



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



Mise au point

Doses aux organes à risque en radiothérapie conformationnelle et en radiothérapie stéréotaxique : les poumons

Lung dose constraints for normo-fractionated radiotherapy and for stereotactic body radiation therapy

E. Blais ^{a,*}, B. Pichon ^b, A. Mampuya ^b, M. Antoine ^a, P. Lagarde ^a, G. Kantor ^a,
C. Breton-Callu ^a, C. Lefebvre ^c, M. Gerard ^b, A. Aamarcha ^a, M. Ozsahin ^b, J. Bourhis ^b,
P. Maingon ^d, I. Troussier ^d, N. Pourel ^e

^a Service de radiothérapie, institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

^b Service de radio-oncologie, CHUV, rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse

^c Service de maladies respiratoires, CHU Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

^d Service de radiothérapie, groupe hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^e Service de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 250, chemin de Baigne-Pieds, 84918 Avignon, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Doses de tolérance
Organe à risque
Poumons
Radiothérapie conformationnelle
Radiothérapie stéréotaxique

RÉSUMÉ

La toxicité pulmonaire de la radiothérapie est relativement fréquente et constitue un enjeu de taille dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des tumeurs thoraciques. À partir d'une revue de la littérature, cet article décrit les paramètres cliniques, paracliniques et dosimétriques associés au risque de toxicité pulmonaire des traitements par irradiation thoracique normo-fractionnée et ceux en conditions stéréotaxiques. En radiothérapie normo-fractionnée, la dose moyenne délivrée dans les poumons (MLD) doit être inférieure à 15–20 Gy pour le traitement d'une néoplasie pulmonaire. En radiothérapie stéréotaxique, les recommandations préconisent une V20 Gy (volume recevant 20 Gy) de moins de 10 % et une MLD de moins de 6 Gy. Des précautions spécifiques doivent être prises pour les tumeurs centrales. Les stratégies d'optimisation de la radiothérapie thoracique et l'avènement de techniques innovantes, pourraient permettre de diminuer la toxicité pulmonaire de la radiothérapie thoracique. Un outil prédictif du risque de pneumopathie radique a été développé dans le cadre de ce travail afin d'estimer le risque de toxicité pulmonaire associé à un plan de traitement pour une radiothérapie thoracique.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Keywords:
Dose constraints
Organ at risk
Lung
Normo-fractionated radiotherapy
Stereotactic body radiation therapy

Radiation-induced lung disease (RILD) is common after radiation therapy and represents cornerstone toxicities after treatment of thoracic malignancies. From a review of literature, the objective of this article was to summarize clinical and non-clinical parameters associated with the risk of RILD in the settings of normo-fractionated radiotherapy and stereotactic body radiation therapy (SBRT). For the treatment of lung cancers with a normo-fractionated treatment, the mean lung dose (MLD) should be below 15–20 Gy. For a thoracic SBRT, V20 Gy < 10% and MLD < 6 Gy are recommended. One should pay attention to central tumors and respect specific dose constraints to the bronchial tree. The recent technological improvements may represent an encouraging way to decrease lung toxicities. Finally, our team developed a calculator in order to predict the risk of radiation pneumonitis.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eivind.blais@gmail.com (E. Blais).

1. Introduction

La radiothérapie thoracique est susceptible d'induire une toxicité à de nombreux organes à risque parmi lesquels les poumons. Ils permettent l'hématose (échange du dioxygène [O_2] et du monoxyde de carbone [CO_2] à travers la membrane alvéolo-capillaire), mécanisme physiologique indispensable à la vie. Les contraintes de dose appliquées aux organes à risque en radiothérapie thoracique s'expliquent de part leur architecture. Nous retiendrons pour les poumons deux architectures distinctes :

- l'arbre trachéobronchique présentant une architecture en série : les effets secondaires sont principalement en relation avec la dose maximale (D_{max}) (ou la *near max dose* : dose reçue par 2 % de l'organe) ;
- le volume pulmonaire total présentant une architecture en parallèle : dans ce cas, le volume recevant une certaine dose ou un pourcentage de dose (V_x Gy ou V_x %), voire la dose moyenne ($D_{moyenne}$), seront déterminants, les deux poumons devant être délinéés en entier.

La radiothérapie des cancers du poumon présente comme particularité le fait que la lésion à traiter se situe au sein même d'un organe à risque. En conséquence, les contraintes de doses aux poumons sont susceptibles de limiter la dose totale délivrée à la lésion traitée. Par ailleurs, le traitement des différentes néoplasies thoraciques correspond à des situations cliniques hétérogènes du fait du terrain du patient, de ses maladies et traitements associés, de la séquence thérapeutique, du pronostic associé à la néoplasie traitée et de l'espérance de vie du patient. À ce titre, l'oncologue radiothérapeute doit raisonner en termes d'indice thérapeutique et les contraintes de doses différeront selon les néoplasies traitées. D'autre part, des contraintes de doses spécifiques sont proposées selon que la radiothérapie thoracique soit normo-fractionnée (1,8 à 2 Gy par fraction, cinq séances par semaine) ou en conditions stéréotaxiques.

Cet article décrit, à partir d'une revue de la littérature, les paramètres cliniques, paracliniques et dosimétriques associés au risque de toxicité pulmonaire de la radiothérapie thoracique. Secondeairement, sont discutées les stratégies d'optimisation de la radiothérapie thoracique en vue d'une diminution du risque de toxicité pulmonaire en lien avec l'avènement de techniques innovantes.

2. Caractéristiques cliniques et radiologiques des toxicités pulmonaires de la radiothérapie

2.1. La pneumopathie radique

La pneumopathie radique peut être observée dans les 2 à 4 mois après la fin d'une radiothérapie thoracique. Le risque de pneumopathie radique est directement corrélé à plusieurs facteurs : la dose totale de radiothérapie, le fractionnement, le volume pulmonaire irradié, les thérapies systémiques associées en concomitance ou en séquences, l'âge du patient, les maladies associées pulmonaires, le tabagisme, la susceptibilité génétique ou bien les altérations des tests fonctionnels pulmonaires.

En cas de signes cliniques évocateurs tels que toux sèche, dyspnée, fébrile, l'utilisation d'une corticothérapie orale à dose efficace (prednisolone, 40 à 60 mg/j) pour une durée de 4 à 8 semaines permet une amélioration de la symptomatologie dans 80 % des cas. Les cas les plus sévères nécessitent l'usage d'une corticothérapie intraveineuse (methylprednisolone, 0,5-1 mg/kg) associée à une oxygénothérapie lors d'une hospitalisation.

L'incidence des pneumopathies radiques après radiothérapie normo-fractionnée pour une néoplasie pulmonaire est de 13-37 %. Dans la majorité des cas, la pneumopathie radique est asymptomatique et ne nécessite aucune prise en charge thérapeutique spécifique. Elle se limite à une traduction uniquement radiologique sans signe clinique associé dans 62 % des cas lors de la phase aiguë et 91 % lors de la phase chronique (6 à 12 mois après la radiothérapie).

La pneumopathie radique apparaît classiquement à la phase aiguë (4 à 12 semaines après l'irradiation thoracique) et se caractérise à la radiographie thoracique par une pneumopathie infiltrative de localisation concordante avec les faisceaux d'entrée ou de sortie d'une précédente radiothérapie.

La tomodensitométrie thoracique est plus sensible pour la détection des lésions pulmonaires après radiothérapie. Les caractéristiques sémiologiques peuvent se traduire par des lésions solides ou en verre dépoli, limitées (moins de 5 cm) ou diffuses (plus de 5 cm) lors de la phase aiguë. Un hypermétabolisme modéré et diffus, situé dans les faisceaux de radiothérapie peut être retrouvé en tomographie par émission de positons au fluorodesoxyglucose marqué au fluor¹⁸ (¹⁸F-FDG) T-scanographie. Cette hyperfixation perdure généralement pendant une durée de 3 à 6 mois, mais peut parfois persister jusqu'à 12 mois (Fig. 1). En revanche, une fixation focalisée avec une *standard uptake value* maximale (SUVmax) de 4,5 doit faire suspecter une récidive tumorale (Fig. 2).

Les manifestations radiologiques peuvent être régressives et/ou sans séquelle si l'atteinte pulmonaire est limitée. En cas d'atteinte pulmonaire sévère, il est observé une progression vers des lésions de fibrose.

2.2. La fibrose post-radique

La fibrose post-radique peut apparaître à la phase tardive (6 à 12 mois après l'irradiation).

Les limites de ses atteintes sont nettes ne correspondant pas à des limites anatomiques mais aux faisceaux d'irradiation. Sémiologiquement, elle se caractérise par une rétraction pulmonaire, une fibrose cicatricielle principalement sous forme d'images linéaires non septales ou triangulaires systématisées, d'un syndrome de condensation avec bronchectasies de traction, avec déviation des structures médiastinales vers le poumon irradié, une bronchiolectasie, et un épaississement pleural au contact. La fibrose post-radique peut parfois mimer un syndrome de masse.

La connaissance de la sémiologie radiologique par les radiologues, oncologues et radiothérapeutes est essentielle afin de ne pas confondre une lésion post-radique avec des signes de récidives tumorales.

