

Radiothérapie : nouvelles approches et nouvelle tolérance

Radiotherapy: new approaches and new tolerance

P. Giraud*, A. Toledano**



P. Giraud

La radiothérapie est un des traitements les plus efficaces du cancer, au un rapport coût/efficacité très favorable. Au moins 40 % des patients guéris d'un cancer ont reçu une radiothérapie, seule ou associée à d'autres thérapeutiques. C'est un traitement efficace sur les symptômes et bien toléré, y compris chez les patients âgés.

Depuis 15 ans, de notables progrès ont eu lieu en radiothérapie, dont nous devons une grande partie à des évolutions techniques marquantes. Ces progrès ont permis d'élargir ses indications, tout en améliorant ses résultats thérapeutiques : meilleure efficacité et meilleure tolérance. Ces dernières années ont été particulièrement riches en nouveaux développements et innovations technologiques, comme 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. Prochainement, la protonthérapie pourrait ouvrir la voie à de nouveaux progrès, notamment en termes de tolérance et de réduction du risque de second cancer.

Nouvelles techniques

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

Il y a une quinzaine d'années, le développement sur les accélérateurs linéaires de nouveaux types de collimateurs dits multilames a d'abord permis le remplacement des caches plombés pour une meilleure conformation de faisceaux "fixes" et pour une intensité de dose modulée de grande précision. Cette nouvelle technique, appelée radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), permet d'obtenir une distribution de dose parfaitement adaptée au volume cible (1).

L'archthérapie dynamique est une nouvelle technique de RCMI qui permet de délivrer une radiothérapie modulée rotationnelle et volumétrique, à la différence de la RCMI classique qui utilise plusieurs séries de faisceaux fixes. En faisant varier la vitesse de rotation du bras de l'accélérateur, la vitesse de déplacement des lames du collimateur et le débit de dose, les techniques d'archthérapie dynamique actuellement disponibles permettent de délivrer l'irradiation en un temps total de traitement plus court que la RCMI classique.

La RCMI, quelle que soit la technique utilisée, permet de réaliser une irradiation très conformationnelle où les courbes d'isodoses épousent la forme géométrique des volumes cibles. Elle permet de créer des gradients de dose très importants et réduit ainsi la dose reçue par les tissus sains, même s'ils sont proches du tissu tumoral (1-4). La RCMI offre également la possibilité d'irradier à des doses par fractions différentes les volumes cibles en fonction de leurs risques respectifs. En conséquence, la tumeur peut recevoir une dose totale et une dose par fraction supérieures à celles reçues par les aires ganglionnaires à risque ou prophylactiques, et surtout par les organes à risque voisins. Il résulte de cette différence de fractionnement une dose biologique équivalente plus élevée dans la tumeur, ce qui augmente l'index thérapeutique et offre une meilleure protection des tissus sains (5).

Tomothérapie

Le principe de la tomothérapie consiste à embarquer sur un statif de scanner un petit accélérateur d'électrons pour la production des faisceaux de photons de moyenne énergie. Le faisceau est mis en forme par un système de collimation en fente couvrant ainsi une "tranche" (d'où le terme "tomothérapie"). Chaque tranche est découpée

* Service d'oncologie et radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

** Service d'oncologie et radiothérapie, hôpital américain de Paris, Neuilly-sur-Seine; centre de radiothérapie Hartmann, Levallois-Perret.

Résumé

Depuis un siècle, de notables progrès ont eu lieu en radiothérapie. Les nouvelles techniques d'irradiation visent actuellement à obtenir une irradiation de haute précision en intégrant les derniers développements technologiques. La radiothérapie avec modulation d'intensité, quelles que soient ses modalités; la radiothérapie stéréotaxique; la radiothérapie guidée par l'image; la radiothérapie asservie à la respiration; la protonthérapie permettent toutes une meilleure conformation de la dose d'irradiation autour de la tumeur et autorisent une meilleure protection des tissus sains. Elles font naître des espoirs nouveaux pour le traitement des pathologies tumorales difficiles à irradier avec les techniques traditionnelles ainsi que pour la réduction des effets indésirables radio-induits.

