

## Résumés des communications du 4<sup>ème</sup> congrès de la STOR) - Novembre 2018

### ACTUALITES ET NOUVEAUTES DANS LA RADIOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

#### INNOVATIONS IN BREAST CANCER RADIOTHERAPY

##### Session cancer du sein : 4<sup>ème</sup> congrès de la STOR

Khalil Mahjoubi<sup>1</sup>, Rim Moujahed<sup>2</sup>, Fida Noubigh<sup>2</sup>, Lotfi Kochbati<sup>2</sup>, Mounir Besbes<sup>1</sup>, Chiraz Nasr<sup>1</sup>

1- Service de Radiothérapie Institut Salah Azaiez, Université Tunis El Manar

2- Service de Radiothérapie, Hôpital AberahmenMami, Université Tunis El Manar

**Introduction :** Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en Tunisie et dans le monde. L'incidence standardisée selon le dernier registre des cancers du Nord de la Tunisie 2007-2009 est de 35.1/100000 femmes. L'intérêt de la radiothérapie dans le cancer du sein est bien établi. La radiothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice ou après mastectomie, avec ou sans envahissement ganglionnaire, réduit le risque de rechute locorégionale de 65 à 70% et de mortalité par cancer du sein jusqu'à 15%. Au cours de ces dernières années, plusieurs études concernant les volumes cibles, les techniques d'irradiations, le contournage et le fractionnement, ont été publiées ; modifiant ainsi notre pratique quotidienne. Le but de ces innovations, étant de réduire la toxicité de la radiothérapie, d'améliorer les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patientes. L'objectif de notre travail est de revoir les dernières nouveautés concernant les indications et les aspects techniques et pratiques de la radiothérapie des cancers du sein.

#### I- Indications de la Radiothérapie

##### I-1-Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie

L'indication de l'irradiation de la paroi thoracique après mastectomie est clairement établie pour les tumeurs cT3 T4, en cas de curage ganglionnaire positif et en cas d'exérèse chirurgicale incomplète. La controverse persiste pour les tumeurs pT1T2No avec des marges saines, notamment pour les tumeurs du sein gauche. L'étude danoise DBCG 82 sur 3083 patientes a permis d'identifier les facteurs de risque de récurrence locorégionale en étude univariée. La radiothérapie de la paroi doit être discutée en présence d'un ou plusieurs facteurs de risques suivants : grade 3 de Scarff, Bloom et Richardson (SBR3), femme jeune (moins de 40 ans), embolies vasculaires, expression de HER2+++ , carcinome triple négatif et multifocalité. La question de la surimpression sur la paroi thoracique

pour les tumeurs T4b reste encore non élucidée devant l'absence d'études randomisées.

##### I-2- Radiothérapie des aires ganglionnaires

L'irradiation des aires ganglionnaires a été longtemps sujet de discussion et de controverses. L'évaluation de l'incidence des rechutes au niveau des différents territoires ganglionnaires (axillaire, sus claviculaire et chaîne mammaire interne) et des toxicités engendrées par leur irradiation est une information capitale pour pouvoir décider de l'intérêt d'inclure ces territoires dans les volumes cibles à irradier. Ces taux de rechutes sont corrélés au nombre de ganglions axillaires envahis, à la taille tumorale et au siège central ou interne pour la chaîne mammaire interne. Si l'irradiation sus claviculaire est bien tolérée, celle du creux axillaire et de la chaîne mammaire interne peuvent être toxiques et dans certains cas délétères pour la qualité de vie et la survie.

L'étude canadienne du MA 20 a randomisé entre 2000 et 2007, 1832 patientes N+, entre une irradiation du sein et de toutes les aires ganglionnaires (sus claviculaire, axillaire Berg I, II, III et mammaire interne) comparée à l'irradiation du sein seul. Les résultats à 10 ans ne trouvaient pas de différence en survie globale, mais une meilleure survie sans récurrence en faveur de l'irradiation ganglionnaire (82% Vs 77%, p : 0.01) et cela quelque soit le nombre de ganglions envahis. Ce bénéfice était au dépend d'une toxicité majorée dans le bras radiothérapie locorégionale, à savoir plus de pneumonie radique aiguë (1.2% vs 0.2%, p : 0.01) et plus de lymphœdème (8.4% vs 4.5%, p : 0.001).

L'étude randomisée AMAROS de l'EORTC a démontré qu'une radiothérapie du creux axillaire était non inférieure à un complément de curage axillaire habituel en cas de ganglion sentinelle positif (récurrence axillaire à 5 ans 0.43% pour le curage vs 1.19% pour la radiothérapie axillaire). Il y avait plus de lymphœdème dans le bras curage axillaire (6%) que dans le bras radiothérapie axillaire (2%).

L'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) reste encore non consensuelle. L'essai randomisé publié en 2013 par Hennequin, ayant inclus 1400 patientes a comparé une irradiation de la CMI à l'absence d'irradiation pour les patientes N+, ou ayant une tumeur interne et/ou centrale n'a pas démontré de bénéfice à cette irradiation.

L'étude de l'EORTC qui a randomisé entre 1996 et 2004, 4004 patientes N+ ou avec des tumeurs internes et/ou centrales, a comparé l'irradiation de la CMI et du creux sus claviculaire à l'absence d'irradiation ganglionnaire. Les résultats à 10 ans, ont détectés un bénéfice « marginal » sur la survie globale pour le bras irradiation ganglionnaire, avec une amélioration de la survie sans récurrence. Il n'y

avait pas de toxicité cardiaque surajoutée à 10 ans.

Devant l'absence d'arguments formels en faveur de la radiothérapie de la CMI, la décision d'irradiation mammaire interne doit être prise en fonction du rapport bénéfices/risques. Si une irradiation de la CMI est décidée, il faudra tenir compte de la dose reçue par le cœur. Le meilleur paramètre semble être la dose moyenne cardiaque ( $D_{\text{moyCar}}$ ) : elle ne devrait pas dépasser 5 Gy. Les traitements associés seront également pris en compte (chimiothérapie, Trastuzumab, etc.) ainsi que les comorbidités de la patiente. En cas de traitement par Trastuzumab, il est recommandé de ne pas dépasser 3 Gy en dose moyenne cardiaque.

### I-3 Le boost sur le lit tumoral

Depuis la publication des résultats à 10 ans de l'étude EORTC « Boost Vs No Boost » en 2007, la surimpression du lit tumoral à la dose de 16 Gy après irradiation de la glande mammaire dans les traitements conservateurs est devenue un standard. Cette surimpression diminuait les récurrences locales et le nombre de mastectomie de sauvetage de façon significative, sans impact sur la survie globale ni sur les résultats esthétiques. La réactualisation des données de cet essai à 20 ans, a conclu que le boost sur le lit tumoral n'avait pas d'impact sur les récurrences locales chez les patientes âgées de 60 ans et plus, en absence de facteurs histologiques de récurrence locorégionale, à savoir un grade SBR III, l'association d'un carcinome in situ, des RH négatifs ou un curage ganglionnaire positif.

## II- Aspects techniques et pratiques

### II-1- La radiothérapie hypofractionnée

La radiothérapie hypofractionnée consiste à intensifier la dose délivrée lors de chaque séance de radiothérapie, réduisant ainsi la durée totale de traitement et le nombre de séances. Ce concept repose sur le fait que les cellules cancéreuses semblent être plus sensibles à une dose par fraction plus élevée. Deux grands essais randomisés, l'un anglais START (Standardisation of Breast Radiotherapy) et l'autre canadien de Whelan et al. ont inclus des milliers de patientes et ont démontré la non-infériorité de la radiothérapie mammaire hypofractionnée en termes d'efficacité et de résultats esthétiques.

**L'essai Britannique START B** a été mené entre 1999 et 2001, incluant 2215 cas de cancer du sein de stade p T1-3a, p N0, M0, après chirurgie conservatrice (92%) ou mastectomie. Les patientes étaient randomisées en 2 bras : 50 Gy/25 fractions/5 semaines et 40 Gy/ 15 fractions de 2,67 Gy/3 semaines. Un boost de 10 Gy en 5 fractions aux électrons était délivré dans 42,6% des cas. La chimiothérapie était prescrite chez 22% des patientes

et l'hormonothérapie chez 88% des patientes. L'irradiation locorégionale a concerné 7,3% des patientes. Le taux de récurrence locale à 10 ans était de 5,2% dans le bras standard, 3,8% dans le bras 40 Gy. Les taux de récurrence à distance, de survie sans maladie et de survie globale étaient significativement améliorés dans le bras 40 Gy. La toxicité cutanée (télangiectasie, œdème du sein) était significativement moins importante dans le bras 40 Gy.

**L'essai Canadien de Whelan et al ou essai Ontario** a randomisé entre 1993 et 1996, 1234 patientes traitées pour un cancer du sein par une chirurgie conservatrice (marges saines et curage axillaire négatif) en 2 bras : 50 Gy/ 25 fractions/ 5 semaines versus 42,5 Gy/ 16 fractions / 3 semaines. Aucune patiente n'a reçu de boost ni d'irradiation ganglionnaire. A 10 ans, les taux de récurrence locale étaient comparables (6,7% dans le bras standard versus 6,2% dans le bras radiothérapie hypofractionnée). Le taux de survie globale était aussi similaire dans les 2 bras (84,4% versus 84,6% respectivement). L'analyse de sous-groupes n'a pas montré de différence significative en termes d'efficacité du traitement, entre les 2 bras, en fonction de l'âge, la taille tumorale, le statut des récepteurs hormonaux ou la prise de traitement systémique. A 10 ans, il n'y avait pas de différence significative en termes de résultats esthétiques entre les 2 bras.

La principale critique pour ces essais d'hypofractionnements, était la faible proportion de patientes ayant reçu une radiothérapie locorégionale et de la paroi thoracique dans les essais anglais, et l'absence de leur inclusion dans l'essai canadien. Un essai chinois de phase III, de non infériorité, (NCT00793962), mené entre 2008 et 2016, a comparé une radiothérapie hypofractionnée (43,5 Gy en 15 fractions/ 3 semaines) adjuvante après mastectomie, avec une radiothérapie classique, chez des patientes à haut risque (p T3-T4 et/ou 4 ou plus adénopathies axillaires atteintes). Les résultats préliminaires ont montré qu'il y avait moins de toxicité cutanée de grade 3 dans le bras hypofractionné. Aucune toxicité de grade 4-5 n'a été notée dans les deux bras. Il n'y avait pas de différence en termes de fibrose pulmonaire, toxicité cutanée tardive, lymphœdème ou plexite brachiale.