2.3. La bronchiolite oblitrante avec organisation pneumonique ou pneumopathie organisée

En outre, des cas de bronchiolite oblitrante avec organisation pneumonique (BOOP) ont été décrits au décours d'irradiations thoraciques [1]. La BOOP ne doit pas être confondue avec la pneumopathie radique ; elle se caractérise par l'absence d'effet dose-dépendant, d'une localisation en dehors de la zone irradiée et d'une évolution à son propre compte du fait d'un probable mécanisme immunologique. Sa prévalence chez les patientes traitées par irradiation mammaire est de 0,8 % à 2,9 %. Elle se traduit par une fièvre (syndrome pseudogrippal), une toux plutôt sèche et une dyspnée. En contexte post-radique, une bronchiolite oblitrante avec organisation pneumonique peut être diagnostiquée de quelques semaines à plusieurs mois, voire jusqu'à un an, après la fin d'une irradiation mammaire. En tomodensitométrie, des condensations sont souvent multiples uni- ou bilatérales typiquement fugaces

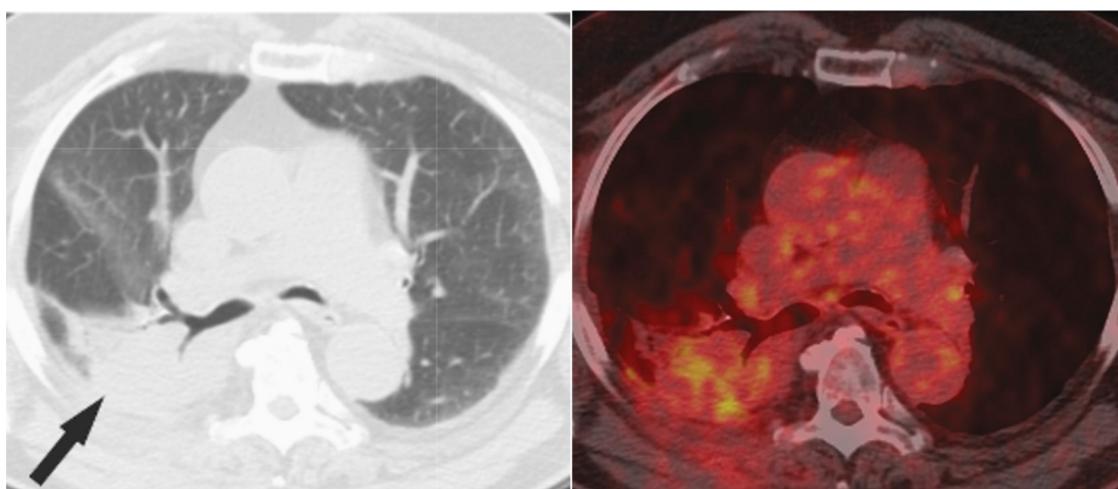


Fig. 1. Aspect de fibrose radique apparaissant 7 mois après radiothérapie pulmonaire en conditions stéréotaxiques. Syndrome de masse pouvant être confondu avec une récidive au scanner thoracique (flèche noire). Hypermétabolisme diffus et peu intense sur la TEP-scanographie en faveur d'une lésion post-radique.
D'après P. Silverman et al., Oncologic imaging, a multidisciplinary approach.

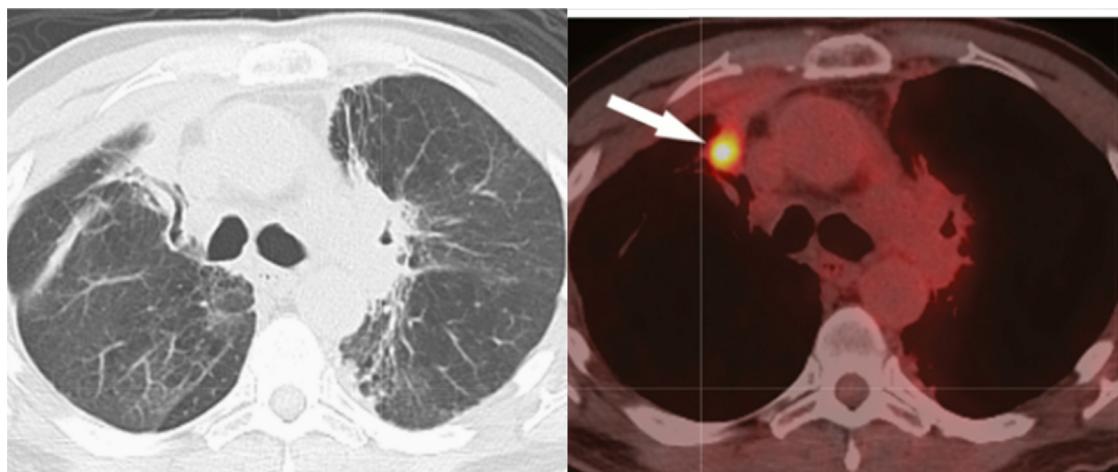


Fig. 2. Aspect de fibrose post-radique prédominant en région para-médiaistinale, 3 ans après radiothérapie thoracique d'une néoplasie pulmonaire de localisation bilatérale. Foyer hyperfixant intense et focal (flèche) au sein de la fibrose post-radique en faveur d'une récidive néoplasique. Les prélèvements biopsiques ont confirmé la récidive d'un carcinome épidermoïde.
D'après P. Silverman et al., Oncologic imaging, a multidisciplinary approach.

et migratrices, située en dehors des zones irradiées, de topographie sous-pleurales, péri-bronchovasculaires et à prédominance basale. Le poumon controlatéral pouvait être atteint dans un nombre variable de cas selon les séries, allant jusqu'à 47 % des cas [2].

Les symptômes suggèrent une pneumonie infectieuse, mais une aggravation est la règle sous traitement antibiotique à large spectre. La symptomatologie cède généralement en quelques heures lors de l'instauration d'une corticothérapie à la posologie de 0,5–1 mg/kg servant de test thérapeutique et permettant de confirmer une suspicion diagnostique en évitant le recours à une confirmation cytologique ou histologique. La corticothérapie doit être poursuivie pendant 6 mois à 1 an. Néanmoins un retard diagnostique est fréquent, et le passage à la chronicité a été décrit pour 15 % des patients avec une évolution mortelle dans 5 % des observations dans certaines séries.

Un lavage bronchoalvéolaire ou une biopsie peut confirmer le diagnostic sans qu'il y ait d'élément spécifique orientant vers une origine radique. Lorsqu'une biopsie est réalisée, les lésions sont caractérisées par de gros macrophages alvéolaires et des infiltrations interstitielles de lymphocytes et cellules plasmatisques.

3. Impacts fonctionnels pulmonaires de la radiothérapie thoracique

La scintigraphie de ventilation-perfusion est plus sensible que la tomodensitométrie thoracique pour détecter les modifications fonctionnelles du poumon après irradiation apparaissant précocement, y compris dans les zones pulmonaires irradiées à faibles doses. Les anomalies de perfusion et de ventilation pulmonaire après irradiation peuvent être observées dans 45–95 % des cas [3].

Une étude prospective monocentrique a mis en évidence une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) de 6,4 % et de la capacité de diffusion du monoxyde d'azote (DLNO) de 13,9 % après irradiation de néoplasies pulmonaires sans impact sur les volumes pulmonaires. La diminution de la diffusion pulmonaire s'expliquait par une altération de la membrane alvéolocapillaire et par une altération capillaire [4].

4. Facteurs génétiques associés à la pneumopathie radique

La physiopathologie des lésions pulmonaires post-radiques est secondaire à la cytotoxicité directe des radiations ionisantes sur

le poumon, les réactions inflammatoires secondaires et au remodelage fibrotique [5]. Le phénotype génétique individuel détermine la radiosensibilité intrinsèque du poumon aux radiations ionisantes.

L'étude du polymorphisme nucléotidique de certains gènes cibles permet d'évaluer la radiosensibilité intrinsèque du poumon aux radiations ionisantes. Plusieurs équipes ont mis en évidence la corrélation entre le risque de pneumopathie radique et le polymorphisme nucléotidique de certains gènes tels que le gène de la *Heat Shock protein B1*, *PRKCE*, *DDX58*, *TNFSF7*. De nombreux autres génotypes défavorables ont été décrits dans la littérature [6]. Le risque de pneumopathie radique est d'autant plus marqué que le nombre de génotypes défavorables augmente. L'intégration des caractéristiques génétiques du patient est susceptible d'améliorer les modèles prédictifs de pneumopathie radique tels que le modèle de Lyman-Kutcher-Burman basé sur la dose moyenne délivrée aux poumons (MLD). Vinogradskiy et al. ont proposé un modèle personnalisé de prédiction du risque de pneumopathie radique en intégrant le polymorphisme nucléotidique du patient ; celui-ci était susceptible de modifier la dose de prescription de radiothérapie [7]. De telles approches d'intégration de données génétiques révélant la susceptibilité individuelle aux radiations ionisantes du patient pourraient être une perspective prometteuse vers une radiothérapie thoracique individualisée susceptible d'améliorer la tolérance à nos traitements.

5. Facteurs biologiques associés à la pneumopathie radique

Les taux sériques de certaines cytokines inflammatoires, tels que le *transforming growth factor* ($\text{TGF-}\beta 1$), l'*interleukine 8* ($\text{IL-}8$), et le *Krebs von den Lungen-6* ($\text{KL-}6$), peuvent constituer des marqueurs précoces de pneumopathie radique.