en mini-faisceaux qui peuvent être interrompus à volonté au cours de la rotation par un collimateur multilames permettant de moduler l'intensité du faisceau de façon sélective pour réaliser la distribution de dose voulue. Pendant l'irradiation, la table se déplace longitudinalement. Le mouvement est donc celui d'un scanner fonctionnant en mode hélicoïdal en continu. Ce système permet également de faire de l'imagerie temps réel en position de traitement pour la validation de la mise en place, puisqu'un détecteur opposé au tube accélérateur permet d'obtenir une image 3D tomographique. Ainsi, la tomothérapie regroupe en un seul appareil un système original de RCMI, type arthrothérapie dynamique, et un dispositif intégré de contrôle scanographique des champs d'irradiation (6).

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique de haute précision qui permet de délivrer une dose très importante, habituellement selon un mode hypofractionné. Elle a le potentiel d'améliorer le contrôle local sans augmenter les effets indésirables sur les tissus sains voisins. Les différentes techniques utilisées, accélérateurs dédiés de type CyberKnife® ou accélérateurs conventionnels adaptés aux conditions stéréotaxiques, permettent toutes une réduction des volumes de traitement en facilitant l'hypofractionnement avec des doses quotidiennes nettement augmentées par rapport à la radiothérapie classique normofractionnée. Cette approche offre une dose biologique équivalente, bien au-delà de 100 Gy, à la cible tumorale tout en minimisant les effets toxiques sur les tissus normaux. Le CyberKnife® fait partie de cette nouvelle génération de dispositifs innovants qui utilise les progrès de la robotique. Fondée sur l'expérience de la radiochirurgie intracrânienne, cette technique offre la possibilité d'orienter le faisceau de photons dans toutes les directions, y compris pour des localisations extracrâniennes. Ainsi, un accélérateur miniaturisé est monté sur un bras robotisé, guidé en temps réel par un système d'imagerie basé sur des tubes de rayons X (7).

Les irradiations de haute précision et la radiothérapie stéréotaxique permettent d'augmenter la dose par séance en diminuant le nombre de séances. Ces irradiations hypofractionnées ont en recherche clinique des applications dans les cancers les plus fréquents (poumon, foie, sein, prostate, réirradiation ORL) [7-11].

Radiothérapie guidée par l'image

Une évolution majeure dans la reproductibilité de la mise en place quotidienne des patients sous les appareils de traitement a été le remplacement des films de vérification par un système de détection électronique installé en permanence sur l'accélérateur. Appelés "imagerie portale", ces systèmes sont actuellement basés le plus souvent sur l'utilisation de matrices de détecteurs en silicium amorphe. On obtient ainsi des images numériques produites avec le faisceau de traitement. Cette technique peut également être installée dans la salle de traitement à des positions fixes, sous forme de couples tubes de rayons X-détecteurs permettant d'obtenir des vues orthogonales pour repérer soit des structures anatomiques de référence, soit des éléments implantés radio-opaques (par exemple, grains d'or). Ces systèmes permettent aussi de suivre en temps réel le mouvement des repères en mode scopie pour des approches de synchronisation ou de suivi du volume cible (*tracking*). Parmi les technologies les plus récentes figurent celles permettant d'obtenir des images tomographiques en position de traitement et en 3 dimensions à chaque séance. L'ampleur du bénéfice apporté par la radiothérapie guidée par l'image (IGRT [*Image-Guided Radio-Therapy*]), en termes de résultats, est importante, comme le montrent, notamment dans le cancer de la prostate, les premières études qui ont conduit à sa généralisation (12).

Techniques d'asservissement respiratoire

La prise en compte des mouvements respiratoires a toujours été une préoccupation majeure de la radiothérapie thoracique (poumon, sein, etc.) et

Mots-clés

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Asservissement respiratoire

Tomothérapie

Protonthérapie

Summary

For a century, notable progress has been made in radiotherapy. New radiation techniques aim to achieve high precision irradiation by incorporating the latest technology developments. Intensity modulated radiotherapy, whatever its modalities, stereotactic body radiotherapy, image guided radiotherapy, respiration-gated radiotherapy, protontherapy, allow better conformation of the radiation dose around the tumor and better protection of healthy tissue. They are raising new hope for irradiating complex tumors and have the potential to reduce radiation-induced side effects.

