicités limitant la dose prédéfinie (œsophagite précoce de Grade 4, cardiaque, médullaire et pneumopathie de G3) n'ont pas été observées.
 - **Survie Globale** : **49 % à 2 ans** IC_{95%} [25 %-70 %]
 - **Limite** : une phase I

Usage de la radiothérapie isotoxique

- › **IDEAL-CRT**, phase I/II, n = 120³⁷⁻³⁸
 - **Schéma de radiothérapie** : radio-chimiothérapie concomitante avec escalade de dose pour des patients sélectionnés, jusqu'à l'atteinte des contraintes dosimétriques, au poumon et à l'œsophage, avec 2 schémas en **30 fractions**
 - ▶ 63-73 Gy **sur 6 semaines** soit 5 fractions par semaine et une dose médiane prescrite de **2,25 Gy/fr**
 - ▶ 63-71 Gy **sur 5 semaines** soit 6 fractions par semaine (dont 2 un même jour) et une dose médiane prescrite de **2,15 Gy/fr**.
 - **Tolérance** : n = 5 G3 œsophagites, n = 3 G3 pneumopathies radiques. Toxicité acceptable du schéma.
 - **Survie Globale** : **mSG en faveur du schéma 6 semaines, 41,2 mois** vs 22,1 mois (HR 0,56 ; IC_{95%} [0,32-0,98] ; p = 0,04)
- › **Isotoxic RT**, étude prospective, observationnelle, mono-bras, n = 166³⁹
 - **Schéma de radiothérapie** : radio-chimiothérapie séquentielle, bi-fractionnée, jusqu'à **79,2 Gy BID en 1,8 Gy par fraction 2 fois par jours**, jusqu'à atteindre les contraintes poumon et œsophage. Augmentation de la dose en fonction des histogrammes dose/volume.
 - **Survie Globale** : **de l'ordre de 45 % à 2 ans**
 - **Tolérance** : toxicités aiguës (Grade 3 : 21,1 % ; Grade 4 : 2,4 %) et tardives (Grade 3 : 4,2 % ; Grade 4 : 1,8 %) acceptable
- › **I-START**, phase III, n=81⁴⁰
 - **Schéma de radiothérapie** : radio-chimiothérapie séquentielle isotoxique en **20 fractions**, de **55 à 65 Gy** avec augmentation de la dose en fonction des histogrammes dose/volume.
 - *Etude en cours*

- › **La radiothérapie personnalisée permet chez certains patients d'escalader la dose tout en limitant le risque de toxicité²⁴. Toutefois aujourd'hui, de l'ensemble de ces schémas publiés il n'y en a pas un qui semble plus idéal.**

- › Pour clarifier la situation, une équipe anglaise de l'université de Glasgow a monté en 2019 l'étude ADSCaN avec pour objectif de comparer le schéma anglais standard en cas de CRT séquentielle (hypofractionné, 55 Gy en 20 fractions) aux schémas disponibles dans la littérature⁴¹.
 - *Étude en cours*

Le boost stéréotaxique

- › L'irradiation pulmonaire externe conventionnelle peut s'associer à une radiothérapie stéréotaxique complémentaire et créer ainsi un surdosage local (*boost*).
- › Dans le cancer pulmonaire à petites cellules seules quelques phases préliminaires sont disponibles dans la littérature et montrent la faisabilité d'un "boost" sur une lésion résiduelle⁴²⁻⁴⁴.
- › Le boost stéréotaxique est une autre manière d'escalader la dose de façon personnalisée. **Cette technique est à l'étude et ne peut être recommandée en pratique actuellement.**