### II-2- La délimitation des volumes cibles

Avec le développement de la radiothérapie conformationnelle 3D, plusieurs équipes et sociétés savantes ont proposé des recommandations de contourage des volumes cibles et des organes à risque pour l'irradiation des cancers du sein. Ces recommandations étaient inspirées des champs de radiothérapie conventionnelle 2D et se basaient principalement sur des repères osseux. Ces atlas de contourage incluaient des structures musculaires qui ne

correspondaient pas forcément à l'anatomie des vaisseaux lymphatiques; n'étaient pas adaptés aux nouvelles techniques d'irradiation (technique monoisocentrique et radiothérapie avec modulation d'intensité) et aux nouvelles positions de traitement (procubitus ou décubitus latéral).

Le groupe belge PROCAB, rejoint par l'ESTRO, ont suivi la même méthodologie que Vincent Grégoire dans l'élaboration de son atlas de contournage des aires ganglionnaires pour les tumeurs de la tête et du cou. Le principe de cet atlas est que les territoires ganglionnaires lymphatiques sont satellites des vaisseaux (veines et artères) et que toutes les aires ganglionnaires sont reliées les unes aux autres.

### II-3- Techniques d'irradiations

La radiothérapie conformationnelle en 3D est la technique standard dans le traitement du cancer du sein. Classiquement, les patientes sont positionnées en décubitus dorsal sur un plan incliné. L'irradiation se fait par plusieurs faisceaux en DSP avec des isocentres multiples (tangentiels, sus claviculaire direct, axillo-sus claviculaire, mammaire interne...) avec parfois un mixage des énergies (photon, électron) pour obtenir une couverture de dose la plus homogène possible sans dépasser les contraintes de dose au niveau des organes à risque (cœur, poumon et peau). Cette équation est souvent difficile à résoudre particulièrement au niveau du sein gauche ou en cas d'irradiation sus claviculaire ou mammaire interne associée. Des améliorations simples de cette radiothérapie conformationnelle, se basant sur les facilités offertes par les collimateurs multilames, ont été publiées ces dernières années.

#### A) La technique monoisocentrique

Parmi les inconvénients de la technique classique avec des isocentres multiples, est le risque de sous dosage au niveau de la zone de jonction « gap », ou le risque de surdosage secondaire aux recoupes entre les champs (tangentiels et sus claviculaires) et leur divergences. Une solution élégante pour pallier à cet inconvénient est l'utilisation monoisocentrique. Décrite par De Meerler en 1997, elle consiste à placer un isocentre unique à la partie inférieure de la tête claviculaire. Les mâchoires asymétriques du collimateur multilames sont utilisées pour obtenir des bords de champs non divergents, permettant une jonction parfaite entre le champ sus claviculaire (hémi champ) en haut et les champs tangentiels (quart de champ) en bas. En dehors de l'avantage de la jonction parfaite, cette technique est mieux reproductible que l'irradiation classique avec beaucoup moins d'erreurs de positionnement en inter fractions. Elle permet aussi un gain de temps non négligeable puisque le manipulateur

n'est plus obligé de rentrer à la salle de traitement à chaque champ pour replacer les champs.

#### B) L'irradiation en inspiration bloquée « modérément profonde »

La radiothérapie du sein gauche pose le problème de la dose reçue par le cœur. En effet des méta-analyses, des études rétrospectives ainsi que des études scintigraphiques ont soulevé la suspicion d'une majoration de la morbidité et de la mortalité tardive, probablement due à la toxicité de la radiothérapie au niveau du cœur. Une des solutions pour diminuer la dose au niveau du cœur, est l'irradiation en inspiration bloquée « modérément profonde ». Elle permet de réduire le volume cardiaque en dégagant le bord antérieur du cœur de la paroi thoracique, augmentant ainsi la distance entre le cœur et le volume cible et réduisant l'exposition du cœur aux faisceaux des rayons. Le blocage respiratoire se fait souvent de façon volontaire. Il peut être contrôlé par des systèmes commerciaux d'asservissement respiratoire (RPM de Varian, ABC d'Electa...), mais aussi de façon simple par un guidage audio du manipulateur qui demande à la patiente de bloquer sa respiration tout en surveillant le mouvement respiratoire par l'imagerie portale en mode acquisition continue [24]. La radiothérapie en inspiration bloquée peut se faire en cas d'irradiation ganglionnaire, à condition que le blocage respiratoire soit parfaitement reproductible, comme l'a publié Ann Van Esch en 2016.

#### C) Irradiation en décubitus ventral ou latéral

Le changement de la position de traitement en décubitus ventral ou latéral (technique de l'institut Curie) présente des avantages dosimétriques, particulièrement pour les gros seins tombants ou chez les patientes avec un thorax en entonnoir. Elle permet de détacher le sein de la paroi thoracique, réduisant ainsi l'irradiation pulmonaire et cardiaque (Figure 3). Elle permet aussi de supprimer les plis cutanés et d'éviter les surdosages et les radioépithélites au niveau des sillons sous mammaires. L'association du décubitus ventral avec l'inspiration bloquée réduit encore plus la dose au niveau du cœur avec des  $D_{\text{moy}} \text{Cœur}$  ne dépassant pas les 2 Gy.

**Conclusion :** La place de la radiothérapie dans le traitement des cancers du sein est bien codifiée. Le challenge des prochaines années sera de proposer un traitement de plus en plus personnalisé « à la carte » pour nos patientes intégrant les progrès de la biologie moléculaire et les progrès techniques.

**Résumé** La radiothérapie adjuvante est fondamentale dans le traitement du cancer du sein. L'irradiation de la paroi thoracique après mastectomie est indiquée en cas de facteurs histologiques de mauvais pronostics.

L'irradiation ganglionnaire axillaire et mammaire interne se discute au cas par cas en évaluant le rapport bénéfice –risque. La surimpression sur le lit tumoral peut être évitée chez certaines patientes de plus de 60 ans. Un schéma hypofractionné peut être utilisée chez la majorité des malades. La technique conformationnelle 3D est la technique de choix.

### **LES PRINCIPES DE LA DELINEATION DES TUMEURS ORL EN IMRT : EXEMPLE DES TUMEURS DU NASOPHARYNX, DE L'OROPHARYNX, DU LARYNX ET DE L'HYPOPHARYNX**

#### **DELINEATION OF HEAD AND NECK CANCERS IN IMRT: TUMORS OF NASOPHARYNX, OROPHARYNX, LARYNX AND HYPOPHARYNX**

##### **Atelier de radiothérapie du 4<sup>ème</sup> congrès de la STOR**

Lilia GHORBAL 1, Khalil MAHJoubi 2, Nadia BOUZID 3, Leila FARHAT 1, Chiraz NASR 3, Nouredine BOUAOUINA 2, Jamel DAOUD 1

1- Service de radiothérapie carcinologique. CHU Habib BOURGUIBA. Sfax

2- Service de radiothérapie carcinologique. CHU Farhat HACHED. Sousse

3- Service de radiothérapie carcinologique. Institut Salah AZAIEZ. Tunis

**Introduction :** La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI ou IMRT) est devenue le standard thérapeutique pour les cancers de la sphère ORL. Elle permet une meilleure protection des organes à risque, particulièrement les glandes salivaires, mais aussi une meilleure couverture des volumes cibles. Une planification du plan de traitement requiert une délimitation minutieuse des volumes cibles et des organes à risque ainsi qu'un respect des différentes contraintes de dose. Un consensus émanant des principaux centres experts internationaux dans l'irradiation des tumeurs ORL vient d'être publié et concerne l'utilisation de l'IMRT. Nous rapportons les bonnes pratiques de la délimitation des volumes cibles des cancers du nasopharynx, de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx en IMRT au vue des données de la littérature.

#### **1- Les carcinomes du nasopharynx :**

Le traitement du cancer du nasopharynx (ou cavum) réalise un véritable challenge thérapeutique. La radiothérapie est son traitement de choix : elle est exclusive pour les formes limitées au cavum, sans atteinte ganglionnaire et est associée à la chimiothérapie (CT) dans les formes

localement évoluées et/ou avec une atteinte ganglionnaire.

On définit deux volumes cibles : un volume à haut risque qui recevra la dose totale prescrite (70 Gy) et un volume à bas risque qui recevra une dose prophylactique (équivalent biologique de 50 à 54 Gy pour le volume ganglionnaire et 60 Gy pour le volume tumoral). Certains auteurs rajoutent un niveau de dose intermédiaire (équivalent biologique de 60 à 64 Gy).

En cas de CT néoadjuvante, la question de prendre le volume tumoral pré ou post CT n'est pas encore résolue. Si les contraintes aux organes à risque sont respectées, le volume pré-chimiothérapie est délimité en totalité. Dans le cas contraire, le volume pré-chimiothérapie doit avoir au moins une dose intermédiaire de 64 Gy en équivalent biologique.

#### *0-1- Le volume tumoral T :*

Le GTV T (volume tumoral macroscopique): La tumeur primitive et ses extensions sont délimitées sur les coupes du scanner dosimétrique en s'aidant de l'IRM diagnostique et en réalisant une fusion d'image. Les données de la nasofibroscopie et éventuellement du PET scanner sont aussi contributives.