Le $\text{TGF-}\beta 1$, une cytokine pro-inflammatoire et pro-fibrotique, jouerait un rôle central dans l'induction de lésion pulmonaire. Habituellement présent sous une forme latente, il est activé par les radicaux libres oxygénés produits lors de l'utilisation de radiations ionisantes en stimulant la formation de tissu conjonctif, en diminuant la dégradation du collagène, et en inhibant la prolifération des cellules épithéliales. Ces phénomènes conduisent, in fine, à la formation de tissus fibrotiques suite à l'inflammation secondaire à l'irradiation. Le $\text{TGF-}\beta 1$ est un facteur prédictif du risque de pneumopathie radique, et peut permettre de détecter précocement les patients à risque de PR. Une élévation persistante de la concentration sérique de $\text{TGF-}\beta 1$ au-dessus de son niveau basal, le ratio concentration sérique de $\text{TGF-}\beta 1$ sur sa concentration basale, et une élévation de la concentration sérique de $\text{TGF-}\beta 1$ à 4 semaines de l'irradiation sont significativement associés au risque de pneumopathie radique symptomatique. A contrario, une normalisation précoce de la concentration sérique de $\text{TGF-}\beta 1$ permettrait d'identifier les patients qui ne développeront pas de pneumopathie radique.

L'intégration de la concentration sérique de cytokines inflammatoires telles que l' $\text{IL-}8$ (interleukine) et le $\text{TGF-}\beta 1$, permettait d'améliorer l'efficacité d'un modèle prédictif du risque de pneumopathie radique basé sur la MLD. Une équipe a utilisé la concentration sérique de certaines cytokines pro-inflammatoires afin de mieux sélectionner les patients pour une radiothérapie pulmonaire stéréotaxique. Cette approche a permis une nette diminution du taux de pneumopathie radique de grade 4 ou 5, passant de 18,8 % avant 2005 à 3,5 % après 2006 [8].

Une approche personnalisée, adaptée à la radiosensibilité individuelle, serait susceptible de permettre une meilleure sélection des patients et une adaptation des doses de prescription selon chaque situation clinique [9].

6. Facteurs cliniques associés à la pneumopathie radique

6.1. Âge

Une méta-analyse combinant les résultats de 13 études a démontré que l'âge était associé au risque de pneumopathie radique [10]. Néanmoins, le seuil d'âge après lequel le risque de pneumopathie radique augmente n'est actuellement pas clairement établi dans la littérature. Le radiothérapeute devrait prendre en considération l'âge afin d'évaluer le risque de toxicité pulmonaire liée à son traitement en y intégrant d'autres facteurs cliniques tels que les comorbidités, l'état général et la notion d'âge physiologique, avec le cas échéant, demande d'un avis spécialisé auprès d'un onco-gériatre.

6.2. Sexe

Le sexe féminin est généralement associé à un volume pulmonaire plus faible, ce qui pourrait se traduire par un risque accru de toxicité pulmonaire liée à la radiothérapie du fait de moindres réserves pulmonaires. A contrario, les femmes présentent moins de comorbidités pulmonaires du fait d'un tabagisme moins important et le volume tumoral des patientes traitées pour une néoplasie thoracique est en moyenne plus faible. Certaines études ont démontré une corrélation entre le sexe féminin et le risque de pneumopathie radique alors qu'une méta-analyse n'a pas confirmé cette hypothèse [11].

Au total, les données dans la littérature concernant le risque de PR en fonction du sexe sont hétérogènes et contradictoires. Le sexe ne devrait pas être considéré comme un élément clinique majeur dans l'évaluation du risque de pneumopathie radique.

6.3. Statut tabagique

Les données de la littérature concernant le risque de toxicité pulmonaire liées à la radiothérapie chez les patients tabagiques sont sujettes à controverse. Le tabagisme actif constituerait un facteur protecteur selon plusieurs études et une méta-analyse ; les patients poursuivant un tabagisme actif ou avec un sevrage tabagique récent ayant un risque plus faible de pneumopathie radique [12]. Les hypothèses physiopathologiques évoquées seraient un moindre volume fonctionnel irradié et un mécanisme d'immunomodulation induit par le tabagisme.

Néanmoins, les oncologues radiothérapeutes devraient encourager leurs patients à réaliser un sevrage tabagique, la poursuite du tabagisme étant associée à une survie globale moindre. En outre, les réserves pulmonaires des patients présentant un antécédent de tabagisme sont plus limitées, et ces patients nécessitent un suivi spécialisé rapproché.

6.4. Comorbidités pulmonaires et épreuves fonctionnelles respiratoires

Il existe deux types de maladies associées pulmonaires susceptibles d'augmenter le risque de pneumopathie radique : les pneumopathies interstitielles (ou pneumopathies infiltrantes diffuses) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cliniquement, l'exacerbation d'une comorbidité pulmonaire préexistante peut être confondue avec une pneumopathie radique. Une pneumopathie interstitielle préexistante augmente le risque de pneumopathie radique symptomatique et asymptomatique après radiothérapie thoracique normo-fractionnée ou en conditions stéréotaxiques [13]. Ces données suggèrent que les contraintes dosimétriques habituellement utilisées pourraient ne pas être appropriées pour cette population et encouragent à la réalisation d'un suivi clinique rapproché de ces patients.

En ce qui concerne la bronchopneumopathie chronique obstructive, les données de la littérature sont plus hétérogènes. Une corrélation entre le risque de pneumopathie radique et la bronchopneumopathie chronique obstructive a été retrouvée dans certaines études [14]. À l'inverse, cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres études [15]. Ces données contradictoires pourraient s'expliquer du fait des caractéristiques de la maladie pulmonaire emphysémateuse. D'un côté, le poumon emphysémateux contient moins de parenchyme pulmonaire fonctionnel susceptible d'être altéré par l'irradiation. D'un autre côté, la maladie pulmonaire emphysémateuse est associée à des réserves pulmonaires réduites et donc à une moindre tolérance à toute réduction des fonctions pulmonaires. L'actualisation des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive peut permettre une meilleure évaluation des réserves fonctionnelles respiratoires avant décision d'irradiation thoracique.

6.5. Localisation tumorale

La localisation tumorale est susceptible d'influencer le risque de pneumopathie radique. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une corrélation péjorative entre une localisation lobaire inférieure et le risque de pneumopathie radique [16]. La dose moyenne délivrée dans les poumons (MLD) délivrée aux lobes inférieurs était associée au risque de pneumopathie radique de grade ≥ 3 ; ces résultats n'étaient pas retrouvés avec les localisations lobaires supérieures. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse confirmant un risque plus élevé de pneumopathie radique pour les tumeurs situées dans le lobe inférieur ou dans le lobe moyen. Cela pourrait s'expliquer par une perfusion et une ventilation pulmonaire plus prononcées dans les lobes inférieurs; notamment du fait de la gravité lors de l'orthostatisme, ainsi que par une augmentation des volumes irradiés suite aux mouvements tumoraux plus importants.

Tableau 1
Grades de toxicités pulmonaires selon l'échelle CTCAE V4.

Terme et définition	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Défaillance respiratoire	-	-	-	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence, une intubation, ou une assistance ventilatoire	Décès
Dyspnée	Essoufflement lors d'un effort minime	Essoufflement lors d'un effort modéré ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Hypoxie	-	Saturation en oxygène diminuée avec l'exercice (ex : oxymètre < 88 %) ; nécessite une oxygénothérapie par intermittence	Saturation en oxygène diminuée au repos (ex : oxymètre < 88 % ou PaO ₂ ≤ 55 mmHg)	-	Décès
Toux	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA)	-	-	Présent avec signes radiologiques ; ne nécessitant pas d'intubation	Détresse respiratoire ou hémodynamique mettant en jeu le pronostic vital ; intubation requise ou nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Fibrose pulmonaire	Hypoxémie légère ; fibrose pulmonaire à la radiographie < 25 % du volume pulmonaire	Hypoxémie modérée ; signes d'hypertension pulmonaire ; fibrose pulmonaire à la radiographie 25–50 %	Hypoxémie sévère ; signes d'insuffisance cardiaque droite ; fibrose pulmonaire à la radiographie > 50–75 %	Mise en jeu du pronostic vital : complications hémodynamiques, pulmonaires nécessitant une intubation avec assistance ventilatoire ; fibrose pulmonaire à la radiographie > 75 % avec aspect en rayon de miel majeur	Décès

CTCAE V4 : Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.

Ainsi, la localisation tumorale inférieure est un facteur de risque de toxicité pulmonaire liée à la radiothérapie, et la prise en considération de cet élément clinique apparaît indispensable lors d'un traitement par radiothérapie thoracique chez ces patients.

6. Chemothérapie d'induction et chimiothérapie concomitante

Les données de la littérature concernant l'association entre pneumopathie radique et chimiothérapie d'induction sont contradictoires. Une équipe a mis en évidence une altération d'au moins 20 % du volume tumoral chez 30 % des patients traités par chimiothérapie d'induction pour un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), ce qui se traduisait par une diminution de 5 % du risque estimé de pneumopathie radique [17]. Néanmoins, une telle stratégie thérapeutique fait prendre le risque d'une progression tumorale au décours de la chimiothérapie d'induction en cas d'inefficacité de celle-ci.

Les patients traités par chimiothérapie concomitante présentent un risque supérieur de PR. Une étude a mis en évidence une augmentation du risque de pneumopathie radique de grade ≥ 1 en cas de chimiothérapie concomitante comparativement à la radiothérapie seule (24 % contre 6 %) lorsque le volume pulmonaire recevant plus de 30 Gy (V30 Gy) était supérieur à 18 % [11]. Des contraintes de dose plus strictes sont donc recommandées en cas de traitement par chimioradiothérapie concomitante [18].

