

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques et les autres techniques modernes de radiothérapie pour les cancers pulmonaire localisés



Auteur

Philippe GIRAUD

Université Paris Descartes, Service d'Oncologie Radiothérapie, Hôpital Européen Georges Pompidou Paris.
philippe.giraud@egp.aphp.fr

Résumé

Les nouvelles techniques d'irradiation visent actuellement à obtenir une irradiation de haute précision en intégrant dans la procédure de traitement les derniers développements technologiques. Aujourd'hui, l'irruption de nouveaux appareils comme la tomothérapie, le *cyberknife* ou l'hadronthérapie, font naître des espoirs nouveaux pour le traitement des pathologies tumorales difficiles à irradier comme le cancer du poumon. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques pulmonaire est un mode de traitement alternatif pour certains patients médicalement inopérables. Des appareils dédiés équipés de dispositifs de limitation des mouvements et de repositionnement précis, permettent actuellement de délivrer avec une très grande précision de fortes doses en quelques fractions. Les résultats sont encourageants avec des taux de contrôle local (80 à 100 % à 2 ans) et de survie parfois très élevés (56 à 80 % à 2 ans) dans des populations sélectionnées. Les taux de toxicité tardive restent acceptables autour de 20 % de grades ≥ 3 à 2 ans, mais paraissent plus élevées pour les tumeurs centrales.

Depuis sa naissance en 1895, de notables progrès ont eu lieu en radiothérapie dont une partie considérable a été liée à des évolutions techniques marquantes. Ces dernières années ont été particulièrement riches en nouveaux développements et innovations technologiques, notamment en ce qui concerne la pathologie thoracique.

Si 65 % des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire présentent un cancer non à petites cellules (CBNPC), seuls 15-20 % de ces patients sont actuellement à un stade précoce ou localisé de la maladie. La chirurgie par lobectomie avec curage ganglionnaire médiastinal pour ces stades limités (T1-2, N0) permet un taux de survie à 5 ans d'environ 60-70 % et reste donc le traitement de choix. Cependant, environ 25 % des patients sont hors de portée d'une intervention chirurgicale à visée curatrice essentiellement du fait de contre-indications d'ordre médical. La radiothérapie exclusive constitue alors le traitement habituel de ces tumeurs même si ses résultats sont décevants. L'approche conformationnelle – la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D) avec ou sans modulation d'intensité (RCMI), la radiothérapie en conditions stéréotaxiques – ouvre la voie à une meilleure adaptation au volume tumoral, à une limitation de l'exposition des organes sains et, à terme, à une augmentation de la dose tumorale. Plus particulièrement, le développement de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques permet un ciblage particulièrement précis. Les différents dispositifs utilisés permettent tous une réduction des volumes de traitement en facilitant l'hypofractionnement avec des doses quotidiennes nettement augmentées (> 10 Gy) et

Abstract

New radiation techniques are designed to achieve a high precision radiotherapy integrating in the processing procedure the latest technological developments. Today, the emergence of new devices such as tomotherapy, cyberknife or hadrons raises new hopes for the treatment of tumor as difficult to irradiate as thoracic malignancies.

Extracranial Stereotactic Body Irradiation (ESRT) provides an alternative treatment mode for medically inoperable patients.

ESRT with dedicated systems including secure immobilization avoiding patient movement and accurate repositioning allows very high doses with high precision in few fractions.

The results are encouraging with very high local control (80 to 100% at 2 years) and survival (56 to 80% at 2 years) rates in selected populations.

The rate of late toxicity remains acceptable around 20% of grade ≥ 3 at 2 years, but it appears higher for central tumors.

réduit de façon significative la durée du traitement global. Cette approche offre une haute dose biologique efficace de la cible tout en minimisant les effets toxiques sur les tissus normaux. Les premiers résultats sont encourageants mais il faudra attendre les conclusions des études de phase III en cours pour confirmer le potentiel de ces nouvelles techniques de radiothérapie.

La radiothérapie « moderne » : la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité

Il y a une quinzaine d'année, le développement sur les accélérateurs linéaires de nouveaux types de collimateurs appelés multilames a permis, en utilisant une approche de mouvement continu des lames en cours d'irradiation d'implémenter des faisceaux d'intensité modulée de grande précision. Cette nouvelle technique appelée « Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité » (RCMI ou IMRT pour « Intensity Modulated Radiation Therapy ») permet d'obtenir une distribution de dose parfaitement adaptée au volume cible. Couplée à ce développement technique de la tête des accélérateurs linéaires, une évolution majeure a été le remplacement des films de vérification (classiquement appelés « gammagraphies ») par un système de détection électronique installé en permanence sur l'accélérateur⁽¹⁾. On obtient ainsi des images numériques produites avec le faisceau de traitement. Ces systèmes permettent aussi de suivre en temps

Mots clés :
radiothérapie stéréotaxique, cancer du poumon, asservissement respiratoire, tomothérapie, CyberKnife.