Le CTV T (volume cible anatomoclinique): Deux CTV T sont définis : un CTV T1 de haut risque recevant la totalité de la dose prescrite et CTV T2 prophylactique recevant une dose intermédiaire. Le CTV T1 doit inclure la totalité du nasopharynx, à part l'extension tumorale. Ses limites anatomiques sont les suivantes : en haut : la base du crâne ; en avant : les choanes ; latéralement : l'espace parapataryngé ; en bas : la limite inférieure est sujet de controverses. Certains auteurs proposent la limite inférieure de C1. Le CTV T2 résulte d'une expansion de 5 mm autour du CTV T1. En haut, la limite dépend de l'extension tumorale : pour les T1 et T2, il faut inclure la moitié inférieure du sinus sphénoïde ; pour les T3 et T4, tout le sinus sphénoïde est inclus. L'inclusion du vomer, qui est la limite supérieure du cavum, est recommandée. Le sinus caverneux homolatéral, en l'absence d'envahissement, n'est inclus qu'en cas de tumeur T3 ou T4. En avant, il faut inclure 5 mm de la cavité nasale postérieure, 5 mm de la paroi postérieure du sinus maxillaire. Latéralement, l'espace parapataryngé est inclus. Le muscle ptérygoïde sera inclus moyennant une expansion de 5 mm autour du GTV T. En arrière, le tiers antérieur du clivus est délimité s'il n'est pas envahi. En cas d'envahissement, tout le clivus est inclus dans le volume.

La plupart des auteurs s'accordent sur l'absence d'intérêt de supprimer les cavités d'air lors de la délimitation du volume cible.

### 1-2 - Le volume ganglionnaire :

Le GTV ganglionnaire (GTV N) : Sont considérés pathologiques : les ganglions rétropharyngés de plus de 5 mm de petit axe et les autres ganglions cervicaux de petit axe supérieur à 10 mm ; un groupement de ganglions supérieur ou égal à 3 contigus et confluent de petit axe de 8 à 10 mm ; les ganglions en rupture capsulaire quelque soit leur taille ; les ganglions qui captent le FDG au PET – FDG quelque soit leur taille.

Le CTV ganglionnaire (CTV N) : comprend le CTV N1 et CTV N2. Le CTV N1 à haut risque qui aura la totalité de la dose prescrite = GTV N avec une marge de 5 mm en l'absence de rupture capsulaire. Si le ganglion est de petite taille et sans rupture capsulaire, la marge peut être réduite à 3 mm. En cas de rupture capsulaire, la marge est de 10 mm. Le CTV N2 qui recevra une dose prophylactique : CTV N2= CTV N1+ 5 mm.

Les contours du CTV N1 et du CTV N2 doivent être réduits aux bords du muscle sterno-cleido-mastoidien en l'absence d'envahissement musculaire. Même en l'absence d'atteinte ganglionnaire, les aires ganglionnaires rétropharyngées, cervicales bilatérales II, III et Va doivent faire partie du CTV N prophylactique. L'inclusion des secteurs Ib n'est pas recommandée en l'absence d'atteinte de la glande sous mandibulaire homolatérale ou d'atteinte des structures de drainage électif (cavité buccale, moitié antérieure de la fosse nasale). Certains auteurs recommandent de prendre l'aire Ib en cas d'atteinte de l'aire ganglionnaire cervicale II avec rupture capsulaire ou en cas d'atteinte ganglionnaire de l'aire II avec une taille supérieure à 2 cm. L'inclusion des aires IV et Vb n'est plus systématique en l'absence d'atteinte ganglionnaire homolatérale. Certains auteurs préconisent une dose prophylactique de 50 Gy et incluent ces aires en cas d'atteinte au niveau du secteur II.

### 2- Les carcinomes de l'oropharynx:

L'oropharynx comprend cinq localisations anatomiques : les vallécules, la base de langue, la région amygdalienne, le voile du palais dont la face postérieure haute fait partie du rhinopharynx et la paroi pharyngée postérieure. La technique de référence est l'IMRT. Il est recommandé en fractionnement classique de délivrer trois niveaux de dose 50 Gy, 60 Gy et 70 Gy ou, avec un *boost* intégré simultané (SIB), de délivrer trois niveaux de dose, 56 Gy (1,6 Gy par fraction), 63 Gy (1,8 Gy par fraction) et 70 Gy (2 Gy par fraction). En situation postopératoire, la RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard délivre des doses suivantes : en cas de résection incomplète de la tumeur primitive : 66 Gy ; dans les aires ganglionnaires prophylactiques : 50 Gy ; dans les aires

ganglionnaires atteintes avec rupture capsulaire : 66 Gy et en cas de résidu macroscopique: 70 Gy.

### 2-1- Radiothérapie exclusive des tumeurs de l'oropharynx :

#### 1-0-1- Le volume tumoral :

Le GTV T : est défini d'après les données du bilan pré-thérapeutique. En cas de fonte tumorale après CT d'induction, le GTV à délimiter correspond au GTV avant la CT, incluant les structures ou régions atteintes initialement.

Le CTV T : Le CTV T1 (de haut risque) consiste à ajouter une marge de 3 à 10 mm en fonction de la sous-localisation, de l'extension et des barrières anatomiques. Les dernières recommandations proposent une marge de 5 mm quelque soient la sous-localisation tumorale ou le stade tumoral. L'extension péri-tumorale correspond à une marge autour de la tumeur primitive. Elle est d'environ de 0 à 10 mm supplémentaires par rapport au CTV T1. Cependant, dans les organes sans réelle barrière (langue, muscles, espaces graisseux, forams, etc.), une marge au-delà du CTV T1 de 20 à 30 mm peut être ajoutée. Le CTV T2 (de bas risque) est défini en fonction des localisations tumorales. Le CTV T1 doit être toujours inclus dans le CTV T2.

#### 2-1-2-Le volume ganglionnaire:

Le GTV N : correspond aux ganglions pathologiques à l'imagerie diagnostique. En cas de CT néoadjuvant, l'aire ganglionnaire est prise en considération.

Le CTV N : Le CTV N1 (à haut risque) consiste à ajouter une marge de 5 à 10 mm autour de l'adénopathie envahie. En cas d'adénopathie de plus de 3 cm et/ou de suspicion de rupture capsulaire, la totalité de l'aire ganglionnaire est à délimiter avec la totalité du muscle au contact de l'adénopathie. Le CTV N2 (à bas risque) est défini par Grégoire et al en fonction de la localisation de(s) (l') adénopathie(s) envahie(s).

L'extension périganglionnaire : il s'agit du niveau ganglionnaire infraclinique à proximité de l'adénopathie. Ce CTV N intermédiaire comporte le niveau ganglionnaire de l'adénopathie atteinte en ajoutant le sous-niveau contigu ou le niveau contigu sur 10 à 30 mm. Il recevra le niveau de dose intermédiaire.

### 2-2-Radiothérapie postopératoire des tumeurs de l'oropharynx :

Le CTV postopératoire se décompose en CTV T et CTV N, qui eux-mêmes se subdivisent en volume à haut risque (le lit opératoire) et de bas risque :

-le CTV T postopératoire de haut risque correspond au lit opératoire avec une marge de 10 mm en cas de berges atteintes ou limites (< 5 mm).

-le CTV N de haut risque consiste à délimiter l'aire ganglionnaire où se trouvait l'adénopathie pathologique. Si le muscle en regard de l'adénopathie est envahi ou proche, il faut l'inclure sur toute la hauteur correspondant au niveau ganglionnaire atteint.

-le CTV T et CTV N à bas risque correspondent à l'atteinte microscopique péritumorale basée sur les volumes en place.

### 3- Le cancer du larynx :

La radiothérapie pour les cancers du larynx est une radiothérapie exclusive pour les tumeurs T1 et T2. Un protocole de conservation d'organe associant une radiothérapie et CT concomitante avec ou sans CT néoadjuvante peut être proposée aux patients avec une tumeur T3. Une radiothérapie post opératoire, avec ou sans CT, est indiquée après laryngectomie totale en cas de facteurs de mauvais pronostic.

#### 3-1- Radiothérapie exclusive des tumeurs du larynx :

La RCMI des tumeurs en place se fait en général en technique SIB avec deux niveaux de dose. Un volume cible dit haut risque ou macroscopique reçoit une dose de 70 Gy (2 Gy/ séance ; 35 fractions) et un volume prophylactique recevant entre 56 et 57,75 Gy (1.6 Gy à 1.65 Gy/séance ;35 fractions). Pour les T1 glottiques, pour lesquels la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions est suffisante, un seul niveau de dose est proposé (66 à 70 Gy ; 2Gy/séance).

##### 3-1-1- Le volume tumoral :

Le GTV: est déterminé par les données cliniques et para cliniques en tenant compte des données de l'endoscopie. Après une chimiothérapie d'induction, le GTV est reconstitué avec les structures envahies initialement.

##### Le CTV :

a-Le CTV T de haut risque : est le GTV T avec une marge de 5 mm en excluant la cavité d'air. Pour les T1 glottiques, le volume sera élargi en haut vers la partie supra-glottique de la corde vocale atteinte et en bas vers l'espace sous glottique.

b-Le CTV T prophylactique : est le GTV T avec une marge de 10 à 15 mm adaptée aux barrières anatomiques et en excluant la cavité d'air. Les principales barrières anatomiques pour le larynx sont le cartilage cricoïde, le cartilage thyroïde, le ligament hyo-épiglottique, le ligament et la membrane thyro-hyoïdiens. Le CTV T ne s'étend pas au-delà de ces structures sauf si elles sont envahies (tumeur T3 et T4). Les structures musculaires adjacentes, la glande thyroïde, l'espace pré-vertébral et les corps vertébraux sont inclus dans le CTV T prophylactique pour les volumineuses tumeurs T4b en cas d'envahissement.

#### 3-1-2- Le volume ganglionnaire :

a-Le CTV N de haut risque : consiste à ajouter une marge de 5 à 10 mm au ganglion envahi. En cas de ganglion de plus de 3cm, de suspicion de rupture capsulaire et/ou d'envahissement musculaire, cette marge est élargie à toute l'aire ganglionnaire et au muscle envahi.

b-Le CTV N prophylactique : En cas de tumeur T1 glottique, il n'y a pas de CTV N prophylactique. Pour les autres tumeurs sans atteinte ganglionnaire (N0), le CTV N prophylactique inclura les aires II-III-IVa et VI. En cas d'atteinte ganglionnaire, le CTV N prophylactique comprendra les aires ganglionnaires définies par Grégoire et al.