Keywords

Intensity modulated radiotherapy

Stereotactic body radiotherapy

Respiration-gated radiotherapy

Tomotherapy

Protontherapy

abdominale (foie, rein, etc.). Le développement de la RCMI l'a encore accentuée. En effet, la taille des champs d'irradiation diminuant, il est devenu nécessaire d'évaluer très précisément les mouvements des organes intra- ou extrathoraciques induits par la respiration ou, si possible, de les contrôler. Récemment, une solution technologique a été développée pour contrôler les mouvements respiratoires et délivrer l'irradiation à un moment précis, planifié. C'est ce que l'on nomme le *gating* respiratoire. Différentes techniques de *gating* respiratoire existent actuellement. Deux approches peuvent être isolées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition ou l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement – est "synchronisé" – à un niveau respiratoire donné. Dans la première technique, la respiration du patient est bloquée, habituellement en inspiration. L'autre approche consiste, pendant que le patient respire librement, à suivre en temps réel son rythme ventilatoire grâce à différents types de capteurs et à déclencher le scanner ou l'accélérateur linéaire à un niveau, toujours identique, du cycle respiratoire. Cette technique, appelée synchronisation respiratoire, ou "4D", s'adapte au cycle respiratoire propre de chaque personne. Les nombreuses études cliniques actuellement disponibles confirment l'intérêt de ces dispositifs, notamment pour la protection du tissu sain pulmonaire et cardiaque (13).

Hadronthérapie : les protons

Le terme "hadronthérapie" recouvre une large panoplie de particules utilisées, abandonnées ou potentiellement applicables à la radiothérapie. Dans le domaine spécifique des protons, malgré un coût d'investissement élevé mais qui diminue très rapidement depuis quelques années, des nouveautés se préparent, en particulier de par l'évolution vers une plus grande compacité des accélérateurs, qui sont basés maintenant sur des approches telles que la cryogénie embarquée dans un bras isocentrique. Par rapport aux photons X, les protons sont caractérisés par un dépôt de dose élevé sur une très courte distance en fin de parcours (appelé "pic de Bragg"). Cette propriété physique spécifique limite l'irradiation aux tissus sains avoisinant le volume cible et facilite ainsi le traitement de tumeurs très proches d'organes sains fortement radiosensibles. À ce jour, plus de 75 000 patients ont été traités par

protonthérapie dans le monde, dans une trentaine de centres opérationnels, dont 2 en France. Les indications retenues sont les tumeurs oculaires (principalement des mélanomes de la choroïde), les tumeurs de la base du crâne (chordomes, chondrosarcomes, etc.) et essentiellement les tumeurs cérébrales de l'enfant. D'autres indications potentielles, comme les cancers du poumon ou des voies aérodigestives supérieures (VADS), fondées sur la précision de la technique et la réduction de l'irradiation des tissus sains, notamment chez les adultes jeunes, sont en cours d'évaluation. En Europe, de plus en plus de centres de protonthérapie sont accessibles. En France, une réflexion sur la construction de nouveaux centres a commencé (14).

Premiers résultats et prospective

Cancer du sein

La radiothérapie tient une place importante dans la prise en charge initiale du cancer du sein. Actuellement, les modalités d'irradiation sont standardisées, avec des doses de 50 à 60 Gy à raison de 5 séances de 2 Gy par semaine. À l'avenir, les nouvelles techniques permettront de modifier ou d'adapter les schémas d'irradiation au profil clinique et biologique de la tumeur : par exemple, modifier le fractionnement, avec des schémas de 13 à 15 séances au lieu des 25 à 30 actuelles ; ou proposer une irradiation partielle du sein si les résultats des essais randomisés en cours confirment qu'elle apporte des résultats équivalents à ceux de l'irradiation plus large (3).