7. Grades de toxicité selon l'échelle CTCAE version 4

La majorité des publications se réfèrent à la classification du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ou à la classification Subjective-Objective-Management-Analytic-Late Effects of Normal Tissues (SOMA-LENT), qui classent les complications aiguës et tardives.

Actuellement, la gradation se fait selon l'échelle de toxicité Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 recommandée par les sociétés savantes et l'Institut national du cancer (INCa) (Tableau 1).

8. Paramètres dosimétriques associés au risque de toxicité pulmonaire liée à la radiothérapie normo-fractionnée

8.1. La radiothérapie des cancers du poumon

8.1.1. Délinéation des volumes pulmonaires

Les poumons doivent être délinéés en fenêtre pulmonaire avec exclusion des bronches souches homolatérales et de la trachée. Le volume pulmonaire total doit être délinéé ainsi que le poumon droit et gauche de manière séparée pour une meilleure évaluation des contraintes de doses au poumon homolatéral. Le volume devant être exclu du volume pulmonaire (en tant qu'organe à risque) demeure un sujet débattu. L'essai du RTOG 9311 propose de soustraire le volume cible prévisionnel (PTV) du volume pulmonaire total alors que l'essai du RTOG 0617 recommande d'exclure le volume anatomoclinique (CTV). Les essais du RTOG 0117, 0618, 0813 et 0915 proposent, quant à eux, d'exclure le volume tumoral macroscopique (GTV) du volume pulmonaire total avant évaluation dosimétrique. En accord avec les dernières recommandations [*quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC) UK stereotactic ablative radiotherapy (SABR) guidelines 2016*], nous proposons d'exclure le GTV du volume pulmonaire total pour l'évaluation dosimétrique et d'utiliser le volume *Poumons – PTV* comme volume d'optimisation lors d'une planification inverse.

La grande majorité des contraintes de doses sur les histogrammes dose-volume disponibles dans la littérature ont été établies à partir de scanner de planification en respiration libre.

Du fait des variations du volume pulmonaire en cours de cycle respiratoire, les contraintes de doses proposées pourraient ne pas être appropriées aux traitements de radiothérapie réalisés avec asservissement respiratoire.

8.1.2. La dose moyenne aux poumons (MLD)

La MLD est l'indice dosimétrique le mieux validé dans la littérature en radiothérapie normo-fractionnée et correspond au paramètre le plus utilisé dans les modèles prédictifs du risque de toxicité pulmonaire (*normal tissue complication probability [NTCP]*) notamment dans le modèle de Lyman-Kutcher-Burman (LKB) [19]. Il présente, en outre de sa reproductibilité, l'avantage de permettre une simplification des modèles prédictifs avec une performance au moins aussi bonne que les modèles plus complexes. Une équipe néerlandaise a récemment présenté ses résultats dans le cadre d'une étude prospective, validant la reproductibilité de son modèle NTCP en utilisant la MLD comme principal paramètre [20]. L'utilisation de la MLD en tant que paramètre dosimétrique pourrait par ailleurs permettre une meilleure comparaison des différentes techniques d'irradiation notamment la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la radiothérapie conformatrice avec modulation d'intensité (RCMI = IMRT). Le QUANTEC propose comme contrainte de dose une $MLD \leq 20$ Gy. La plupart des équipes recommandent de respecter une $MLD \leq 15-20$ Gy en cas de radiothérapie pour une néoplasie pulmonaire. Le risque estimé de pneumopathie radique symptomatique selon la MLD est représenté dans le Tableau 2.

8.1.3. Le volume pulmonaire recevant un seuil de dose Vx

Plusieurs paramètres dosimétriques sont associés au risque de toxicité pulmonaire liée à la radiothérapie, allant du V5 Gy au V70 Gy, avec une corrélation mutuelle entre ces différents paramètres. Parmi ceux-ci, la V20 Gy est le paramètre dosimétrique le mieux validé dans la littérature en radiothérapie tridimensionnelle [21].

D'autres paramètres dosimétriques tels que le V30 Gy et le V25 Gy sont corrélés au risque de pneumopathie radique [11]. Les recommandations françaises actuelles proposent de respecter un V20 Gy de $\leq 35-37$ % [22].

8.1.4. Impact des doses faibles à modérées (5 à 15 Gy) aux poumons sur le risque de pneumopathie radique

Les progrès technologiques ont permis l'avènement de nouvelles techniques de traitement en radiothérapie thoracique, notamment les techniques de modulation d'intensité telles que l'arcthérapie dynamique modulée et l'irradiation hélicoïdale par Tomothérapie™. Ces techniques innovantes sont susceptibles d'améliorer la protection des organes à risque intrathoraciques via une réduction de dose aux critères habituellement retenus sur les histogrammes dose-volume. Plusieurs équipes ont démontré une diminution de l'incidence des toxicités pulmonaires avec l'utilisation de la RCMI [23]. En contrepartie, l'arcthérapie volu-

Tableau 2

Risque de pneumopathie radique symptomatique pour un traitement de radiothérapie thoracique normo-fractionnée selon différents paramètres dosimétriques.

Paramètres dosimétriques	Risque de PR symptomatique (%)
Ensemble des 2 poumons – GTV	
$V20 \leq 30$ %	< 20
Dose moyenne aux poumons = 7 Gy	5
Dose moyenne aux poumons = 13 Gy	10
Dose moyenne aux poumons = 20 Gy	20
Dose moyenne aux poumons = 24 Gy	30
Dose moyenne aux poumons = 27 Gy	40

D'après QUANTEC Marks et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 [31].

GTV : volume tumoral macroscopique.

métrique modulée (VMATTM ou RapidArcTM) et la tomothérapie hélicoïdale (HT) sont susceptibles de délivrer des doses faibles à modérées à un plus grand volume pulmonaire. De ce fait, les indices dosimétriques validés en radiothérapie tridimensionnelle pourraient ne plus être suffisants pour les traitements en RCMI. Plusieurs équipes ont mis en évidence la corrélation entre le V5 Gy, le V10 Gy et le V13 Gy, et le risque de pneumopathie radique. Une équipe retrouvait un risque de pneumopathie radique ≥ grade 3 de 21 % pour un V5 Gy de plus de 70 % contre 2 % pour un V5 Gy de ≤ 70 % ($p = 0,017$) [24]. Ces données mettent en exergue la nécessité de limiter le volume pulmonaire irradié aux doses faibles à modérées (5 à 15 Gy), notamment lors d'une RCMI.

8.2. Toxicité pulmonaire de la radiothérapie normo-fractionnée : spécificités de certaines néoplasies

8.2.1. Cancer du sein

La PR est une complication rare de la radiothérapie des néoplasies mammaires dont l'incidence est estimée à 1 % ; la symptomatologie apparaissant un à plusieurs mois après la radiothérapie. La probabilité de développer une pneumopathie radique serait corrélée au volume pulmonaire irradié justifiant le respect d'une flèche pulmonaire inférieure à 2 cm lors de l'irradiation avec deux faisceaux tangentiels. L'addition d'une irradiation ganglionnaire (irradiation sus-claviculaire, de la chaîne mammaire interne) augmente significativement le risque de pneumopathie radique. Une irradiation locorégionale était associée à une diminution de 3 % de la capacité vitale et de 5 % de la diffusion pulmonaire à cinq mois, alors qu'aucune détérioration des fonctions pulmonaires n'était observée avec une irradiation locale [25]. Ces modifications étaient sans impact clinique significatif et réversibles à un an. Un traitement par chimiothérapie concomitante ou séquentielle est associé à une augmentation de l'incidence de pneumopathie radique [26].

8.2.2. Cancer de l'œsophage

La radiothérapie des cancers de l'œsophage est associée à une diminution significative de la capacité pulmonaire totale et de la diffusion pulmonaire. Dans le cadre d'une prise en charge par chimioradiothérapie exclusive, l'incidence de la pneumopathie radique symptomatique est estimée à 27–65 %, le risque de toxicité augmentant considérablement chez les patients âgés de plus de 75 ans [27].

Les complications pulmonaires post-résection chirurgicale des cancers de l'œsophage sont fréquentes (10 à 35 % de pneumopathie et 4 % de syndrome de détresse respiratoire aiguë) et sont responsables de 50 % des décès en postopératoire. La MLD et le volume pulmonaire recevant une dose inférieure à 5 Gy sont des facteurs prédictifs de complications pulmonaires postopératoires. Un V10 Gy de plus de 40 % et un V15 Gy de plus de 30 % sont associés à une augmentation du risque de complications pulmonaires postopératoires [28]. D'autres auteurs retrouvent comme facteurs prédictifs de pneumopathie radique, dans le cadre de la prise en charge de cancer de l'œsophage, un V20 Gy de plus de 25–30 %, une MLD de plus de 15–20 Gy, un V5 Gy de plus de 42 % et ainsi qu'un V5 Gy de plus de 3000 cm³. Une MLD de ≥ 12 Gy et un V30 Gy de ≥ 13 % étaient corrélés au risque de pneumopathie postopératoire lors d'un traitement par chimioradiothérapie néoadjuvante avec modulation d'intensité rotationnelle [29]. En outre, le volume de poumon droit recevant une dose supérieure à 15 Gy serait corrélu au risque de pneumopathie postopératoire en cas de résection chirurgicale avec thoracotomie droite [30].