Études sur le boost stéréotaxique

Tableau à titre indicatif - les études ne sont pas comparables entre elles

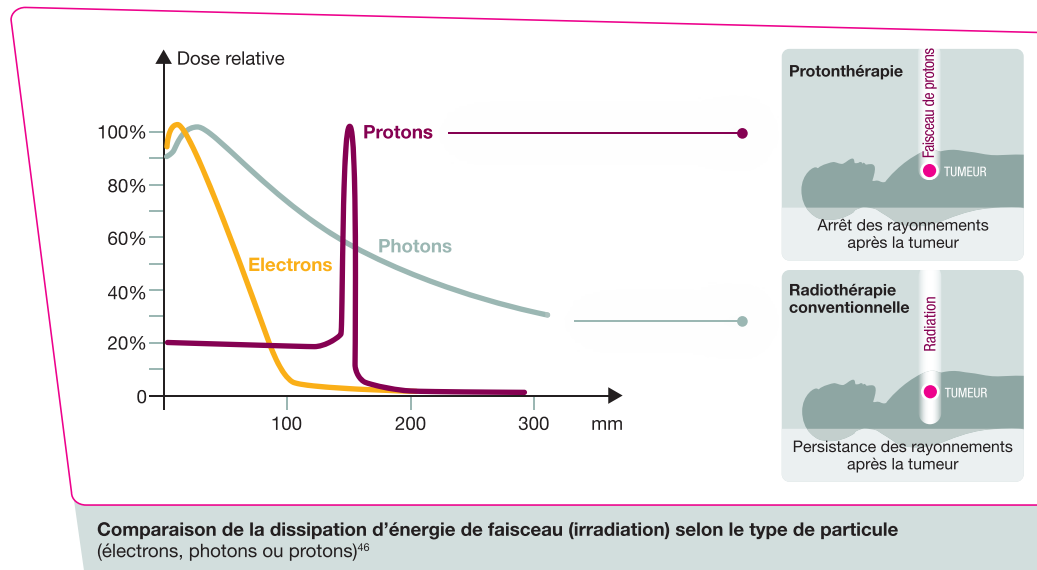
	N	RT-CT	Boost SBRT	Résultats CLR*	Toxicités pulmonaires	Toxicités œsophagiennes
Karam Radiat Oncol 2013 ³⁴	16	50,4 Gy	20-30 Gy/5fr	à 1 an 76 %	25 % G2	18 % G2
Higgins J Thorac Oncol 2017 ³⁵	19	44 Gy	2x9 Gy 2x10 Gy 5x6 Gy 5x7 Gy	à 3 ans 59 %	Non rapporté	Pas de toxicité ≥ G3
Hepel Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016 ³⁶	12	50,4 Gy	2x8 Gy 2x10 Gy 2x12 Gy 2x14 Gy	À 1 an 78 % (100 % avec 2x12 Gy)	1 patient G5 tardif	Pas de G3

* CLR contrôle loco-régional

G Grade - Gy Gray - N nombre de patient



Les protons offrent des avantages dosimétriques avec une précision balistique plus importante comparées aux photons. En effet, les protons traversent la matière pour déposer la quasi totalité de leur énergie à une profondeur donnée, puis s'arrêtent net (phénomène du "pic de Bragg")⁴⁵.



Cette technique présente donc un **intérêt pour épargner les organes à risque, avec une efficacité biologique qui est supérieure aux photons**⁴⁵.

Plusieurs études sont publiées avec des résultats sur le contrôle local intéressants et une faible toxicité :

- **L'étude de Higgins *et al.*** via l'analyse d'une base de donnée nationale, a comparé la protonthérapie (n = 348) vs les photons (n = 243 474)⁴⁵
 - ▶ **Résultats** : la survie globale à 5 ans est en faveur des protons (22 % vs 16 %, p = 0,025)
- **L'étude de Liao *et al.*** a comparé la RCMI (n = 92) vs les protons associés à une chimiothérapie concomitante (n = 57)⁴⁷
 - ▶ **Résultats** : diminution de la dose au cœur et du V5* et V10** au poumon mais la V20*** poumon semble augmenter. Taux de pneumopathies radiques G ≥ 3 est similaire dans les 2 groupes de 8,1%

Dans le cancer du poumon, une phase III du RTOG 1308 est attendue pour pouvoir définir la place des protons. **A l'heure actuelle la protonthérapie n'a pas démontré sa supériorité par rapport à la RCMI**⁴⁷.