Cancer de la prostate et cancers urogénitaux

Pour les formes localisées les plus évoluées du cancer de la prostate, la radiothérapie et la curiethérapie ont trouvé leur place à côté de la chirurgie, avec des résultats équivalents, voire meilleurs, notamment grâce au bénéfice d'une augmentation de dose, largement démontré en l'absence d'hormonothérapie associée. À cet effet, la RCMI est devenue un standard thérapeutique. Compte tenu des déplacements possibles de la glande prostatique d'une séance à l'autre, elle doit être couplée à une IGRT. Les doses délivrées varient de 74 Gy en 37 séances à 80 Gy en 40 séances. La réduction des toxicités radio-induites grâce aux nouvelles techniques de

radiothérapie permet d'évaluer l'hypofractionnement (dose par fraction de 2,5 à 4 Gy) afin de raccourcir la durée et les inconvénients du traitement, voire d'augmenter son efficacité. Actuellement, les résultats préliminaires ne mettent pas en évidence de meilleurs résultats avec ces protocoles hypofractionnés, mais une tolérance identique à celle des schémas classiques (4, 12).

Cancers digestifs

Les cancers de l'œsophage localement avancés sont actuellement très régulièrement traités par radiochimiothérapie, préopératoire ou exclusive. Cette radiochimiothérapie peut avoir des effets indésirables, que ce soit à court ou à long terme, effets modérés mais justifiant l'utilisation de la RCMI pour en réduire l'intensité, notamment pour les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage, proches du cœur. La radiochimiothérapie adjuvante des cancers gastriques reste d'actualité malgré l'essor de la chimiothérapie néo-adjuvante. Une technique conformationnelle est nécessaire, et la RCMI offre une meilleure tolérance immédiate et à long terme. La place de l'irradiation dans les cancers du pancréas, que ce soit après une chirurgie ou dans les tumeurs inopérables, varie selon les équipes. L'irradiation stéréotaxique de petites lésions pancréatiques pourrait se développer dans les années à venir, ainsi que la RCMI pour de plus grosses tumeurs. La radiothérapie asservie à la respiration permet également de limiter les mouvements respiratoires du pancréas, de réduire les marges et, ainsi, de limiter le volume de tissu sain irradié.

Les cancers hépatiques soit primitifs, soit secondaires sont une nouvelle indication de la radiothérapie stéréotaxique ou avec modulation d'intensité. Les résultats préliminaires de la radiothérapie stéréotaxique sont excellents. Cette technique constitue, de plus en plus souvent, un complément ou une alternative aux techniques déjà existantes (chirurgie, radiofréquence, chimioembolisation) [9, 11].

Dans les cancers du rectum, malgré les progrès de la chirurgie, la radiothérapie préopératoire reste indiquée, car elle diminue significativement le taux de récurrence locale. La RCMI pourrait permettre, là encore, une protection optimale des organes à risque.

La radiochimiothérapie est le standard thérapeutique des cancers du canal anal. La tolérance aiguë de cette association, en particulier muqueuse et cutanée, est souvent mauvaise, compte tenu des larges volumes