L'ensemble de ces données justifie le respect de critères dosimétriques strictes dans le cadre de la prise en charge de cancers de l'œsophage notamment par chimioradiothérapie pré opératoire. Les recommandations actuelles préconisent, dans le cadre

d'une chimioradiothérapie néoadjuvante, de respecter les critères de dosimétriques suivants : V20 Gy de ≤ 25–30 %, V10 Gy de ≤ 40 %, et de diminuer la V5 Gy autant que faire se peut (principe ALARA : *as low as reasonably achievable*) [28,31].

8.2.3. Mésothéliome pleural

La réalisation d'une radiothérapie adjuvante après pleuro-pneumonectomie élargie dans le cadre de la prise en charge du mésothéliome pleural est associée à une incidence élevée de pneumopathie radique, celle-ci pouvant être mortelle dans 3 à 46 % des cas selon les séries [32].

Après pneumonectomie, il est recommandé de respecter des contraintes de doses plus strictes au poumon controlatéral afin de limiter le risque de pneumopathie radique. La MLD devra être de moins de 8–10 Gy, le V20 Gy de moins de 10 % et le V5 Gy de moins de 60 % [33]. Un traitement par RCMI est susceptible d'améliorer les paramètres dosimétriques et de diminuer le risque de pneumopathie radique.

8.2.4. Lymphome de Hodgkin

La PR est une complication rare au décours d'une radiothérapie médiastinale d'un lymphome de Hodgkin. Son incidence est inférieure à 5 % après une irradiation « en manteau » ; la symptomatologie pouvant apparaître 6 à 12 semaines après la fin de la radiothérapie. Le lymphome de Hodgkin affectant fréquemment une population d'adultes jeunes et du fait du pronostic très favorable associé aux maladies relevant d'une indication de radiothérapie « de clôture », ces patients présentent une longue espérance de vie et sont, de ce fait, susceptibles de développer des complications tardives du traitement. Dans ce contexte, le risque de néoplasie secondaire en territoire irradié est une préoccupation majeure. La période de latence est habituellement longue, supérieure à sept à dix ans au minimum. L'augmentation du risque absolu de développer un cancer du poumon après radiothérapie médiastinale pour un lymphome de Hodgkin est estimée de 9,7 à 14 [34]. Ce risque est dose-dépendant et augmente dès les faibles doses (5 Gy et plus). Le tabagisme augmente considérablement le risque de néoplasie pulmonaire après radiothérapie justifiant la nécessité d'un sevrage tabagique chez ces patients.

8.2.5. Thymome

La radiothérapie adjuvante au décours d'une prise en charge chirurgicale d'un thymome est associée à une irradiation non négligeable des poumons. Les contraintes de doses aux poumons dans ce contexte ne diffèrent pas de celles appliquées aux néoplasies pulmonaires.

8.2.6. Néoplasies ORL

La radiothérapie dans le cadre de la prise en charge des néoplasies ORL peut être associée à une dose non négligeable aux apex pulmonaires. Les volumes pulmonaires irradiés demeurent néanmoins limités et correspondent fréquemment à des zones emphysémateuses peu fonctionnelles chez ces patients présentant le plus souvent un antécédent de tabagisme important.

Les contraintes de doses adaptées à différentes situations cliniques sont présentées dans le Tableau 3.

9. Paramètres dosimétriques associés au risque de pneumopathie radique en radiothérapie stéréotaxique

Le risque de pneumopathie radique après radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est moindre qu'en radiothérapie thoracique normo-fractionnée, généralement inférieure à 10 % mais avec une incidence allant jusqu'à 25 % dans certaines séries [35]. Cette différence s'explique du fait de volumes de traitement nettement inférieurs et d'un gradient de dose plus important. De surcroît, du

Tableau 3

Contraintes de doses aux poumons proposées selon différentes situations cliniques.

Contraintes dosimétriques	Situation clinique					
	RT ^a	CRT concomitante ^a	CRT néoadjuvante ^b	RT post-lobectomie ^a	RT post-pneumonectomie	RT pour néoplasie mammaire
MLD	< 20 Gy	< 20 Gy	< 15–20 Gy	< 15 Gy	< 8–10 Gy	–
V20 Gy	≤ 40 %	≤ 35 %	≤ 25–30 %	< 20 %	< 10 %	–
V10 Gy	–	≤ 45 %	≤ 40 %	–	< 60 %	–
V5 Gy	–	≤ 65 %	≤ 55 %	–	–	–
Ipsi MLD	–	–	–	–	–	≤ 15 Gy
Ipsi V20 Gy	–	–	–	–	–	< 30 %

D'après Ozyigit et al., Principles and practice of radiotherapy techniques in thoraciques malignancies ; Marks et al., Int J Rad Oncol Biol Phys 2010 [31] ; Lee et al., Int J Rad Oncol Biol Phys 2003 [28] ; Gokula et al. ; Uno et al. ; Noël et al. [22].

RT : radiothérapie ; CRT : chimioradiothérapie ; MLD : dose moyenne délivrée dans les poumons ; Ipsi : poumon homolatéral.

^a Contraintes de doses adaptées aux néoplasies pulmonaires.

^b Chimioradiothérapie préopératoire des néoplasies œsophagiennes.

fait de l'utilisation de doses importantes par fraction, le modèle linéaire-quadratique pourrait ne plus être approprié, notamment pour les tissus sains présentant un faible rapport α/β . Ces données justifient l'utilisation de contraintes de doses spécifiques à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Le risque de pneumopathie radique est significativement corrélé dans la littérature à la MLD de plus de 4 Gy et à la V20 Gy de plus de 4 %. Les autres facteurs dosimétriques corrélés au risque de pneumopathie radique sont la MLD du poumon homolatéral de plus de 9,14 Gy et la MLD du poumon controlatéral de plus de 3,6 Gy. Néanmoins ces résultats sont hétérogènes et se basent sur des données monocentriques avec un recul clinique limité. Les recommandations actuelles proposent de respecter comme contraintes dosimétriques un V20 Gy de moins de 10 % et une MLD de moins de 6 Gy afin de limiter le risque de pneumopathie radique de grade ≥ 2 [36]. Les différentes contraintes de doses aux poumons proposées lors de la réalisation d'un traitement par radiothérapie thoracique en conditions stéréotaxiques sont résumées dans le Tableau 4.

10. Problématique des lésions pulmonaires centrales en radiothérapie stéréotaxique

10.1. Délinéation de l'arbre trachéobronchique

La délinéation de l'arbre trachéobronchique est indispensable pour la planification d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique d'une lésion para-hilaire. Les recommandations actuelles, basées sur l'essai du RTOG 0813, proposent de contourer la trachée, les bronches souches droites et gauches ainsi que la bronche lobaire supérieure, moyenne et inférieure à droite, et la bronche lobaire supérieure, lingulaire et inférieure à gauche. La délinéation de la trachée inclura la muqueuse, la sous-muqueuse et les anneaux cartilagineux en démarquant 10 cm au-dessus du volume cible prévisionnel ou 5 cm au dessus de la carène. L'arbre bronchique proximal correspond aux 2 cm les plus distaux de la trachée, à la carène, à la bronche souche droite et gauche, aux bronches lobaires supérieures, à la bronche lobaire moyenne, à la bronche lingulaire et aux bronches lobaires inférieures. La délinéation de l'arbre bronchique devra s'arrêter au niveau de la bifurcation segmentaire (Fig. 3).

10.2. Toxicité associée au traitement des lésions centrales en radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique des lésions centrales est associée à un risque nettement supérieur de toxicités sévères notamment

au niveau de l'arbre bronchique proximal et de la trachée. Dans un essai de phase 2 réalisé par l'université d'Indiana, les patients traités par irradiation stéréotaxique pour une lésion centrale à la dose de 60 à 66 Gy en trois fractions avaient un risque multiplié par 11 de toxicité de grade 3–5 comparativement à ceux traités pour des lésions périphériques [37]. Dans cette même série, avec un suivi à plus de 50 mois, l'incidence de la toxicité de grade 3–5 était de 27,3 % pour les lésions centrales contre 10,4 % pour les lésions périphériques. Les effets indésirables décrits étaient une hémoptysie, une sténose, une occlusion ou une fistule bronchique. Le risque de sténose bronchique augmente avec la dose délivrée, la durée du suivi et l'administration d'une chimiothérapie concomitante. L'incidence de la sténose bronchique complète ou partielle pouvait atteindre 89 % dans une série rétrospective [38]. Une dose maximale (Dmax) de 55 Gy en 5 fractions pour les bronches intermédiaires et de 65 Gy en cinq fractions pour les bronches souches est associée à un risque de 50 % de toxicité grade 1 objectivée radiologiquement [39].

Par voie de conséquence, du fait du risque d'effets indésirables graves associés au traitement par radiothérapie stéréotaxique des lésions pulmonaires centrales, le respect des contraintes de doses actuelles à l'arbre bronchique proximal apparaît indispensable avec, si nécessaire, adaptation du fractionnement et de la technique d'irradiation.

11. Problématique du volume du volume cible prévisionnel (PTV) en radiothérapie stéréotaxique

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs les plus volumineuses ; les études multicentriques du RTOG (0236, 0813, 0915) n'ayant inclus que les tumeurs de ≤ 5 cm. Une méta-analyse de 88 essais (7752 patients) a démontré une association entre la taille tumorale et le risque de pneumopathie radique de grade ≥ 2 [40]. Néanmoins, il a été mis en évidence dans une série de 40 patients traités par irradiation stéréotaxique pulmonaire pour des tumeurs > 5 cm un taux élevé de contrôle local (91,2 %) avec une toxicité acceptable (deux cas de pneumopathie radique de grade 2, un de grade 4) [41].