Keywords :
stereotactic radiotherapy, lung cancer, respiratory gating, tomotherapy, CyberKnife.

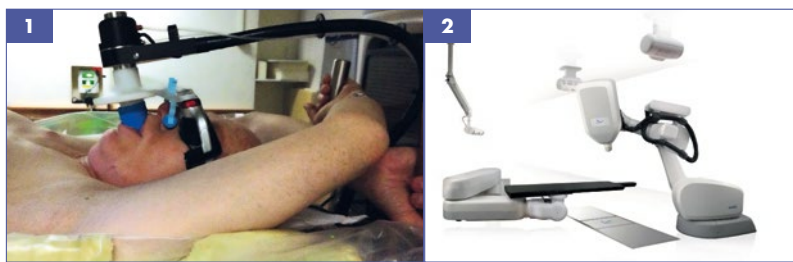


Figure 1 : Exemple d'un système de RAR avec blocage respiratoire volontaire et dispositif de feedback par lunettes vidéo (SDX, Dyn'R, Muret France / HEGP, Paris)
Figure 2 : CyberKnife® (Accuray®)

réel le mouvement de repères radio-opaques en mode scopie pour des approches de synchronisation ou de suivi du volume cible (« tracking »).

La tomothérapie et les irradiations en arcthérapie volumique modulée

Le principe de la tomothérapie, proposé pour la 1^{re} fois en 1993, consiste à embarquer sur un même statif de scanner un petit accélérateur de moyenne énergie (6 MV) qui tourne autour du patient pendant que la table se déplace longitudinalement et un système d'imagerie TDM. La tomothérapie permet, en un seul appareil, de réaliser une RCMI en mode hélicoïdale et, dans le même temps, d'effectuer une acquisition TDM du patient afin de s'assurer avant chaque irradiation de la bonne position du volume cible^[2]. Les premiers appareils ont été installés en France en 2007 ; une dizaine de tomothérapies sont actuellement disponibles et réparties sur tout le territoire. Conçue selon le même concept d'irradiation rotationnelle continue, l'arcthérapie volumique avec modulation d'intensité (VMAT) est l'une des dernières techniques innovantes de radiothérapie développée sur des accélérateurs classiques qui a le potentiel d'améliorer la couverture des volumes tumoraux complexes tout en préservant mieux les tissus sains avoisinants que les techniques de RCMI conventionnelles^[3]. Ses avantages dosimétriques potentiels par rapport à la RT3D et à la RCMI à faisceaux fixes sont maintenant bien évalués dans beaucoup d'études techniques théoriques sur de nombreuses localisations tumorales différentes mais son bénéfice clinique est encore à estimer compte tenu du faible nombre d'études disponibles et de leurs faibles reculs^[4]. Le VMAT a été testé dans les CBNPC plutôt selon un mode hypofractionné de type radiochirurgie. La plupart de ces études étaient des comparaisons dosimétriques théoriques ; très peu ont rapporté des résultats cliniques. Scorsetti *et al.* ont traité 24 patients en VMAT pour un CBNPC de stade III^[5]. La tolérance aiguë a été jugée acceptable, le suivi était trop court pour apprécier l'efficacité. Le mésothéliome représente une location très difficile à irradier notamment après pleuropneumectomie élargie. Une étude récente a comparé pour 6 patients un VMAT avec 2 arcs et une RCMI dynamique à 9 faisceaux^[6]. L'irradiation du PTV était identique mais les OAR comme le rein, le cœur, le foie et le poumon controlatéral étaient significativement réduits en VMAT. La tomothérapie semble également une technique prometteuse^[7].