#### 2-2 La radiothérapie post opératoire des cancers du larynx :

Les CTV T et N post opératoire seront adaptés au cas par cas, selon l'extension tumorale et ganglionnaire, basés sur les données préopératoires (examen clinique, endoscopie et imagerie) et les comptes rendu opératoire et anatomopathologique définitifs. La RCMI en situation post opératoire se fait soit en mode séquentiel soit en SIB. Les doses sur le lit opératoire, en étalement et fractionnement classique, sont les suivantes : en cas de marges saines: 50 à 54 Gy ; en cas de résection incomplète de la tumeur primitive (R1) : 66 Gy ; en cas de résidu macroscopique (R2) : 70 Gy. Les doses sur les aires ganglionnaires en situation post opératoire sont : dans les aires ganglionnaires opérées sans rupture capsulaire : 50 à 54 Gy ; dans les aires ganglionnaires atteintes avec rupture capsulaire : 66 Gy ; en cas d'adénopathies résiduelles en place : 70 Gy. La présence de facteurs histologiques de mauvais pronostic, à savoir, une résection incomplète (R1 ou R2), des embolies vasculaires ou lymphatiques, une rupture capsulaire ou un envahissement ganglionnaire massif indiquent une CT concomitante.

#### 4- Le cancer de l'hypopharynx :

La radiothérapie des cancers de l'hypopharynx est exclusive pour les tumeurs T1 et T2. . Un protocole de conservation d'organe associant une radiothérapie et CT concomitante avec ou sans CT néoadjuvante peut être proposé aux patients avec des tumeurs T3 et T4 et/ ou avec une atteinte ganglionnaire. Une radiothérapie post-opératoire avec une CT concomitante est indiquée en fonction des résultats anatomopathologiques.

#### 4-1- Radiothérapie exclusive des cancers de l'hypopharynx :

La RCMI sur les tumeurs en place se fait en général en technique SIB avec deux niveaux de dose. Un CTV de haut risque reçoit une dose de 70 Gy (2 Gy/séance ; 35

fractions) et un volume prophylactique recevant 56 à 59.5 Gy (1.6 Gy à 1.7 Gy/séance ; 35 fractions).

#### 4-1-1- Le volume tumoral :

Le GTV T : est déterminé sur le scanner dosimétrique en s'aidant des données de la panendoscopie. Les extensions sous muqueuses, difficiles à repérer sur le scanner, doivent être prises en considération. Le PET scanner peut aider à la détermination du volume.

#### Le CTV T :

a-Le CTV T de haut risque : C'est le GTV T avec une marge de 5 mm dans toutes les directions, en excluant la cavité d'air.

b-Le CTV T prophylactique : C'est le GTV T avec une marge de 10 à 15 mm, en excluant la cavité d'air. Contrairement au larynx, l'hypopharynx n'a pas de barrière nette à l'extension des cancers. Compte tenu du risque d'envahissement sous muqueux, des marges de 15 mm dans la direction crânio-caudale sont préférées particulièrement pour les tumeurs T3 et T4. Le CTV T prophylactique peut inclure une partie de l'œsophage cervical.

#### 4-1-2- Le volume ganglionnaire ;

a-Le CTV N de haut risque : est identique à celui du larynx en post-opératoire (chapitre 3-1).

b- Le CTV N prophylactique : Les cancers de l'hypopharynx sont très lymphophiles. Les territoires ganglionnaires à inclure ont été définis par Grégoire et al en fonction de la localisation tumorale et le statut ganglionnaire.

### 4-2 La radiothérapie post opératoire des cancers de l'hypopharynx

Les indications et les doses d'irradiation rejoignent celles du larynx en situation post-opératoire (chapitre 3-2).

**Conclusion** : Les recommandations de la délimitation des volumes cibles ont évolué avec les techniques d'irradiation. Les variations interindividuelles ont été rapportées. Une homogénéisation des pratiques de délimitation au sein de la même équipe est nécessaire afin de standardiser la conduite thérapeutique.

## CONTROVERSES DU TRAITEMENT NON CHIRURGICAL DES CANCERS LOCALISES DE LA PROSTATE

### CONTROVERSIES OF NON-SURGICAL TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER

#### Session prostate : 4<sup>ème</sup> congrès de la STOR

Wafa Mnejja<sup>1</sup>, Najla Fourati<sup>1</sup>, Laila Farhat<sup>1</sup>, Mouna Kallel<sup>1</sup>, Wicem Siala<sup>1</sup>, Yazid Belkacimie<sup>2</sup>, Jamel Daoud<sup>1</sup>

1- Département de radiothérapie du CHU Habib Bourguiba - Sfax

2- Département de radiothérapie de Créteil – Paris

**Introduction** : La radiothérapie est l'une des principales options thérapeutiques du cancer de la prostate localisée quel que soit son groupe pronostique. Le cancer de la prostate représente historiquement la première localisation qui a fait l'objet de principaux progrès technologiques passant successivement de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelles (RT3D) à la modulation d'intensité (RCMI) et plus récemment le guidage par l'image (IGRT). Ces techniques innovantes, ont permis un ciblage précis du volume à irradier épargnant le tissu sain avoisinant. Ce qui a rendu possible l'augmentation progressive de la dose délivrée au niveau de la prostate sans majoration des effets secondaires aigus et tardifs. Avec cette radiothérapie de haute précision, une autre piste a été également testée afin d'augmenter l'équivalent de dose biologique efficace et ceci à travers l'utilisation des schémas hypo fractionnés modérés (2,5 à 4 Gy par fraction) ou extrêmes (6 à 10 Gy par fraction). Les combinaisons associant une suppression androgénique à l'irradiation sont devenues dans de nombreuses situations cliniques, un standard thérapeutique notamment pour les groupes pronostique intermédiaire et défavorable. On se propose dans cette revue de la littérature de discuter les modalités d'irradiation (dose, volume et fractionnement) et d'association avec l'hormonothérapie en fonction des groupes pronostiques.

#### 1. Modalités de radiothérapie :

##### 1.1 La radiothérapie pelvienne est-elle encore justifiée ?

L'intérêt de l'irradiation pelvienne prophylactique des cancers de la prostate est une question ancienne. Il était habituel de proposer une irradiation du pelvis dès que le risque d'extension lymphatique dépassait les 15% selon les tables de Partin ou la formule de Roach. Cette attitude était justifiée par le fait que la plupart des essais randomisés validant le concept du traitement conjugué par radio-hormonothérapie incluait une irradiation ganglionnaire prophylactique. Plusieurs études rétrospectives qui ont

tenté d'évaluer l'effet curatif de l'irradiation pelvienne ont montré des résultats discordants sans bénéfice clair de cette irradiation.

Par ailleurs, trois études randomisées ont été publiées dans ce sens. Le premier essai est celui du **RTOG 77-06** [1] qui a inclus 445 patients à faible risque d'atteinte ganglionnaire. Avec un suivi de 12 ans, aucune différence n'a été observée sur tous les critères de jugements de l'essai. L'étude du **RTOG 94-13** [2], a intéressée 1323 patients atteints d'un cancer de la prostate avec un risque d'atteinte ganglionnaire supérieur ou égale à 15%. Cette étude posait à la fois deux questions : une hormonothérapie de 4 mois en néo- adjuvant ou en adjuvant et une radiothérapie pelvienne par rapport à prostatique seule. Les résultats de cet essai n'avaient pas montré de bénéfice à l'irradiation ganglionnaire pour l'ensemble des malades en termes de survie sans rechute biochimique (SSRb). Cependant, les meilleurs taux ont été observés pour ceux ayant reçu une hormonothérapie néoadjuvante avec une radiothérapie pelvienne. La comparaison à quatre bras n'était pas prévue sur le plan statistique. Ce qui rend difficile l'interprétation de cette étude qui n'a pas la puissance nécessaire pour une comparaison fiable à quatre bras. La troisième étude française, **GETUG 01** [3], avait randomisé 444 patients entre deux bras : radiothérapie d'un « petit pelvis » et prostate seule. Le risque d'atteinte ganglionnaire était inférieur à 15% dans 54% des cas. La première publication en 2007 n'avait pas montré de différence significative entre les deux bras et ceci quel que soit le risque d'atteinte ganglionnaire. L'actualisation des résultats à 10 ans avait objectivé une amélioration significative de la survie sans événement avec la radiothérapie pelvienne pour les patients à faible risque (<15%) n'ayant pas reçu d'hormonothérapie néoadjuvante ( $p=0,0005$ ). Cette amélioration disparaît avec l'adjonction d'une hormonothérapie néoadjuvante de 4 à 8 mois. Cependant, pour le sous-groupe de patients à haut risque, pas de bénéfice retrouvé avec la radiothérapie pelvienne. Ces trois études randomisées ont échoué à démontrer l'intérêt de réaliser une irradiation du pelvis pour les cancers de la prostate. Mais reste à savoir si cet échec est le reflet d'une inefficacité de la radiothérapie pelvienne ou celui d'une erreur de conception des études, de sélection des patients ou de techniques d'irradiation ?

### 1.2 Dose optimale de radiothérapie ?

La relation entre la dose et le contrôle biochimique a été largement démontrée par plusieurs essais randomisés avec une amélioration de 15 à 20% pour une augmentation de dose de l'ordre de 10Gy. Dans la méta analyse de Viani sur données publiées des six essais randomisés (2506

patients), le taux de rechute biochimique à 5 ans était de 24,8% avec les hautes doses (74 à 80 Gy) contre 34,6% avec les doses conventionnelles (64 à 70 Gy). Cette amélioration du contrôle biochimique a été observée quel que soit le groupe pronostique. Aucun bénéfice sur la survie globale n'a été retrouvé. Cependant, une tendance non significative à l'amélioration du taux de survie spécifique a été mise évidence (4,9% versus 6,1%, odds ratio : 0,81). Plus récemment, la méta-analyse de Hou et al, a confirmé ces résultats avec un recul plus important de 10 ans. Cependant, les taux de toxicités tardives génito-urinaires et gastro-intestinales de grade supérieur ou égal à 2 étaient significativement plus importants avec l'escalade de dose. Dans ces différentes études d'escalade de dose, la dose maximale était de 80 Gy dans l'essai français **GETUG 06**. Ces doses étaient délivrées au niveau de la prostate en totalité. *Faut-il augmenter d'avantage les doses de radiothérapie au-delà de 80 Gy ?*

Plusieurs techniques ont été utilisées pour augmenter la dose délivrée au niveau de la prostate. Le complément par curiethérapie, après un premier plan en radiothérapie externe a permis d'avoir des équivalents de doses élevés dépassant largement les 100 Gy. Des résultats encourageants qui ont été retrouvés en termes de survie sans récurrence (biochimique et/ou clinique) avec cette technique. Récemment, un nouveau concept a été développé : le boost focal au-delà de 80Gy au niveau d'un volume cible biologique identifié au niveau de la prostate par tomographie par émission de positon ou imagerie par résonance magnétique de diffusion. La médiane de SSRb à 5 ans était de 85% [4].