À ce titre, la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire des lésions volumineuses reste débattu bien que les contraintes dosimétriques soient strictement respectées. Le cas échéant, une adaptation du plan de traitement avec modification du fractionnement et allongement de l'étalement pourra être réalisé afin de limiter le risque de toxicité. En outre, dans le cas des lésions présentant une mobilité importante au cours du cycle respiratoire, l'utilisation des techniques d'asservissement respiratoire sont susceptibles de diminuer

Tableau 4

Recommandations de contraintes de doses utilisées en radiothérapie stéréotaxique thoracique selon le fractionnement.

Organes à risque	Volume	1 fraction	3 fractions	4 fractions	5 fractions	7 fractions	8 fractions	10 fractions	Références
Poumons (droit et gauche)	1500 cm ³	7 Gy 7,2 Gy	11,6 Gy 10,8 Gy	11,6 Gy 12,5 Gy	12,5 Gy 12,5 Gy		14,4 Gy		TG101, RTOG0915, RTOG0813 Folkert et al.
	1000 cm ³	7,4 Gy	12,4 Gy	12,4 Gy	13,5 Gy		15,6 Gy		TG101, RTOG0915, RTOG0813 Van der Voort Van Zyp NC
	< 31 %		4,5 Gy						
	100 cm ³			< 40 Gy					
	V12,5 Gy		< 15 %		< 15 %		< 15 %		UK SABR guidelines 2016 JCOG0403
	V15			< 25 %					Chang et al., Li et al.
	MLD			≤ 6 Gy				≤ 9 Gy	Yamashita et al. [35], JCOG0403
	Ipsilatéral			≤ 18 Gy					Chang et al.
	MLD			≤ 10 Gy					
	V5			≤ 30 %					Chang et al.
Voies aériennes centrales (trachée + bronches souches)	V10			≤ 17 %					Chang et al.
	V20			≤ 12 %					Chang et al.
	V30			< 10 %					RTOG0236, RTOG0915
	Ipsilatéral			< 20 %					RTOG0813, UK SABR guidelines 2016, RTOG0618
	V10			≤ 35 %					Yamashita et al., JSROG10-1 (Iung-PTV), JCOG0403
	Ipsilatéral			≤ 7 %					Iwata et al.
	V10			≤ 35 %					Chang et al.
	Ipsilatéral			≤ 25 %					Chang et al.
	V20								
	iV30			≤ 15 %					
Trachée Bronches lobaires	V40							≤ 7 %	
	< 4 cm ³	10,5 Gy	15 Gy	15,6 Gy	16 Gy–18 Gy	20,8 Gy			Chang et al.
	< 5 cm ³	27,5 Gy	39 Gy	40 Gy	45 Gy	54,5 Gy			Li et al.
	< 10 cm ³		30 Gy			44 Gy			TG101, RTOG0813
	Max								Folkert et al.
	Tout point		30 Gy 10 Gy						Folkert et al.
	≤ 1 cm ³		30 Gy	35 Gy	32 Gy		32 Gy	40/50 Gy	JSROG10-1, Iwata et al.
	< 0,1 cm ³								JCOG0403
	Tout point			45 Gy	49 Gy				VC University, LungTech, Collins et al.
	< 0,5 cm ³	12,4 Gy 17,4 Gy	18,9 Gy 25,8 Gy						RTOG0236, RTOG0618
Bronches lobaires	Tout point			32 Gy					Van der Voort Van Zyp NC
				55 Gy	49 Gy				Chang et al., Li et al.

les volumes de traitement. Le volume d'une sphère augmentant selon le cube de son rayon, de telles stratégies thérapeutiques permettraient de diminuer considérablement le volume cible prévisionnel et, par voie de conséquence, le risque de toxicité.

12. Stratégies d'optimisation de la radiothérapie thoracique en vue d'une diminution du risque de toxicité pulmonaire

12.1. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Les RCMI prodiguent une distribution de doses spécifique pouvant potentiellement diminuer le risque de toxicité aux tissus sains. Des données rétrospectives arguent en faveur d'une réduction de la toxicité pulmonaire de la RCMI, comparativement à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Des données prospectives récentes ont mis en évidence une diminution de l'incidence de pneumopathie radique avec une RCMI par comparaison à une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle lors d'une chimioradiothérapie pour des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement évolutés [42]. Cependant, la RCMI est susceptible de délivrer des doses faibles à moyennes à de plus grands volumes pulmonaires justifiant la prise en considération de nouveaux critères dosimétriques (V5 Gy, V10 Gy, V13 Gy) lors d'une RCMI.

12.2. Algorithmes de planification

L'irradiation des volumes cibles intrathoraciques soulève la problématique du calcul de dose délivrée dans les tissus présentant une forte hétérogénéité de densité. Afin de les prendre en considération, il est recommandé d'utiliser un algorithme de calcul de type B (Pinnacle/CCTM, Eclipse/AAATM, OMP/CCTM, XiO/SuperpositionTM) ou C (algorithme Monte CarloTM) permettant une meilleure estimation de la dose délivrée aux organes à risque lors d'une radiothérapie intrathoracique (American Association of Physicists in Medicine [AAPM] Task Group Report 85).

12.3. Optimisation dosimétrique selon la perfusion pulmonaire

L'utilisation de la scintigraphie de perfusion pulmonaire en vue de la planification de radiothérapie est une approche innovante susceptible de compléter les critères dosimétriques volumétriques habituels (approche quantitative) en essayant de préserver les zones pulmonaires considérées fonctionnelles (approche qualitative). Cette démarche présenterait un intérêt clinique dans certaines situations particulières telles que l'irradiation des lésions pulmonaires de localisation inférieure, chez les patients atteints de maladies associées pulmonaires, ainsi que dans un contexte de réirradiation (Fig. 4). Des données prospectives cliniques supplémentaires sont nécessaires afin de valider l'intérêt de cette stratégie thérapeutique.

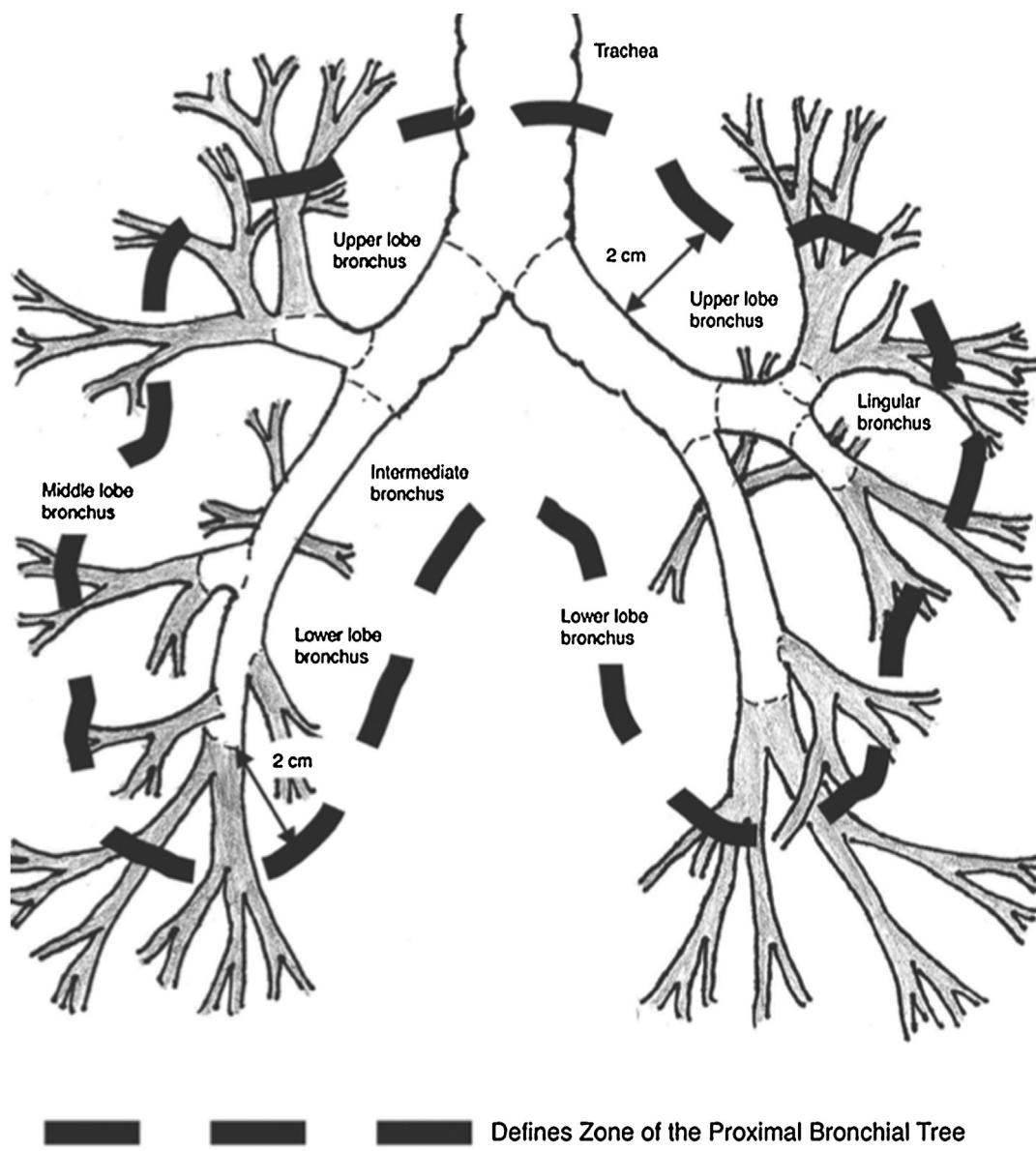


Fig. 3. Définition de la zone centrale ou péri-hilaire dans les protocoles du Radiation Therapy Oncology group (RTOG).