Les techniques de « gating » respiratoire

La prise en compte des mouvements respiratoires a toujours été

une préoccupation majeure de la radiothérapie thoracique (poumons, seins...). Récemment, une solution technologique a été développée pour contrôler les mouvements respiratoires et délivrer l'irradiation à un moment précis, planifié à l'avance. 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, soit volontairement, soit par l'occlusion d'une valve (**figure 1**). 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 s'adapte ainsi au cycle respiratoire propre de chaque personne. Ces techniques commencent à être utilisées en routine dans quelques services précurseurs. Les résultats publiés confirment la faisabilité et la bonne reproductibilité des différents systèmes d'asservissement respiratoire^[8]. La radiothérapie avec contrôle de la respiration apparaît essentielle pour réduire la toxicité aiguë et tardive, notamment pulmonaire, cardiaque et œsophagienne lors d'une irradiation pulmonaire.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiochirurgie se définit classiquement comme la délivrance d'une très forte dose de rayonnement dans un volume restreint en une fraction unique. Elle nécessite un repérage stéréotaxique pour obtenir une précision millimétrique dans la mise en place des faisceaux de radiothérapie. Le principe général est d'irradier de petits volumes (souvent d'un diamètre ≤ 3 cm) à limites nettes, pour des pathologies tumorales qui ne présentent pas ou peu d'infiltration microscopique dans les tissus sains au-delà de la lésion macroscopique observée sur l'imagerie de référence. On appelle sous le terme générique de radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RCS) une radiochirurgie qui délivre la dose non seulement en une fraction unique mais aussi en plusieurs fractions. Elle est le plus souvent hypofractionnée (3 à 6 fractions). Le terme de radiochirurgie est habituellement réservé aux irradiations intracrâniennes en séance unique avec cadre invasif de repérage stéréotaxique. La radiochirurgie, en dose unique, est difficile à réaliser en extracrânien. Il existe encore peu de systèmes de contention/repositionnement qui permettent la même précision de traitement que les cadres invasifs utilisés pour le crâne. De plus, le volume cible pulmonaire bouge, quelques fois de plusieurs centimètres, avec la respiration. Pour réduire les conséquences de ces incertitudes, la RCS fractionnée est donc la technique de choix pour ces localisations extracrâniennes. Les progrès technologiques récents (repositionnement du malade, asservissement respiratoire, ciblage tumoral en temps réel) autorisent une répétition des séances d'irradiation avec une grande précision. En ce qui concerne la tumeur, l'irradiation avec de fortes doses par fraction provoque non seulement des dégâts importants de l'ADN des cellules tumorales, mais aussi des structures vasculaires nourricières créant une nécrose locale associée. La RCS peut être délivrée soit par des accélérateurs linéaires classiques équipés d'accessoires adaptés, soit par des systèmes dédiés comme le CyberKnife^[9].

Le CyberKnife

Basée sur l'expérience de la radiochirurgie intracrânienne, le CyberKnife est un système robotique de radiothérapie externe non invasif offrant la possibilité d'orienter un faisceau de photons d'énergie intermédiaire (6 MV) dans toutes les directions (figure 2). 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 disposés en position fixe dans la salle de traitement. La collimation est assurée par un collimateur circulaire dont on choisit le diamètre dans la gamme de 5 à 60 mm. Il n'est possible de traiter que des tumeurs de taille limitée ou de combiner plusieurs irradiations sur des cibles multiples adjacentes. C'est l'une des rares limitations de cette machine. Un double système orthogonal d'imagerie comportant des tubes de rayons X et un système infrarouge offrent la possibilité d'un suivi continu du positionnement du patient pendant les séances d'irradiation (« tracking »).

Les résultats actuels

Les premières études de RCS publiées dans le cancer du poumon remontent au milieu des années 90 et se sont surtout intéressées aux petites lésions pulmonaires T1 ou T2N0 chez des patients le plus souvent inopérables pour des raisons médicales. Les doses atteintes varient en moyenne autour de 15 Gy en 1 fraction pour de petites lésions inférieures à 3 cm à 60-66 Gy en 3 fractions pour des tumeurs plus grandes. Si leurs résultats sont assez contradictoires avec des taux de contrôle local (80 à 100 % à 2 ans) et de survie très élevés (56 à 80 % à 2 ans) pour les séries japonaises, probablement pour des patients très sélectionnés, leurs taux de toxicité tardive restent relativement comparables et acceptables, autour de 20 % de grades 3 et 4 à 2 ans⁽¹⁰⁾. Parmi les séries les plus importantes, celle de Timmerman *et al.* ont évalué chez 37 patients non opérables une escalade de dose par RCS en 3 fractions de 8 à 20 Gy. Avec un suivi médian de 15,2 mois, les taux de réponse complète et de réponse partielle étaient respectivement de 27 % et de 60 %. Les 6 récurrences locales observées l'ont été dans le groupe traité avec les doses par fraction les plus basses ; aucun patient traité avec des doses/fraction supérieures à 18 Gy