### 1.3 Radiothérapie hypo fractionnée est-elle une réalité pour le cancer de la prostate ?

L'idée de radiothérapie hypo fractionnée dans le cancer prostatique s'est développée sur la base des données radio biologiques qui estime que le rapport alpha/bêta de ce cancer est très bas (1,2 à 1,5Gy) inférieur à celui des tissus responsables de complications tardives. Sur ces données, une meilleure efficacité anti tumorale par rapport aux schémas classiques a été suggérée et depuis 2003 deux types d'hypo fractionnements ont été proposés. Pour l'hypo fractionnement « modéré », les premiers essais de non infériorité avaient rapporté des résultats en terme de contrôle tumoral identique suggérant une efficacité équivalente à celles des protocoles conventionnels avec une toxicité urinaire et digestive similaire. Dans ce cadre, le schéma anglais de 60 Gy par séance de 3 Gy avec un étalement de 4 semaines est devenu pour certains le « *nouveau standard* » offrant un avantage pratique de réduire le nombre de séances de traitement

pour les malades. Cependant, les essais plus récents de « supériorité » n'ont pas pu confirmer cet avantage recherché de l'hypofonctionnement même à dose équivalente théorique élevée de 84,4Gy ou 90,4Gy avec une majoration de la toxicité. Tous les essais randomisés (soit 8000 patients) qui comparent une radiothérapie conventionnelle à différents schémas de radiothérapie modérément hypo fractionnée ont été revu récemment dans la méta analyse de Arcangeli [5]. La différence était non significative en termes de SSRb à 5 ans, de toxicité tardive urinaire et digestive de grade  $\geq$  à 2.

Pour l'hypo fractionnement extrême, nous manquons encore d'essais randomisés. Les données cliniques actuellement disponibles suggèrent que les schémas utilisés donnaient des résultats encourageants. En attendant les résultats des essais randomisés, il paraît judicieux de ne proposer ces protocoles que dans le cadre d'étude contrôlée. Par contre, il est possible d'accepter des schémas modérément hypo fractionnés dans des volumes réduits, en utilisant des techniques de haute précision et en excluant les patients avec des troubles mictionnels.

## 2. Modalité d'association de radiothérapie et hormonothérapie

### 2.1 Groupe intermédiaire :

Plusieurs essais randomisés ont montré l'intérêt du traitement combiné par radio-hormonothérapie courte (quatre à six mois) par rapport à la radiothérapie seule. Une amélioration significative de la survie globale avec réduction de la mortalité spécifique a été retrouvée dans les essais du **RTOG 94-08** et de Boston. Le bénéfice était en termes de contrôle biochimique et de survie sans récurrence clinique pour l'essai **EORTC 22991**. La dose de radiothérapie dans ces essais était de 66,6Gy (RTOG 94-08), 70Gy (Boston) et trois niveaux de doses 70, 74, 78Gy pour l'EORTC 22991. Par ailleurs, les essais de radiothérapie exclusive ont montré l'intérêt d'augmenter les doses au niveau de la prostate. *Cette escalade de dose peut-elle remplacer l'hormonothérapie pour le groupe intermédiaire ?*

Les résultats préliminaires de l'essai **Getug 14** qui compare une irradiation de 80 Gy à la même radiothérapie associée à une hormonothérapie de quatre mois, était en faveur du traitement combiné en termes de survie sans rechute biochimique et clinique à 5 ans (76% vs 84%,  $p = 0,02$ ) mais sans impact sur la survie globale. Dans l'étude canadienne de Nabid, la comparaison à 3 bras (70Gy et hormonothérapie, 76 Gy et hormonothérapie et 76Gy exclusive) montre que les meilleurs résultats en terme de SSRb ont été retrouvés avec le bras escalade de dose et

hormonothérapie (93,1%, 97,6% et 86,3%).

Au vu de ces résultats, il semble que les patients du groupe intermédiaire tirent bénéfice de l'association radiothérapie avec escalade de dose et hormonothérapie courte et que l'augmentation de dose ne compense pas le gain apporté par l'hormonothérapie.

*Est-ce que tous les patients du groupe intermédiaire bénéficient d'une hormonothérapie associée à la radiothérapie ?*

Le groupe intermédiaire est très hétérogène, deux populations de pronostics différents ont été individualisées : Intermédiaire « favorable ou faible » avec un seul facteur de risque intermédiaire (un score de Gleason 6 ou 7 (3+4) et moins de 50% des biopsies positives) et Intermédiaire « défavorable ou fort » pour les autres cas. Si pour le groupe intermédiaire fort, dont le pronostic se rapproche des formes à haut risque, l'intérêt de l'hormonothérapie associée à la radiothérapie a été bien établi, il reste discutable pour le groupe intermédiaire faible où certains auteurs proposent une radiothérapie exclusive.

### 1.2 Groupe défavorable :

L'escalade de dose et l'association radiothérapie hormonothérapie de longue durée ont tous les deux prouvées leur intérêt dans le traitement du cancer localisé de la prostate de haut risque. Cependant, les études avec escalade de dose étaient faites avec une durée non optimale d'hormonothérapie et à l'inverse, celles qui ont montré l'avantage de l'hormonothérapie longue étaient faites avec des doses conventionnelles de radiothérapie. La question qui serait ainsi posée : *Est-ce que l'association de ces deux modalités permettrait d'améliorer d'avantage les résultats carcinologiques ?*

En dehors de l'essai randomisé du **Getug 18** qui compare une radiothérapie à la dose de 70 Gy par rapport 80 Gy en association avec une hormonothérapie de longue durée (jusqu'à 3 ans) et dont les résultats carcinologiques ne sont pas encore disponibles, aucun essai randomisé n'a posé la question de l'intérêt de l'escalade de dose en association avec une hormonothérapie de durée suffisante.

Si le bénéfice de l'hormonothérapie est maintenant bien démontré, ses effets secondaires peuvent modifier d'une part la qualité de vie des patients par l'altération de la fonction sexuelle et d'autre part la survie avec risque de survenue d'évènement cardiovasculaire. D'où l'idée de tester si on pourrait réduire la durée d'hormonothérapie pour les hauts risques tout en gardant le même résultat carcinologique. Une large étude randomisée québécoise a comparé 36 mois d'hormonothérapie à 18 mois. La

survie globale à 10 ans, était identique entre les deux bras. Cependant une amélioration de la qualité de vie a été retrouvée pour les patients recevant 18 mois d'hormonothérapie ( $p < 0,001$ ). Plusieurs critiques ont été avancées à cet essai sur le plan méthodologique, et nous attendons la publication finale pour pouvoir conclure.

**Conclusion :** Le traitement non chirurgical des cancers de la prostate n'a cessé d'évoluer ces dernières années à la recherche de la meilleure séquence thérapeutique permettant de garantir des résultats carcinologiques satisfaisant avec le minimum de complications. Si les modalités de radiothérapie pour les faibles risques sont aujourd'hui bien codifiées, plusieurs interrogations restent en suspens pour les groupes intermédiaires et hauts risques. Le traitement combiné associant une hormonothérapie et une radiothérapie a prouvé son intérêt pour ces deux groupes. Mais cette hormonothérapie a également des effets secondaires important à identifier, prévenir et traiter. Il faut savoir limiter sa prescription aux indications validées et adapter sa durée selon le terrain et le pronostic de la maladie. Par ailleurs, les techniques innovantes de radiothérapie ont permis d'augmenter les doses au niveau de la prostate et d'inclure les aires ganglionnaires pelviens sans majoration de la toxicité. Cependant, des questions concernant l'intérêt d'augmenter la dose au-delà de 80Gy, d'étendre l'irradiation au pelvis ainsi que l'utilisation de schémas d'hypofractionnements, restent encore non résolus et sujets de controverse.

### I. Bibliographie

1. **Asbell SO, Martz KL, Shin KH, Sause WT, Perez CA, et al.** Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG 77-06, a phase III study for T1bN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):769-82.
2. **Lawton CA, DeSilvio M, Roach III M, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al.** An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55.
3. **Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al.** Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366-73.
4. **Feutren T, Herrera FG.** Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review. *Prostate Int* 2018;6:75-87.
5. **Arcangeli G, Arcangeli S, Pinzi V, Benassi M, Benassi M, Strigari L.** *Cancer Treat Rev* 2018;70:22-9.

### ORGANES A RISQUE EN RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE DES TUMEURS DE LA TETE ET COU

### ORGANS AT RISK IN INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY THE HEAD AND NECK CANCER

**Session des jeunes oncologues radiothérapeutes et radiophysiciens :**

#### 4ème congrès de la STOR

Nejla Fourati <sup>1</sup>, Zied Fessi <sup>1</sup>, Asma Ghorbel <sup>2</sup>, Rim Abidi <sup>2</sup>, Khadija Ben Zid <sup>3</sup>, Ghaiet el Fida Noubigh <sup>3</sup>, Said Solti \*, Nadia Bouzid \*, Chiraz Nasr <sup>2</sup>, Lotfi Kochbati <sup>3</sup>, Nouredine Bouaouina \*, Jamel Daoud <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de radiothérapie carcinologique CHU Habib Bourguiba Sfax ;

<sup>2</sup> Service de radiothérapie carcinologique Institut Salah Azaiez,

<sup>3</sup> Service de radiothérapie oncologie Abderrahman Mami Ariana,

\*Service de radiothérapie carcinologique CHU Farhat Hached Sousse

**Introduction :** L'irradiation de la région de la tête et du cou peut engendrer de multiples effets secondaires en raison de la proximité de plusieurs organes à risque (OAR).