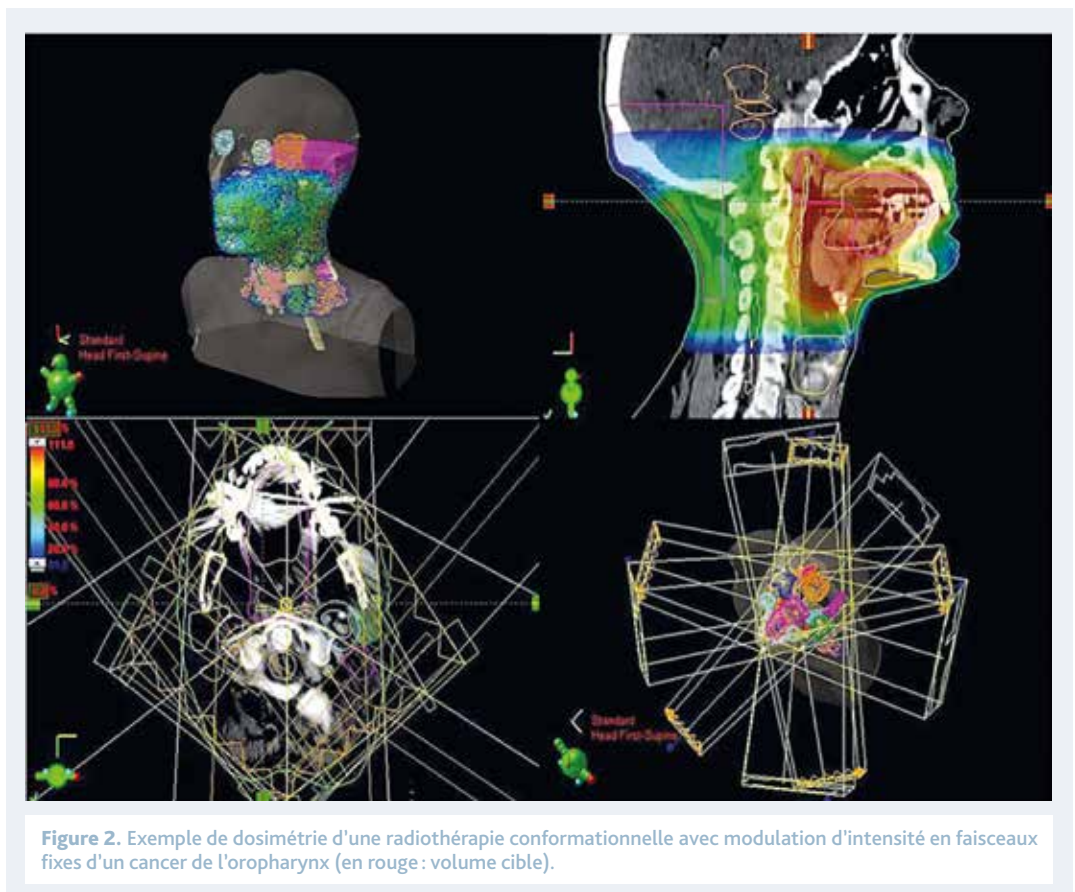
de tissus radiosensibles devant être irradiés. La RCMI permet d'améliorer significativement la tolérance immédiate et à long terme et devrait devenir le standard dans les années qui viennent. Elle autorisera l'incorporation, dans les schémas thérapeutiques, des nouvelles thérapies ciblées, difficiles à associer sinon à ces irradiations larges (9).

Cancers du poumon

La radiothérapie des cancers bronchopulmonaires s'adresse aux patients présentant un stade localisé au thorax mais inopérables. Plusieurs essais randomisés ont maintenant démontré le bénéfice des associations de radiochimiothérapies concomitantes dans cette situation. Cette radiothérapie doit être au minimum conformationnelle. La grande sensibilité du parenchyme pulmonaire à l'irradiation limite parfois les possibilités de traitement des larges volumes pulmonaires. De plus, les mouvements de la tumeur inhérents à la respiration et aux battements cardiaques peuvent être de grande amplitude. Les techniques de radiothérapie synchronisée avec la respiration diminuent les volumes pulmonaires irradiés. Pour les tumeurs de petite taille mais inopérables pour des raisons médicales, l'irradiation stéréotaxique permet d'obtenir un taux de contrôle local proche de 90 %, sans effets indésirables (figure 1). L'extrême efficacité de cette technique permet même de l'envisager comme une alternative à la chirurgie dans les cas de lésions de petite taille (7, 8, 10, 13).

Cancers des voies aérodigestives supérieures

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement curatif des cancers des VADS. Elle est souvent associée à une chimiothérapie ou à une thérapie ciblée concomitante en cas de facteurs de mauvais pronostic. La radiothérapie des VADS est complexe, du fait de ses effets indésirables potentiels induits par la présence de tissus sains fragiles, radiosensibles (peau, muqueuses, glandes salivaires, etc.). En réduisant la dose aux parotides, les nouvelles techniques de radiothérapie permettent de diminuer la prévalence et la gravité de la xérostomie tout en conservant une efficacité identique, voire meilleure. Comme avec les techniques classiques, on observe avec la RCMI, notamment en arthrothérapie dynamique ou en tomothérapie, une diminution



nette de la sécrétion salivaire dans les 6 premiers mois suivant l'irradiation, mais, avec cette nouvelle technique, la sécrétion salivaire récupère progressivement au fil du temps pour se normaliser autour du dix-huitième mois (*figure 2*). La réirradiation pour les récidives tumorales inopérables en territoire précédemment irradié est une option thérapeutique sous certaines conditions. Elle est désormais possible grâce à la RCMI, mais surtout à la radiothérapie stéréotaxique. Les taux de contrôle local avec ces techniques sont très encourageants (5, 12).