D'après Timmerman et al.

12.4. Problématique de la réirradiation

La réirradiation de lésions intrathoraciques lors de récidives est une problématique clinique et dosimétrique complexe susceptible d'augmenter le risque de complications post-radiothérapie. Celle-ci demeure néanmoins envisageable dans certaines situations cliniques, après évaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), évaluations clinique et paracliniques des fonctions pulmonaires (EFR). Le(s) plan(s) de traitement(s) antérieur(s) devront être utilisés lors de la planification de radiothérapie, avec notamment fusion des scanners dosimétriques afin de reporter les isodoses de l'irradiation antérieure sur la nouvelle scanographie de planification de radiothérapie. La prise en considération des précédentes doses de radiothérapie sur l'histogramme dose-volume du nouveau traitement sera nécessaire. Dans l'éventualité où l'un des traitements de radiothérapie a été réalisé selon un schéma hypofractionné, devrait être envisagée, en outre de la sommation arithmétique des doses, une sommation des doses en équivalent

de doses pour traitement normo-fractionné (EQD2) en gardant en considération les limites connues du modèle linéaire-quadratique. Par ailleurs, la fusion du scanner de planification avec la scintigraphie pulmonaire de perfusion pourrait être une démarche intéressante dans ce contexte afin de favoriser le passage des faisceaux d'irradiation dans les zones pulmonaires les moins fonctionnelles lors de la planification. Des rotations adéquates de la table de traitement pourraient être envisagées afin d'optimiser cette approche en permettant un traitement non coplanaire. Enfin, favoriser le passage des faisceaux d'irradiation via les zones pulmonaires emphysémateuses, considérées comme peu fonctionnelles, est une approche prometteuse lorsqu'elle est envisageable.

Quoi qu'il en soit, la décision éventuelle d'une réirradiation intrathoracique ne pourra être prise qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par une équipe ayant une expérience avancée avec ce type de traitements, recherche d'autres alternatives thérapeutiques possiblement moins risquées et information éclairée du patient sur les risques de complications post-radiques.

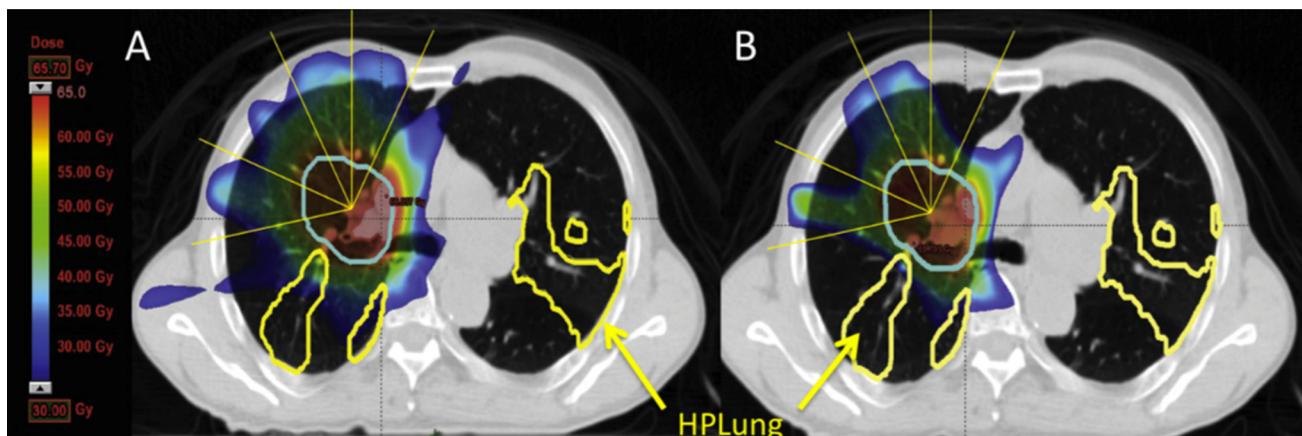


Fig. 4. Planification inverse pour traitement par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) chez un patient atteint de lésions pulmonaires emphysématiques évoluées. Fusion du scanner de planification avec la scintigraphie de perfusion pulmonaire (SPECT/CT) : zones considérées fonctionnelles représentées en jaune. Représentation Color Wash des isodoses de traitement. A. Planification avec optimisation anatomique. B. Planification avec optimisation fonctionnelle (protection des zones pulmonaires perfusées).

D'après Siva et al.

12.5. Évolutions technologiques permettant une diminution du volume du Pvolume cible prévisionnel

Le volume du volume cible prévisionnel correspond à une extension géométrique du volume tumoral macroscopique (GTV) ou, selon les situations cliniques, du volume d'extension tumorale microscopique dit volume anatomoclinique (CTV). L'utilisation de telles marges se justifie du fait des mouvements internes de la tumeur en cours de cycle respiratoire et du risque d'erreur de repositionnement (*set-up margin*). La prise en considération des mouvements de la tumeur au cours du cycle respiratoire via l'utilisation d'un scanner de planification 4D permet la détermination d'un volume tumoral interne (ITV) (rapport de l'International Commission on Radiation Units and Measurements [ICRU] 62). Une telle approche couplée à une radiothérapie guidée par l'image (IGRT) autorise une réduction des marges aux Pvolumes cibles prévisionnels ; dès lors la diminution des volumes irradiés pourrait favoriser une meilleure protection des organes à risque.

En radiothérapie stéréotaxique thoracique, la détermination d'un volume en *mid-ventilation* ou l'utilisation de techniques d'asservissement respiratoire telles que le *tracking* ou le *gating* sont des méthodes susceptibles de diminuer le volume pulmonaire irradié notamment pour les tumeurs présentant une mobilité

importante au cours du cycle respiratoire comme les tumeurs périphériques et les tumeurs lobaires inférieures. Cependant, le choix de la technique de radiothérapie devra être déterminé selon l'expérience et l'expertise de chaque centre.

12.6. Butterfly-VMAT

Le Butterfly-VMAT est une technique innovante d'arcthérapie volumétrique modulée se caractérisant par l'évitement des portes d'entrée latérales pour les tumeurs de localisations médiastinales conduisant à une amélioration des critères dosimétriques pulmonaires. [43]. Cette technique délivre, en contrepartie, une dose au cœur plus importante qu'une technique classique de VMAT (Fig. 5). Des données prospectives supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les éventuels avantages cliniques du Butterfly-VMAT, et de mieux sélectionner les patients qui pourraient en bénéficier.

12.7. Développement d'un calculateur prédictif du risque de pneumopathie radique

En outre des critères dosimétriques de planification, se sont développés des algorithmes prédictifs du risque de complication dans les organes à risque (NTCP). Une équipe néerlandaise a récemment validé de manière prospective cette approche dans le cadre de chimioradiothérapie de tumeurs intrathoraciques avec une excellente corrélation clinique concernant le risque de pneumopathie radique de grade ≥ 2 [20] (Fig. 6). L'utilisation des NTCP pour la radiothérapie intrathoracique conduirait à l'administration de traitements individualisés, en complément des critères dosimétriques habituels. Une telle démarche est d'autant plus intéressante dans la détermination du rapport bénéfice/risque de la radiothérapie que la dose optimale de prescription pour la radiothérapie conformationnelle des cancers bronchiques localement évolués est une thématique non résolue [44].

Afin de faciliter l'utilisation en pratique clinique de la NTCP, notre équipe a développé un outil de prédition du risque de pneumopathie radique de grade ≥ 2 , lors d'une chimioradiothérapie intrathoracique normo-fractionnée, disponible au lien suivant :

- <https://medecine-tools.herokuapp.com/>.

L'intégration des algorithmes prédictifs du risque de complication dans les organes à risque dans les logiciels de planification des traitements (TPS) est une démarche prometteuse.

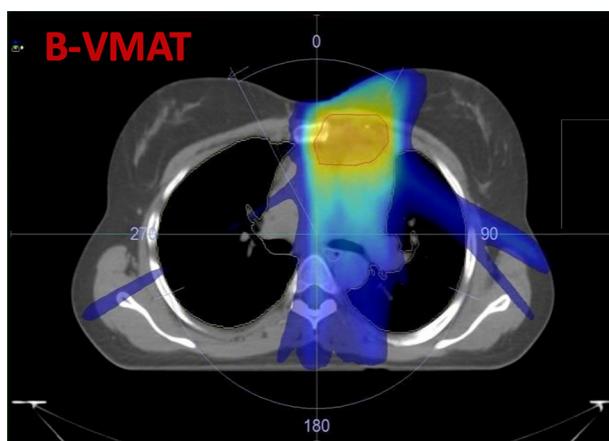


Fig. 5. Traitement d'une tumeur médiastinale selon la technique du Butterfly-VMAT. Représentation Color Wash.
D'après J. Luna et al.