L'avènement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) a permis de délivrer des doses importantes aux volumes cibles tout en épargnant les organes avoisinants permettant de préserver une bonne qualité de vie. Nous proposons à travers ce travail une synthèse des données de la littérature pour la délimitation et les contraintes de dose des OAR de la tête et cou ainsi que la conduite à tenir devant les toxicités aiguës afin d'harmoniser les pratiques des différents centres de radiothérapie (RT) en Tunisie.

#### **Challenges de contourage et contraintes de dose (tableau 1) :**

Un plan de traitement réussi en RCMI doit répondre à un double objectif : assurer une bonne couverture du volume cible à traiter tout en limitant la dose au niveau des OAR adjacents. Ainsi, l'attention portée au contourage et aux doses reçues au niveau des OAR est aussi importante que celle portée aux volumes cibles. Pour les irradiations des cancers de la tête et cou, il faut distinguer les organes critiques ou d'évitement où le dépassement de dose fait courir le risque de morbidité sévère ou même de mortalité (exemple : moelle épinière, tronc cérébral, nerfs optiques...) des autres OAR dont le dysfonctionnement est à l'origine d'une morbidité modérée ou transitoire. La délimitation

des différents organes doit être réalisée sur les coupes axiales du scanner de simulation dont l'épaisseur doit être adaptée à l'objectif attendu, permettant de respecter les contraintes de doses au niveau de ces volumes. Cette délimitation n'est pas consensuelle et est souvent tributaire de variabilité inter et intra observateurs [1,2]. Le choix des contraintes de doses à appliquer dépend de plusieurs facteurs : le contexte d'irradiation (dose de prescription, dose par fraction, but de la RT : palliatif ou curatif...), les données disponibles dans la littérature sur les corrélations entre les doses reçues et les toxicités développées, la technique d'irradiation (2D, 3D ou RCMI) et le terrain (adulte ou enfant, présence de comorbidité...). Selon le rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), les contraintes de dose sont fonction de l'architecture de l'organe : pour les organes en série, la dose de tolérance est représentée par la dose maximale délivrée soit à quelques cm<sup>3</sup> soit à 2 % du volume de l'OAR. La dose de tolérance est formulée de la façon suivante :  $D_2$  de x Gy c'est-à-dire la dose reçue par 2 % du volume de l'organe doit être inférieure ou égale à x Gy. Par abus de langage, on parle de  $D_{max}$ . Pour les organes en parallèles, la dose de tolérance dépend de la distribution de la dose au sein de l'organe. Elle s'exprime de la façon suivante :  $V_x Gy \leq y \%$  c'est-à-dire la dose de x Gy ne doit pas être délivrée dans plus de y % du volume de l'OAR. Par ailleurs, la dose moyenne (qui est la moyenne des doses ponctuelles calculées dans chaque élément du volume de l'OAR) est un mode d'expression possible pour la dose de tolérance. Les modèles de prédiction de risque de complication : NTCP (Normal Tissue Complication Probability) [3,4] représentent les références les plus validées en matière de contraintes de dose. Cependant, ces travaux représentent trois limites majeures : d'une part ils n'ont inclus que des études de RT conformationnelle sans modulation d'intensité, d'autre part il y a plusieurs organes qui n'ont pas été étudiés dans le cadre de ces modèles et enfin les contraintes de dose proposées ne sont applicables que pour les irradiations de l'adulte. Pour l'enfant, les contraintes sont moins bien étudiées et restent sujet de controverse [5]. Il faut en fin noter que les toxicités à long termes de la RCMI sont encore mal étudiées surtout celles se rapportant aux effets de faibles doses essentiellement les cancers radio-induits.

### **Toxicités aiguës en irradiations ORL : Optimiser la prise en charge**

#### **1. La prise en charge de la radiodermite [6] :**

Il n'existe pas actuellement de consensus concernant la prise en charge de la radiodermite qui demeure controversée, faisant davantage appel à des habitudes

d'équipes qu'à des règles clairement validées. Cette prise en charge comporte 2 volets : préventif et curatif. La prévention consiste à motiver les patients à prendre soin de leur peau, d'éviter l'excès d'humidité, les frottements, les traumatismes, l'utilisation de topiques irritant et l'exposition solaire sur la zone traitée. Il faut proscrire toute automédication qui pourrait s'avérer au mieux inefficace, au pire délétère. Le dépistage et la prise en charge d'autres facteurs favorisants est une étape importante : diabète, tabagisme et dénutrition... Le traitement curatif de la radiodermite fait appel à une variété de traitement dont le choix est fonction du grade de la radiodermite (tableau 2).

#### **2. La prise en charge de la mucite [7,8] :**

La prise en charge de la mucite comporte trois volets : un traitement préventif, curatif et des complications. Le traitement préventif doit commencer par une préparation pré-thérapeutique du patient : bilan nutritionnel avec correction de tares, aide au sevrage alcoolo-tabagique et remise en état dentaire. Une hygiène bucco-dentaire rigoureuse pendant le traitement reposant sur la prescription de bains de bouches au bicarbonate 14/1000 représente une étape importante pour éviter cette toxicité. Le choix du traitement curatif dépend de l'état clinique, des moyens disponibles, des besoins du patient et des recommandations pratiques (tableau 3).

Le traitement des complications de la radiomucite demeure une étape importante. Pour la candidose oropharyngée, selon les dernières recommandations nationales et internationales, il faut privilégier les antifongiques à action locale ayant le moins possible d'interactions médicamenteuses et de résistance et ayant un spectre étendu si possible à tous les Candida. La dénutrition représente un problème fréquemment rencontré lors d'une irradiation des cancers ORL. La prise en charge de cette complication nécessite des soins de support associant antalgiques et support nutritionnel adapté.

**Tableau 1** : Recommandation pour le contourage et les contraintes de dose en radiothérapie de la tête et cou

t	Fenêtre contourage	Contourage	Contrainte de dose
<b>Moelle épinière</b> Organe en série	W+200UH / C+70UH	Non consensuel : moelle visible ou canal médullaire. Délimitée du foramen magnum en regard de l'odontoïde de l'axis jusqu'à 6mm au-dessous du PTV. <b>PRV</b> : marge de 5 mm autour de la moelle est recommandée.	<b>Adulte</b> : Dmax ≤ 45 Gy ; (myélite ≥ G2 : Dmax = 50Gy : 0,2%, Dmax = 60 Gy : 6% et Dmax = 69 Gy : 60%) <b>Enfant</b> : Dmax ≤ 45 Gy
<b>Tronc cérébral</b> Organe série ou en parallèle***	W80–100HU / C35-50HU ; IRM en séquence T1	Contouré de la partie inférieure des ventricules latéraux jusqu'au niveau de la pointe de l'odontoïde (une coupe de chevauchement entre la structure moelle et tronc cérébral est recommandée). <b>PRV</b> : marge de 1 mm autour du tronc est recommandée.	<b>Adulte</b> : D100 < 54 Gy ; D1-10cc ≤ 59 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 54 Gy
<b>Hypophyse</b> Organe en parallèle	W1800UH / C800UH ; IRM en séquence T1	Aucun atlas n'est disponible pour définir les limites de contourage de l'hypophyse mais en pratique, on contoure la selle turcique.	<b>Adulte</b> : Dmax ≤ 50-60 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 18 Gy
<b>Hippocampe</b> Organe série ou en parallèle***	IRM en séquence T1	La délinéation commence par la corne temporale et se poursuit le long du thalamus jusqu'en antéromédian de l'atrium du ventricule latéral.	<b>Adulte</b> : Dmax ≤ 6 Gy ; V3 ≤ 20%
<b>Lobes temporaux</b> Organes en parallèle*	W80–100HU / C35–50HU ; IRM en séquence T1	Le contourage commence au niveau de la limite supérieure de la fissure sylvienne jusqu'à la base du crâne. La limite postérieure est la partie pétreuse du lobe temporal, et la tente du cervelet.	<b>Adulte</b> : Dmax ≤ 60 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 55-60 Gy
<b>Globes oculaires</b> Organes en parallèle	W350HU / C35HU	Le contourage du globe oculaire est facile à effectuer, il suffit d'inclure la rétine en sa totalité.	<b>Adulte</b> : Dmoy < 35 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 40 Gy
<b>Nerfs optiques</b> Organes en série	W350HU / C35HU ; W1800HU / C800HU ;	Les nerfs optiques sont des structures fines de 2-5 mm dont la délinéation doit se faire en continuité avec le chiasma et l'œil afin d'éviter le phénomène de dose dumping. <b>PRV</b> : marge de 1 mm autour du nerf optique est recommandé.	<b>Adulte</b> : Dmax < 55 Gy ; Dmoy < 50 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 54 Gy
<b>Chiasma</b> Organe en série	IRM séquence T1–T2 Flair	Le chiasma est entre les « parenthèses » des carotides internes, il forme un X dans le plan axial.	<b>Adulte</b> : Dmax < 55 Gy ; Dmoy < 50 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 54 Gy