* V5 (V5 Gy) volume du poumon recevant au moins 5 Gy

** V10 (V10 Gy) volume du poumon recevant au moins 10 Gy

*** V20 (V20 Gy) volume du poumon recevant au moins 20 Gy

Bibliographie

1. Couraud S, *et al.* Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2020. ARISTOT 2020.
2. Giraud P, *et al.* Intérêts dosimétriques et cliniques de la radiothérapie asservie à la respiration des cancers du poumon et du sein : résultats du Stic 2003. Cancer Radiother 2012.
3. Giraud P, *et al.* Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. Cancer Radiother 2016.
4. Mori S, *et al.* Quantification and visualization of charged particle range variations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:268-77.
5. Simon L, *et al.* Bonnes pratiques pour la radiothérapie asservie à la respiration. Cancer Radiothérapie 2007;11:214-24.
6. Mohatt, D.J., *et al.* An investigation into the range dependence of target delineation strategies for stereotactic lung radiotherapy. Radiat Oncol 2017; 12:166.
7. Seppenwoolde Y, *et al.* Heartbeat, measured during radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;53:822-34.
8. Walter F, *et al.* Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst™). Radiat Oncol 2016;11:154.
9. Finazzi T, *et al.* Role of On-Table Plan Adaptation in MR-Guided Ablative Radiation Therapy for Central Lung Tumors. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2019;104:933e941
10. Bainbridge H, *et al.* Magnetic resonance imaging in precision radiation therapy for lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2017;6:689-707.
11. Giraud P, *et al.* Réduction des mouvements respiratoires par des techniques de "gating" et de "tracking" pour l'irradiation conformationnelle 3D et avec modulation d'intensité. Cancer/Radiothérapie 2006;10:269-82.
12. Chun S, *et al.* Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 2017;35:56-62.
13. Peng J, *et al.* A Comparison of Radiation Techniques in Patients Treated With Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical investigation 2020;106:985-92.
14. Yegya-Raman N, *et al.* Advanced radiation techniques for locally advanced non-small cell lung cancer: intensity-modulated radiation therapy and proton therapy. J Thorac Dis. 2018;10:S2474-S2491.
15. Crevoisier R (de), *et al.* Radiothérapie guidée par l'image. Cancer Radiother 2016; 20:S27-35.
16. Deek MP, *et al.* Modern radiotherapy using image guidance for unresectable non-small cell lung cancer can improve outcomes in patients treated with chemoradiation therapy. J Thorac Dis 2016;8:2602-09.
17. Briens A, *et al.* Radiothérapie adaptative : stratégies et bénéfices selon les localisations tumorales.
18. Ramella S, *et al.* Local Control and Toxicity of Adaptive Radiotherapy using Weekly CT Imaging: Results from the LARTIA Trial in Stage III NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 2017.
19. Kavanaugh J MS, *et al.* Anatomical Adaptation—Early Clinical Evidence of Benefit and Future Needs in Lung Cancer. Seminars in Radiation Oncology 2019;29:274-283.
20. Bradley J, *et al.* Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2020;38:706-14.
21. Saunders M, *et al.* Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 1997;350:161-65.
22. Baumann M, *et al.* Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiotherapy and Oncol 2011;100:76-85.
23. Mauguen A, *et al.* Hyperfractionated or Accelerated Radiotherapy in Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-Analysis. J Clin Oncol 2012;30:2788-97.
24. Kaster TS, *et al.* Radical-Intent Hypofractionated Radiotherapy for Locally Advanced NoneSmall-Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. Clinical Lung Cancer 2014.
25. Maguire J, *et al.* SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status. European Journal of Cancer 2014;50:2939-49.