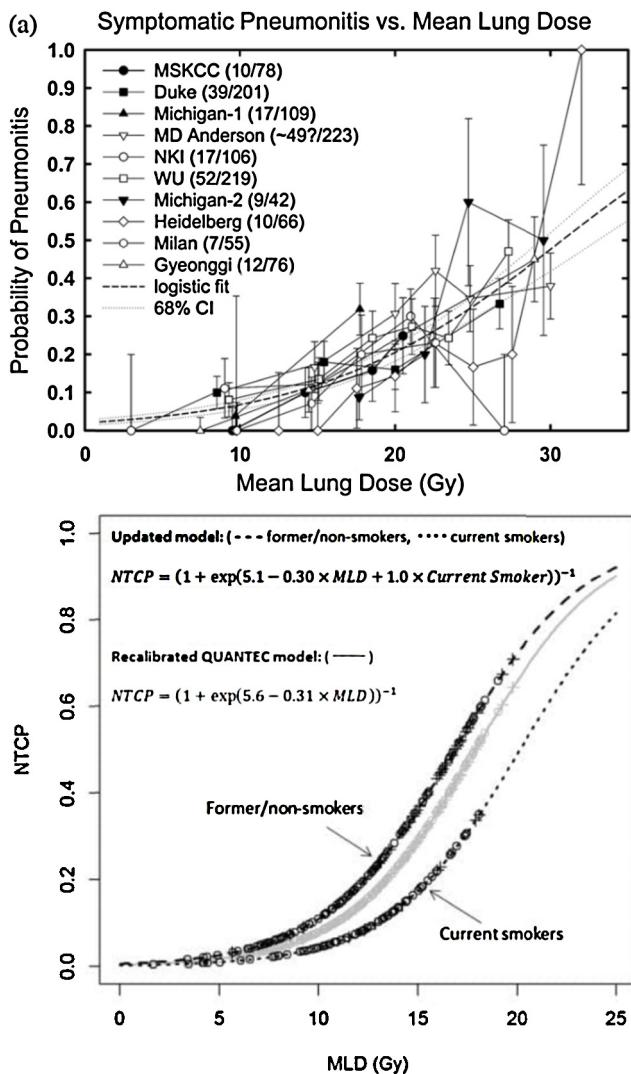


Fig. 6. Probabilité de pneumopathie radique selon la MLD (dose moyenne délivrée dans les poumons). Figure du haut : probabilité de pneumopathie symptomatique selon la MLD. Modèle du QUANTEC (analyses of normal tissue effects in the clinic) déduit de plusieurs études rétrospectives. D'après Marks et al. [31]. Figure du bas : probabilité de pneumopathie radique ≥ grade 2 selon la MLD avec prise en considération du statut tabagique. Modèle modifié du QUANTEC après étude prospective portant sur 220 patients traités entre 2013 et 2016 par chimioradiothérapie concomitante pour néoplasie pulmonaire. Le modèle actualisé prédit un risque plus important de pneumopathie radique que le modèle du QUANTEC pour une MLD > 12 Gy. D'après Van Der Schaaf et al. [20]. MLD : Dose moyenne aux poumons (Gy) ; NTCP : Normal Tissue Complication Probability.

13. Conclusion

La toxicité pulmonaire des radiothérapies thoraciques constitue une problématique fondamentale. Le risque de complications pulmonaires sévères implique parfois des compromis sur la dose totale délivrée, compromettant potentiellement l'efficacité thérapeutique. La survenue d'effets secondaires, relativement fréquents, est corrélée avec de nombreux paramètres cliniques, paracliniques et dosimétriques. Une évaluation globale de chaque patient est nécessaire avant l'initiation de tels traitements pour limiter les risques encourus. Les récents progrès de la radiothérapie, l'avènement de technologies innovantes, associés au développement d'outils de prédiction du risque de toxicité dans les organes à risque sont des démarches prometteuses. Elles pourraient être susceptibles d'améliorer la tolérance des traitements par irradiation thoracique afin, in fine, d'accroître l'indice thérapeutique.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Ducray J, Vignot S, Lacout A, Pougnet I, Marcy P-Y, Chapellier C, et al. [Radiation-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia]. *Cancer Radiother* 2017;21:148–54.
- [2] Crestani B, Kambouchner M, Soler P, Crequit J, Brauner M, Battesti JP, et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J* 1995;8:318–21.
- [3] Marks LB, Spencer DP, Bentel GC, Ray SK, Sherouse GW, Sontag MR, et al. The utility of SPECT lung perfusion scans in minimizing and assessing the physiologic consequences of thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:659–68.
- [4] Khounigere M, Benmira M, Prévost C, Fontaine-Delaruelle C, Selmani I, Hassouni A, et al. Irradiation des cancers bronchiques : mesure de la double diffusion du CO et du NO. Résultats matures de l'étude prospective CONORT. *Cancer Radiother* 2016;20:708–9.
- [5] Marks L, Yu X, Vujaskovic Z, Small Jr W, Folz R, Anscher M. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:333–45.
- [6] Kong F-MS, Wang S. Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2015;25:100–9.
- [7] Vinogradskiy Y, Tucker SL, Bluett JB, Wages CA, Liao Z, Martel MK. Prescribing radiation dose to lung cancer patients based on personalized toxicity estimates. *J Thorac Oncol* 2012;7:1676–82.
- [8] Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, Okuma K, Haga A, Wakui R, et al. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:32.
- [9] COPERNIC project investigators, Granzotto A, Benadjoud MA, Vojin G, Devic C, Ferlazzo ML, et al. Influence of nucleosutting of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:450–60.
- [10] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation-induced pneumonitis. *Acta Oncol* 2012;51:975–83.
- [11] Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose–volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650–9.
- [12] Jin H, Tucker SL, Liu HH, Wei X, Yom SS, Wang S, et al. Dose–volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiat Oncol* 2009;91:427–32.
- [13] Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, Kubo T, Shibuya K, Iizuka Y, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:116–25.
- [14] Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003;67:275–83.
- [15] Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu C-S, 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.
- [16] Seppenwoeld Y, De Jaeger K, Boersma LJ, Belderbos JSA, Lebesque JV. Regional differences in lung radiosensitivity after radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:748–58.
- [17] Amin NP, Miften M, Thornton D, Ryan N, Kavanagh B, Gaspar LE. Effect of induction chemotherapy on estimated risk of radiation pneumonitis in bulky non-small-cell lung cancer. *Med Dosimetry* 2013;38:320–6.
- [18] Vallard A, Rancoule C, Le Floch H, Guy J-B, Espenel S, Le Péchoux C, et al. [Medical prevention and treatment of radiation-induced pulmonary complications]. *Cancer Radiother* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017.03.004>.
- [19] Seppenwoeld 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.
- [20] Van Der Schaaf A, Lodeweges J, Niezink A, Langendijk J, Widder J. Updating QUANTEC and clinically adjusted QUANTEC models for pneumonitis at external validation. In: ESTRO, Abstract. 2017.
- [21] Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, Kado T, Yoden E, Fujii O, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: dose–volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1100–5.
- [22] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20:S36–60.
- [23] Mavroidis P, Shi C, Plataniotis GA, Delichas MG, Ferreira BC, Rodriguez S, et al. Comparison of the helical tomotherapy against the multileaf collimator-based intensity-modulated radiotherapy and 3D conformal radiation modalities in lung cancer radiotherapy. *Br J Radiol* 2011;84:161–72.

- [24] Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Liu HH, Tucker SL, Mohan R, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775–81.
- [25] Lund MB, Myhre KI, Melsom H, Johansen B. The effect on pulmonary function of tangential field technique in radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Radiol* 1991;64:520–3.
- [26] Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1806–11.
- [27] Morota M, Gomi K, Kozuka T, Chin K, Matsuura M, Oguchi M, et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:122–8.
- [28] Lee HK, Vaporciyan AA, Cox JD, Tucker SL, Putnam JB, Ajani JA, et al. Post-operative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1317–22.
- [29] Hazard L, Yang G, McAleer MF, Hayman J, Willett C. Principles and techniques of radiation therapy for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:870–8.
- [30] Hsu F-M, Lee Y-C, Lee J-M, Hsu C-H, Lin C-C, Tsai Y-C, et al. Association of clinical and dosimetric factors with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients receiving intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy followed by thoracic esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1669–77.
- [31] Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong F-MS, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70–6.
- [32] Patel PR, Yoo S, Broadwater G, Marks LB, Miles EF, D'Amico TA, et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:362–8.
- [33] Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Sima CS, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1278–83.
- [34] Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484–94.
- [35] Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Koyanagi H, Tago M, Igaki H, et al. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2–5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors. *Radiat Oncol* 2007;2:21.
- [36] Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:215–22.
- [37] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833–9.
- [38] Song SY, Choi W, Shin SS, Lee S, Ahn SD, Kim JH, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer* 2009;66:89–93.
- [39] Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, Heijmen B, Nuyttens JJ. Dose and volume of the irradiated main bronchi and related side effects in the treatment of central lung tumors with stereotactic radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:140–8.
- [40] Zhao J, Yorke ED, Li L, Kavanagh BD, Li XA, Das S, et al. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiation therapy of the thorax: a pooled analysis of 88 studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1357–66.
- [41] Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GMM. Stereotactic body radiation therapy for non-small-cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:325–31.
- [42] Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, 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.
- [43] Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, Shihadeh F, Reed V, Salehpour MR, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol* 2014;9:94.
- [44] 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.