<b>Cristallins</b> Organe en série	W350HU / C35HU	Le cristallin est facilement individualisable au sein de l'humeur aqueuse, il est dense au scanner.	<b>Adulte</b> : D100 < 15 Gy ; Dmoy < 5-10 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 10 Gy
<b>Larynx</b> Organe en parallèle	W350HU / C35HU	Il doit être délimité en allant de la pointe de l'épiglotte à la limite inférieure du cartilage cricoïde en excluant le cartilage thyroïde et l'air présent.	<b>Adulte</b> : Dmax < 66 Gy ; Dmoy < 44 Gy ; V50 < 27%
<b>Pharynx</b> Organe en parallèle	W350HU / C35HU	Les muscles constructeurs sont délimités en une seule structure allant de l'extrémité inférieure des apophyses ptérygoïdiennes à la bouche de l'œsophage.	<b>Adulte</b> : Dmoy < 50 Gy
<b>Cavité buccale</b> Organe en parallèle	W350HU / C35HU	Commence au niveau du palais dur jusqu'à la limite supérieure du faisceau inférieur du muscle génioglosse.	<b>Adulte</b> : Dmoy < 30 Gy <b>Enfant</b> : Dmoy < 30 Gy
<b>Œsophage cervical</b> Organe en série**	W400HU / C40HU	Le contourage débute en arrière et sous le cartilage cricoïde jusqu'à 2 cm sous la limite caudale des têtes claviculaires.	<b>Adulte</b> : V35 < 50% ; V50 < 40% ; V70 < 20%
<b>Parotide</b> Organe en parallèle	W350HU / C35HU	Les 2 parotides sont contourées séparément en incluant le lobe profond et superficiel.	<b>Adulte ; enfant</b> : Dmoy < 25 Gy (2 parotides) ; Dmoy < 20 Gy (1 parotide)
<b>Sous maxillaires</b> Organe en parallèle	W350HU / C35HU	Les 2 glandes sous maxillaires doivent être délimitées séparément en totalité.	<b>Adulte</b> : Dmoy < 32 Gy
<b>Mandibule</b> Organe en série	W1800HU / C800HU	La mandibule doit être délimitée comme organe, en une seule pièce. Il doit inclure les alvéoles et exclure les dents	<b>Adulte</b> : Dmax < 65 – 70 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 25 Gy
<b>ATM</b> Organe en parallèle*	W1800HU / C800HU	Le contourage doit inclure la tête de la mandibule, le disque articulaire et la surface articulaire de l'os temporal.	<b>Adulte</b> : Dmax < 50 Gy
<b>Cochlée</b> Organe en série**	W1600HU / C450HU	Contourer, en fenêtre osseuse, le de trèfle qui se trouve en avant et latéralement par rapport au conduit auditif interne.	<b>Adulte</b> : D100 < 60,5 Gy ; Dmoy < 45 Gy <b>Enfant</b> : Dmax < 35 Gy
<b>Thyroïde</b> Organe en parallèle	W350HU / C35HU	L'ensemble de la glande doit être délimitée.	<b>Adulte</b> : V50 < 50% <b>Enfant</b> : Dmoy < 54 Gy

UH : unités Hounsfield ; \* les contraintes proposées sont celles d'un organe en série ; \*\* les contraintes proposées sont celles d'un organe en parallèle ; \*\*\* architecture de l'organe est sujet de controverse ; ATM : articulations temporo-mandibulaires ; Dmax : Dose maximale ; Dmoy : Dose moyenne ; Vx < y% : le volume qui reçoit xGy doit être inférieur à y% du volume de l'organe.

**Tableau 2** : Tableau récapitulatif des recommandations AFSOS 2014 pour le traitement de la radiodermite selon le grade OMS :

Grade	Prise en charge
<b>Grade I</b>	• poursuite des soins locaux d'hygiène • utilisation de crèmes émollientes
<b>Grade I très érythémateux</b>	• poursuite des soins locaux d'hygiène • utilisation de crèmes émollientes • ou prise en charge topique : crème à l'acide hyaluronique, dermocorticoïdes • discuter un pansement protecteur : pansement hydrogel, hydro-balance, ou hydrocellulaire mince
<b>Grade II</b>	• Prise en charge par topiques : crème à l'acide hyaluronique • ou pansement absorbant et protecteur type pansement hydrogel, hydro-balance, hydrocolloïde ou hydrocellulaire en fonction des exsudats, si possible sans adhésif • L'utilisation d'un asséchant est discutée : lotion asséchante incolore ou éosine aqueuse
<b>Grade III</b>	• discuter l'interruption temporaire de l'irradiation • rechercher un facteur aggravant • nettoyage de la plaie au sérum physiologique et pansement gras quotidiens • recours systématique à des pansements absorbants
<b>Grade IV</b>	• Interruption définitive de l'irradiation • Rechercher un facteur aggravant • Orienter vers un service de chirurgie plastique et reconstructrice spécialisé

**Tableau 3** : Tableau récapitulatif des recommandations AFSOS 2014 pour le traitement des mucites selon le grade OMS

Grade	Prise en charge
<b>Grade 1</b>	• Antalgiques niveaux I et II • Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique, froids, glaces
<b>Grade 2</b>	• Antalgiques niveau II • Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique • Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux • Badigeonnage avec compresses d'anesthésiques locaux
<b>Grade 3</b>	• Antalgiques niveau III • Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux • Traitement parentéral : corticoïdes, antibiotiques en cas d'infection
<b>Grade 4</b>	• Antalgiques de niveau III • Alimentation entérale ou parentérale en fonction du contexte clinique

**Références**

1. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20:S36-S60.
2. Servagi-Vernat S, Ali D, Espinoza S, Houle A, Laccourreye O, Giraud P. Organes à risque en radiothérapie conformationnelle des tumeurs de la tête et du cou: aspect pratique de leur délimitation et des contraintes de dose. *Cancer Radiother* 2013; 17 (7):695-704.
3. B, Emami. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Reports of radiotherapy and Oncology* 2013;1:35-48.
4. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):S10-S19.
5. Claude L, Laprie A. Quelles contraintes pour quels organes à risque en radiothérapie chez l'enfant ? *Cancer Radiother* 2015;19(6):484-8.
6. Modesto A, Faivre JC, Granel-Brocard F, Tao YG, Pointreau Y. Évaluation et prise en charge de la toxicité cutanée en cours de radiothérapie. *Cancer Radiother* 2012;16:456-61.
7. Caillot E, Denis F. Mucites radio-induites buccopharyngées: actualités sur la prise en charge. *Cancer Radiother* 2012;16:358-63.
8. Pinel B, Cassou-Mounat T, Bensadoun RJ. Candidose oropharyngée et radiothérapie. *Cancer Radiother* 2012;16(3):222-9.

## LES THYMOMES : ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

### THYOMAS : DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC ASPECTS

Sana Gamra <sup>1</sup>, Nadia Bouzid <sup>1</sup>, Sabrine Tbessi <sup>1</sup>, Imène Chabchoub <sup>2</sup>, atikaBaccouche A<sup>3</sup>, Noureddine Bouaouina <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de radiothérapie, CHU Farhat Hached, Sousse.

<sup>2</sup>Service d'oncologie médicale, CHU Farhat Hached, Sousse.

<sup>3</sup>Service d'anatomo-pathologie, CHU Farhat Hached, Sousse.

#### INTRODUCTION :

Les tumeurs épithéliales thymiques, incluant thymomes (T) et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares qui appartiennent au groupe des tumeurs orphelines. Leur incidence est estimée entre 1,3 et 3,2 cas par million d'individus. Les T sont plus fréquents que les carcinomes thymiques avec une incidence de 0,2 à 0,5 cas par million d'individus. La prise en charge (PEC) repose sur un faible nombre d'études, la plupart rétrospectives, avec un niveau de preuve limité et doit être intégrée dans le cadre d'une approche multidisciplinaire. Ce chapitre présente une mise au point sur le diagnostic et la PEC des T et intègre les données les plus récentes issues des bases de données internationales disponibles [1].

#### DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic positif est orienté par l'imagerie et confirmé par l'étude anatomopathologique.

La myasthénie constitue le syndrome para thymique le plus fréquent (10 à 75 %, selon les séries) et affecte particulièrement le sujet jeune (<40ans) de sexe féminin.

#### 1. Imagerie :

Le bilan radiologique est basé principalement sur une tomodensitométrie (TDM) thoracique avec injection de produit de contraste incluant des coupes abdominales hautes. L'imagerie par résonance magnétique est moins performante que la TDM thoracique sauf en cas de lésion kystique ou de suspicion d'hyperplasie thymique. Le TEP-Scan est réservé pour les tumeurs invasives ou récidivantes.

#### 2. Etude anatomopathologique :

Sur le plan histologique les thymomes se développent à partir du contingent épithélial restant des reliquats thymiques. On trouve un double contingent lymphocytaire et épithélial. Seul le contingent épithélial est tumoral. De nombreuses classifications histopathologiques à visée

pronostique ont été successivement développées. La classification histologique la plus communément utilisée est celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 1999 modifiée en 2004 puis actualisée en 2015 [2].

**Tableau1** : Classification histopathologique des Thymomes :

Type	Classification OMS
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Architecture organoïde reproduisant les zones médullaires.</li> <li>-Cellules épithéliales fusiformes sans atypies avec aspect hémangiopéricytaire ,pseudorosettes et amas d'histiocytes spumeux.</li> <li>- CK +, EMA focal, CD20 focal, Ki67 faible, Réseau réticulinique dense.</li> <li>-Peu de lymphocytes T immatures</li> <li>-Type A atypique : associe les critères du type A + index mitotique élevé et une comédonécrose</li> </ul>
<b>AB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mixte, associant des zones riches en lymphocytes T immatures (type B) et des zones pauvres en lymphocytes (type A)</li> <li>-Présence de lymphocytes matures et immatures.</li> </ul>
<b>B1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Architecture Thymus-like</li> <li>-Cellules épithéliales polygonales CK+, EMA-, CD20-, CD5-</li> <li>-Richesse en lymphocyte T immatures TdT+</li> </ul>
<b>B2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules épithéliales polygonales associées à un contingent lymphoïde T immature moins important que B1</li> </ul>
<b>B3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cellules épithéliales polygonales avec atypies modérées</li> <li>-CK+, EMA focal, CD20-, Réseau réticulinique lâche</li> <li>-Peu de lymphocytes T immatures</li> </ul>
<b>Micronodulaire à stroma-lymphoïde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nodules de cellules épithéliales fusiformes ou polygonales</li> <li>-Stroma lymphoïde dépourvu de cellules épithéliales</li> </ul>
<b>Thymomes rares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-métaplasique, microscopique, sclérosant, lipofibroadénome</li> </ul>

**Tableau 2** : Classification de MasaokaKoga

<b>Critères diagnostiques et consensus ITMIG</b>	
<b>Masaoka</b>	
<b>Stade I</b>	-Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement  -Pas d'extension à la graisse médiastinale (Inclut les tumeurs avec invasion dans la capsule et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques)
<b>Stade IIa</b>	-Invasion microscopique trans-capsulaire ( $\leq 3$ mm, confirmation anatomo-pathologique)
<b>Stade IIb</b>	-Invasion macroscopique à la graisse péri-thymique ou au thymus normal  -Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde
<b>Stade III</b>	-Extension macroscopique aux organes adjacents: péricarde, gros vaisseaux, poumon (inclut les tumeurs avec, à l'examen anatomo-pathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, ou (4) une invasion des gros vaisseaux)
<b>Stade IVa</b>	-Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques (nodules tumoraux distincts de la tumeur principale)
<b>Stade IVb</b>	-Métastases ganglionnaires  -Métastases hémotogènes extra-thoraciques, ET extérieures à la région péri-thymique

**LES FACTEURS PRONOSTIQUES :**

Les facteurs influençant les survies globale (SG) et sans progression (SSP) restent toujours mal élucidés compte tenu de la rareté de cette pathologie. Le caractère encapsulé ou invasif de la tumeur et la résection chirurgicale complète ou incomplète sont les facteurs pronostiques les plus significatifs. La valeur pronostique de la classification de MasaokaKoga a été étudiée par

l'ITMIG dans une large cohorte colligeant 10808 patients dont 7000 porteurs de thymomes. La SG à 10 ans était semblable pour les stades I et II, respectivement 84 et 83%, et meilleure que celle pour les stades III et IV. Selon une étude rétrospective récente chinoise incluant 1272 patients porteurs de T, la taille tumorale et la modalité thérapeutique apparaissent comme facteurs indépendants influençant la SG et la Survie spécifique à la maladie (SSM). En effet, pour une tumeur de moins de 9 cm, la chimiothérapie et la radiothérapie préopératoire diminuent significativement la SG et la SSM [1,6].