26. Iqbal M S, *et al.* Hypofractionated Concomitant Chemoradiation in Inoperable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Report on 100 Patients and a Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019;31: e1-e10.
27. Belderbos J, *et al.* Randomised trial of sequential *versus* concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007;43:114-21.
28. Walraven I, *et al.* Long-term follow-up of patients with locally advanced non-small cell lung cancer receiving concurrent hypofractionated chemoradiotherapy with or without cetuximab. *Radiother Oncol* 2016;118:442-6.
29. Osti M F, *et al.* Image Guided Hypofractionated 3-Dimensional Radiation Therapy in Patients With Inoperable Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e157-63.
30. Agolli L, *et al.* Hypofractionated Image-guided Radiation Therapy (3Gy/fraction) in Patients Affected by Inoperable Advancedstage Non-small Cell Lung Cancer After Long-term Follow-up. *Anticancer Res* 2015;35:5693-700.
31. Pollom E L, *et al.* Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy for Patients With NoneSmall-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2016;17: 588-94.
32. Westover K D, *et al.* Precision Hypofractionated Radiation Therapy in Poor Performing Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Phase 1 Dose Escalation Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:72-81.
33. Fang P, *et al.* Outcomes and Toxicity following High-Dose Radiation Therapy in 15 fractions for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:433-41.
34. Guckenberger M, *et al.* Recommandations conjointes de l'ASTRO et de l'ESTRO sur la prise en charge en radiothérapie durant la pandémie de COVID 19. *Tribune K RadioT* 2020;5:A27.
35. Faivre-Finn C. Cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés : quelle radiothérapie en 2014 ? *Rev Mal Respir Actualités* 2014;6:421-30.
36. Hatton MQF, *et al.* Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy – Escalated dose (CHART-ED): A phase I study. *Radiother Oncol* 2016; 118:471–7.
37. Landau D.B., *et al.* IDEAL-CRT: A Phase 1/2 Trial of Isotoxic Dose-Escalated Radiation Therapy and Concurrent Chemotherapy in Patients With Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016; 95:1367e1377.
38. Fenwick J.D., *et al.* Long-Term Results from the IDEAL-CRT Phase 1/2 Trial of Isotoxically Dose-Escalated Radiation Therapy and Concurrent Chemotherapy for Stage II/III Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2020;106:733e742.
39. Van Baardwijk A, *et al.* Mature Results of an Individualized Radiation Dose Prescription Study Based on Normal Tissue Constraints in Stages I to III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010.
40. ISoToxic Accelerated RadioTherapy in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: The Phase I/II I-START Trial (I-START). NCT01537991 (clinicaltrials.gov consulté le 12/11/2020).
41. Hatton MQF, *et al.* Accelerated, Dose escalated, Sequential Chemoradiotherapy in Non-small-cell lung cancer (ADSCaN): a protocol for a randomised phase II study. *BMJ Open* 2019;9:e019903.
42. Karam SD, *et al.* Dose escalation with stereotactic body radiation therapy boost for locally advanced non small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2013;8:179.
43. Higgins KA, *et al.* Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy with SBRT Boost for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I Study. *J Thorac Oncol* 2017;12:1687-95.
44. Hepel JT, *et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy Boost After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:1021-27.
45. Higgins KA, *et al.* National Cancer Database Analysis of Proton *Versus* Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017.
46. Kosj Yamoah k et Johnstone P.A.S. Proton beam therapy: clinical utility and current status in prostate cancer. *OncoTargets and Therapy* 2016;9:5721–27.
47. Liao Z.X., *et al.* Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy *versus* passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1813-22.

Glossaire

- AIP** Average Intensity Projection
- BED** Biologically Effective Dose ou Dose Biologique Efficace
- CBCT** Cone Beam CT - Tomographie axiale par faisceau conique
- CLR** Contrôle Loco-Régional
- CT** Chimiothérapie
- CRT** Chimio-Radiothérapie
- Fr** Fraction
- GTV** Gross Tumor Volume ou Volume-cible macroscopique
- G** Grade
- Gy** Gray
- mSG** Médiane de Survie Globale
- OAR** Organes à Risques
- OBI** Onboard Imaging
- ITV** Internal Target Volume ou Volume-cible interne
- IGRT** Radiothérapie guidée par l'image
- MIP** Maximal Intensity Projection
- n** Nombre de patient
- PTV** Planning Target Volume
- RCMI** ou IMRT Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
- RPM** Real-time Position Management
- RT** Radiothérapie
- SBRT** Stereotactic Body Radiation Therapy ou radiothérapie stéréotaxique du corps entier
- SG** Survie Globale
- TEP** Tomographie par Emission de Positons
- VMAT** Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie



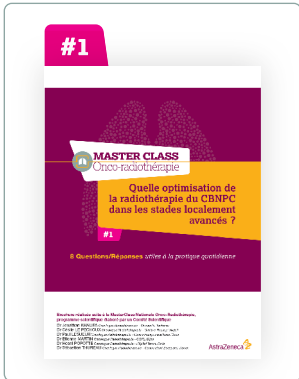
MASTER CLASS

Onco-radiothérapie

Une collection de 4 brochures et 8 vidéos de la MasterClass sont disponibles *via* la page web



Rendez-vous sur www.masterclassoncoradiotherapie.fr ou flashez ce QR code



TECHNIQUES & AVANCÉES DE LA RADIOTHÉRAPIE EN ONCO-THORACIQUE

Techniques et avancées de la radiothérapie en Onco-thoracique

Dr Etienne MARTIN
Oncologue-Radiothérapeute
CGFL, Dijon

Regardez la vidéo

“Optimisation de la radiothérapie du CBNPC dans les stades localement avancés”

avec le Dr Etienne MARTIN
enregistrée lors de la MasterClass Nationale