Cancers de l'utérus et de l'endomètre

Les 2 principales pathologies gynécologiques pour lesquelles le radiothérapeute intervient sont les cancers de l'endomètre et du col utérin. Pour les cancers de l'endomètre, les volumes irradiés au niveau pelvien, et en particulier dans le tube digestif, sont importants, et plusieurs études ont montré l'intérêt de la RCMI pour diminuer les effets indésirables tardifs. Dans les cancers du col utérin, la radiothérapie est indiquée dès le stade IB ; elle doit être associée à une chimiothérapie concomitante par cisplatine, qui améliore le contrôle local et le taux de guérison. Là encore, la RCMI améliore la tolérance des traitements et permet de mieux délivrer la chimiothérapie (préservation de la moelle hématopoïétique) sans que, actuellement, des bénéfices en termes de durée de vie aient été démontrés (2).

Conclusion

La radiothérapie a vécu une véritable révolution technologique depuis les années 1990, les progrès observés permettant à la fois d'augmenter le taux de guérison et de minimiser les effets indésirables. La radiothérapie bénéficie aujourd'hui de la convergence de 3 axes d'amélioration :

- ▶ une meilleure définition de la cible tumorale grâce au scanner puis à l'intégration de l'imagerie métabolique ou fonctionnelle et de l'IRM dans la définition de la cible lors de la préparation de chaque traitement ;
- ▶ une optimisation de la distribution de la dose qui sera délivrée au volume à irradier par l'utilisation de nouvelles modalités de délivrance conformationnelles et de grande précision (RCMI, radiothérapie stéréotaxique, protonthérapie) ;
- ▶ enfin, la prise en compte des variations anatomiques en cours d'irradiation par les techniques de radiothérapie guidée par l'image et d'asservissement respiratoire.

Dans ce contexte, ces technologies très complexes, qui constituent une réelle révolution dans la pratique quotidienne du radiothérapeute, exigent des investissements humains et matériels extrêmement lourds. Au-delà des coûts financiers, toutes ces techniques de haute précision nécessitent une adaptation du personnel et du mode d'organisation des plateaux techniques sans équivalent depuis la naissance de la radiothérapie. Elles ont cependant un potentiel d'optimisation de l'index thérapeutique (rapport efficacité/toxicité) de la radiothérapie jamais atteint (15). ■

*P. Giraud déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
A. Toledano n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.*

Références bibliographiques

1. Mohan R, Wang X, Jackson A et al. The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique. *Radiother Oncol* 1994;32(3):232-48.
2. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(3):542-8.
3. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2085-92.
4. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D 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(5):932-8.
5. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G et al. 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(5):1174-84.
6. Tomsej M. Le système de tomothérapie hélicoïdale pour la radiothérapie modulée en intensité et guidée par l'image : développements récents et applications cliniques. *Cancer Radiother* 2006;10(5):288-95.
7. Timmerman R, Kavanagh BD, Cho LC et al. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007;25(8):947-52.
8. Solda F, Lodge M, Ashley S et al. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol* 2013;109(1):1-7.
9. Lax I, Blomgren H, Näslund I et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. *Methodological aspects. Acta Oncol* 1994;33(6):677-83.
10. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol* 2015;16(6):630-7.
11. Sanuki N, Takeda A, Kunieda E. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(12):3100-11.
12. De Crevoisier R, Garcia R, Louvel G et al. Radiothérapie guidée par la tomographie conique (cone beam computed tomography) : mise en œuvre et applications cliniques. *Cancer Radiother* 2009;13(6):482-9.
13. Giraud Ph, Yorke E, Jiang S et al. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother* 2006;10(5):269-82.
14. De Ruysscher D, Mark Lodge M, Jones B et al. Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review. *Radiother Oncol* 2012;103(1):5-7.
15. Chauvet B, Mahé MA, Maingon P et al. Livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer. *Cancer Radiother* 2013;17(Suppl. 1):S2-72.