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

Les modalités de prise en charge (PEC) des thymomes nécessitent une approche multidisciplinaire associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. En se basant sur le Rythmic, on peut établir un schéma thérapeutique (tableau 3).

**1. Chirurgie :**

La résection chirurgicale est le principal traitement des T. L'objectif de la chirurgie est de faire un bilan intrathoracique précis et d'établir le stade anatomo-chirurgical. Pour cela, la voie d'abord chirurgicale élective reste la sternotomie médiane. Pour les stades I et II de MasaokaKoga, la chirurgie peut être proposée d'emblée sans biopsie préalable. Les recommandations chirurgicales sont une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse péri-thymique, sans ouverture de l'interface tumorale. L'ablation des ganglions suspects d'envahissement est nécessaire. Pour les tumeurs localement évoluées, une chirurgie première de réduction peut être discutée avant la radiothérapie (RT), cependant le bénéfice en termes de SG et SSP semble être limité. La mise en place de clips chirurgicaux peropératoires aidera à la détermination précise de la cible à irradier en postopératoire. La voie mini invasive (vidéo chirurgie ou robot assistée), peu délabrante, semble devoir s'intégrer dans la prise en charge thérapeutique des petites tumeurs bien encapsulées ne dépassant pas les stades I et II de Masaoka [3].

**3. Radiothérapie :**

La décision du choix thérapeutique adjuvant tient compte du stade de la maladie ainsi que des différents facteurs pronostiques sus-cités. La radiothérapie post opératoire (RTPO), si elle est indiquée, doit débiter dans les 3 mois après la chirurgie [1].

**a) Radiothérapie post opératoire :**

La radiothérapie post-opératoire est recommandée après résection complète d'un thymome de stade III / IVA avec

pour objectif de prolonger la survie sans récurrence et la survie globale.

Dans les stades II, elle peut être discutée comme option uniquement en cas d'histologie agressive (type B2, B3) ou d'invasion extensive de la capsule (stade IIB de Masaoka-Koga).

Les recommandations de la radiothérapie reposent sur l'accord d'experts.

#### **Volumes-cibles :**

Le volume cible anatomoclinique (CTV) doit couvrir la totalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, plèvre, parenchyme pulmonaire, etc.). Les volumes sont à définir à l'aide de l'imagerie pré- et post-opératoire et également à l'aide de la description per-opératoire, ce qui peut être facilité par la mise en place de clips radioopiques. En cas de chimiothérapie initiale, le CTV est plutôt défini à partir de l'imagerie post thérapeutique. Le volume cible prévisionnel (PTV) est obtenu en ajoutant des marges allant de 0,5 à 1cm tout autour du CTV. En cas de protonthérapie, le PTV est égal au CTV plus une marge de 0,3 à 0,6 cm. La délimitation des OAR est une étape primordiale. On doit contourner le cœur, les deux poumons, l'œsophage et les deux seins et respecter les doses à leurs niveaux.

**Doses** (données indicatives, pas de consensus) :

- Si résection complète : au moins 45-50 Gy, 1,8 à 2 Gy/s, 5 séances par semaine dans l'ensemble du volume-cible.

- Si résection incomplète : au moins 54 Gy + surimpression de la zone à risque repérée si possible par clips jusqu'à 60- 70 Gy, 1,8 à 2 Gy/s, 5 séances par semaine.

#### **Technique :**

La technique de radiothérapie recommandée est conformationnelle 3D ou de type IMRT afin d'assurer une meilleure couverture des volumes cibles tout en épargnant les organes à risque. Perri et al ont démontré un bon contrôle local assuré en délivrant une radiothérapie post opératoire conformationnelle 3D avec une toxicité aiguë acceptable de grade 1 et 2 à type de dysphagie, douleur thoracique, dyspnée ou leucopénie. L'IMRT a prouvé aussi son intérêt en cas d'irradiation post opératoire des thymomes notamment avec une moindre toxicité. La protonthérapie est une technique prometteuse pouvant être proposée dans la prise en charge thérapeutique des thymomes par analogie aux cancers pédiatriques, tumeurs du système nerveux central et des lymphomes en assurant un meilleur ratio thérapeutique. Parikh et al ont rapporté une moindre toxicité cardiaque ou pulmonaire

pour une série de 4 thymomes traités par protonthérapie. Cette différence était statistiquement significative ce qui a incité les auteurs à plus utiliser cette technique dans d'autres études [4,5].

#### **b) Radiothérapie exclusive :**

La radiothérapie est souvent associée de façon séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie ; des doses supérieures à 60 Gy sont habituellement délivrées dans ce contexte. Il en est de même en cas de résection R2 ou de débulking.

#### **4. Chimiothérapie :**

La chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée après une chirurgie R0-R1. L'indication d'une chimiothérapie première doit être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire [1,2].

- En cas de tumeur localement avancée, la chimiothérapie d'induction a pour objectifs l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résécabilité, une radiothérapie séquentielle. En traitement d'induction des tumeurs localement avancées non résécables au diagnostic (stades III à IVA de la classification de Masaoka-Koga, ou stades IIIA/T3, IIIB/T4, ou IVA dans la classification TNM ITMIG-IASLC 2015), la séquence thérapeutique optimale est ainsi multimodale, et comporte une chimiothérapie d'induction (3 à 4 cures), une résection chirurgicale, et une RTPO. La chimiothérapie consiste en des protocoles à bases de sels de platine. Les taux de réponse à la chimiothérapie sont compris entre 70% et 80%, avec un taux de résection chirurgicale complète compris entre 30% et 50%. Près de 20% à 30% des patients ne sont pas éligibles à la chirurgie après chimiothérapie d'induction, et reçoivent une irradiation séquentielle. Dans les séries publiées, seuls 10% des patients ne sont pas éligibles à un traitement focal après chimiothérapie d'induction. La chimiothérapie sera définitive pour les formes avancées inopérables, non irradiables ou métastatiques (stades IVB). Une polychimiothérapie est recommandée avec une préférence pour l'association de sel de platine et d'anthracyclines. Une chirurgie ou une radiothérapie peut être indiquée en cas de réponse dans des cas particuliers. La place de la thérapie ciblée dans la prise en charge des thymomes est en train de gagner du terrain depuis cette dernière décennie avec l'identification d'anomalies moléculaires des récepteurs Kit, VEGFR et mTOR.

Tableau 3 : Synthèse des indications thérapeutiques :

Stade (Masaokakoga)	Traitement	Dose de RT (Gy)
I	Chirurgie Si R1 =>RTPO	50-54
II	Chirurgie Si R0 : stade IIA/B3 Stade IIB/B2-B3 Si R1 : RTPO	RTPO (option) : 45-50 50-54
III- IVA Tumeur résécable	Chirurgie – RTPO	45-50
III- IVA Tumeur non résécable	Chimiothérapie d'induction (Anthracyclines) Si la tumeur devient résécable: RTPO Si la tumeur est non résécable / R2: RTPO (+/-) chimiothérapie concomitante (CTC) Radiothérapie + CTC (Platine et Etoposide)	45-50  60 -70 60 - 70
Stade IVB	Chimiothérapie exclusive Si la tumeur devient résécable : RTPO (+/- CTC)	60- 70

**EVOLUTION ET SURVEILLANCE :**

Les facteurs pourvoyeurs de récurrences locorégionales (RLR) sont le stade avancé, la résection chirurgicale incomplète, ou l'absence de chirurgie. Le schéma de surveillance selon le RYTHMIC est comme suit : la première TDM thoracique doit être réalisée 3 à 4 mois après la résection chirurgicale puis selon le stade tumoral initial : pour les stades I ou II, après résection complète: TDM thoracique annuelle pendant 5 ans, puis biannuelle et pour les stades III et IV ou après résection R1 ou R2, TDM tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuelle. Ce suivi doit se poursuivre jusqu'à 10 à 15 ans [6].

**Références :**

- [1] Référentiel du réseau Rythmic. Nicolas Girard (Lyon) Pierre Fournel (St Etienne). COMITE DE RELECTURE RHONE ALPES AUVERGNE 2016.[2] Marx A, Ströbel P, Badve SS et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 596–611.
- [3] Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which Ways Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J ThoracicOncol* 2011;6:S1730-1738.
- [4] Perri F, Pisconti S, Conson M, Pacelli R, Della Vittoria Scarpati G, Gnoni A, et al. Adjuvant treatment in patients at

high risk of recurrence of thymoma: efficacy and safety of a three-dimensional conformal radiation therapy regimen. *OncoTargetsTher.* 2015;8:13459.

- [5] Parikh RR, Rhome R, Hug E, Tsai H, Cahlon O, Chon B, et al. Adjuvant Proton Beam Therapy in the Management of Thymoma: A Dosimetric Comparison and Acute Toxicities. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):3626.
- [6] N. Girard et al. Les tumeurs thymiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2016) 8, 457-471.