n'a rechuté durant le suivi de l'étude. Aucune toxicité aiguë ou tardive importante n'a été notée⁽¹¹⁾. Récemment, Van der Voort *et al.* ont rapporté une série importante avec un suivi longitudinal relativement long de 70 patients présentant un CBNPC de stade I traités par CyberKnife entre 45 et 60 Gy en trois fractions (3x15 Gy ou 20 Gy selon leur localisation centrale ou périphérique). À 2 ans, le taux de contrôle local était de 96 % pour les patients traités à la dose de 60 Gy et la survie globale de 85 %. Une toxicité de grade 3 n'a été relevée que dans 3 % des cas⁽¹²⁾. À noter que les toxicités observées avec la RCS sont plus tardives qu'avec les techniques conventionnelles ce qui impose une surveillance longue et précautionneuse des patients traités^(13, 14, 15). Les métastases (≤ 3) bronchopulmonaires à croissance lente avec tumeur primitive contrôlée sont également une indication de RCS. Les schémas d'irradiation sont généralement les mêmes que ceux des tumeurs primitives. Les résultats préliminaires montrent un bon contrôle local, une faible toxicité et une bonne qualité de vie. L'impact sur la survie globale ou liée au cancer doit faire l'objet de plus amples études.

Conclusion

La tendance actuelle en radiothérapie est d'installer des équipements de haute technologie permettant d'une part la RCMI et d'autre part le contrôle de la position du patient en temps réel par imagerie « 3D ». Des solutions sont également proposées pour adapter l'irradiation aux changements de forme ou de taille du volume cible et pour synchroniser avec les mouvements d'organes à chaque séance (radiothérapie guidée par l'image, *gating*, *tracking*). La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique de haute précision potentiellement capable d'améliorer le contrôle local, et peut-être, par voie de conséquence, la survie des patients traités pour un CBNPC. L'analyse des résultats cliniques actuels est encore difficile compte tenu du faible nombre d'études et des reculs insuffisants. Cependant, il apparaît d'ors et déjà qu'elle offre des taux de contrôle local très encourageants pour des petites tumeurs (≤ 3 cm) périphériques chez des patients inopérables pour des raisons médicales. Pour les tumeurs plus importantes ou situées dans la zone centrale du thorax, le risque de toxicité limite actuellement la dose totale et la place de la RCS nécessite encore d'être étudiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, *et al.* Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 89-105.
2. Tomsej M. The TomoTherapy Hi-Art System for sophisticated IMRT and IGRT with helical delivery: Recent developments and clinical applications. *Cancer Radiother* 2006; 10: 288-95.
3. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008; 35: 310-7.
4. Fenoglio P., Servagi-Vernat S., Azria D., *et al.* Arthérapie volumique modulée : ultime évolution de la radiothérapie conformationnelle ? *Cancer Radiother* 2012; 6: 398-403.
5. Scorsetti M, Navarra P, Mancosu P, *et al.* Large volume unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: acute toxicity and initial outcome results with rapid arc. *Radiat Oncol* 2010; 5: 94.
6. Scorsetti M, Bignardi M, Clivio A, *et al.* Volumetric modulation arc radiotherapy compared with static gantry intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma tumor: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 942-9.
7. Giraud Ph., Sylvestre A., Lisbona A., *et al.* Helical tomotherapy for resected malignant pleural mesothelioma: dosimetric evaluation and acute toxicity results. *Radiother Oncol* 2011; 101: 303-6.
8. Giraud Ph., Morvan E., Claude L., *et al.* Respiratory Gating Techniques for Optimization of Lung Cancer Radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 2058-68.
9. Fukumoto S, Shirato H, Shimzu S, *et al.* Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields for patients with inoperable stage I non-small cell lung carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 1546-53.
10. Onishi H, Araki T, Shirato H, *et al.* Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. *Cancer* 2004; 101: 1623-31.
11. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, *et al.* Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124: 1946-55.
12. Van der Voort N, Prevost JB, Hoogeman M, *et al.* Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: Clinical outcome. *Radiother Oncol* 2009; 91: 296-300.
13. Timmerman RD, Paulus R, Galvin J, *et al.* Toxicity analysis of RTOG 0236 using stereotactic body radiation therapy to treat medically inoperable early stage lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 86.
14. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, *et al.* Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1427-31.
15. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, *et al.* Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 685-92.