



HAL
open science

Facteurs dosimétriques liés aux complications pulmonaires postopératoires dans les cancers de l'œsophage localement avancés traités par radiochimiothérapie préopératoire: revue de la littérature

Marie Dworzak, Marie-Cécile Le Deley, Antoine Adenis, Guillaume Piessen, Éric Lartigau, Xavier Mirabel, Thomas Lacornerie, David Pasquier

► To cite this version:

Marie Dworzak, Marie-Cécile Le Deley, Antoine Adenis, Guillaume Piessen, Éric Lartigau, et al.. Facteurs dosimétriques liés aux complications pulmonaires postopératoires dans les cancers de l'œsophage localement avancés traités par radiochimiothérapie préopératoire: revue de la littérature. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.982 - 990. 10.1016/j.bulcan.2020.07.001 . hal-03493168

HAL Id: hal-03493168

<https://hal.science/hal-03493168>

Submitted on 17 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Facteurs dosimétriques liés aux complications pulmonaires post opératoires dans les cancers de l'œsophage localement avancés traités par radiochimiothérapie préopératoire : Revue de la littérature.

Dosimetric factors related to postoperative pulmonary complications in locally advanced esophageal cancers treated with pre operative chemoradiotherapy: Literature review.

**Marie Dworzak¹, Marie-Cécile Le Deley², Antoine Adenis^{3 4},
Guillaume Piessens⁵, Éric Lartigau^{1,6}, Xavier Mirabel¹, Thomas Lacornerie⁷,
David Pasquier^{1,6}.**

¹ Centre Oscar-Lambret, Département Universitaire de radiothérapie, 3, rue F. Combemale, 59020 Lille, France

² Centre Oscar-Lambret, département de méthodologie et bio statistiques, 3, rue F. Combemale, 59020 Lille, France

³ Institut du cancer de Montpellier, Département d'oncologie médicale, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

⁴ IRCM, Inserm, Université Montpellier, ICM, Montpellier, France

⁵ Hôpital Claude Huriez, service de chirurgie digestive et oncologique, rue M. Polonowski, 59000 Lille, France

⁶ CRISAL UMR 9189, Université de Lille, Lille

⁷ Centre Oscar-Lambret, Département de physique médicale, 3, rue F. Combemale, 59020 Lille, France

* **Auteurs correspondant** : Marie Dworzak

Service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret, 3, rue F. Combemale, 59020 Lille, France

e-mail : marie.dworczak@gmail.com

Résumé

INTRODUCTION : Le cancer de l'œsophage localement avancé peut relever d'une radiochimiothérapie préopératoire. La radiothérapie est susceptible d'accroître les complications pulmonaires postopératoires. La plupart des contraintes de dose aux poumons utilisées en radiothérapie sont anciennes, et employées par extrapolation de la prise en charge des cancers pulmonaires. L'objectif de ce travail est de faire une revue critique des corrélations rapportées dans la littérature entre critères dosimétriques et complications pulmonaires postopératoires. **MÉTHODE :** Nous avons répertorié et sélectionné les études publiées entre 1987 et 2019 selon la méthode PRISMA. Les articles ont été identifiés sur la base d'une recherche PubMed et des connaissances des auteurs via les termes « cancer de l'œsophage », « radiochimiothérapie », « facteurs dosimétriques », « complications pulmonaires postopératoires ». **RÉSULTATS :** Quatorze articles ont été sélectionnés, et cinq n'ont pas mis en évidence de corrélation entre facteurs dosimétriques et taux de complications pulmonaires post-opératoires. Le V20 (volume pulmonaire recevant plus de 20 Gy) était identifié dans trois études comme facteur prédictif de complications pulmonaires, de même que le V10, le V15 et la dose moyenne pulmonaire (proche de 10 Gy) dans deux études. Le $V30 \geq 20\%$ était identifié dans une étude. **DISCUSSION :** Les paramètres dosimétriques associés aux complications pulmonaires postopératoires les plus fréquemment identifiés sont le V20 et la dose pulmonaire moyenne. Seuls les résultats d'études prospectives pourront nous amener à préciser lequel de ces paramètres est le plus pertinent pour prédire le risque de complication pulmonaire postopératoire.

Mots-clés : Cancer de l'œsophage ; Radiochimiothérapie préopératoire ; Facteurs dosimétriques ; Complications postopératoires ; Complications pulmonaires

Summary

INTRODUCTION: Preoperative chemoradiotherapy is an option for locally advanced esophageal cancer. Radiation therapy may increase postoperative pulmonary complications. Usual lungs dose constraints in radiotherapy are old, and used by extrapolation of lung cancer management. Our objective is to review the literature on correlations between postoperative lung toxicity and dosimetric factors. **METHOD:** This literature review identified and selected studies published between 1987 and 2019 using the PRISMA method. The articles were identified on the basis of a PubMed search and the author's knowledge, using the following terms "esophageal cancer", "chemoradiotherapy", "dosimetric factors", "postoperative pulmonary complications ». **RESULTS:** Fourteen articles were selected, and five did not demonstrate a correlation between dosimetric factors and the post-operative pulmonary complications rate. The V20 (lung volume receiving more than 20 Gy) was identified in three studies, like the V10, V15 and mean lung dose (around 10 Gy) in two studies. The $V30 \geq 20\%$ was identified in one study. **DISCUSSION:** The most frequently identified dosimetric predictors for postoperative pulmonary complications are the V20 and the mean lung dose. Results of prospective studies would lead us to specify which of these parameters is most relevant for predicting the risk of postoperative pulmonary complications.

Keywords: Esophageal cancer ; Preoperative chemoradiotherapy; Dosimetric factors; Postoperative complication ; Pulmonary complication

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage localement avancé peut relever d'un traitement multimodal par radio chimiothérapie concomitante préopératoire (1).

Malgré l'amélioration des techniques, la morbimortalité d'un tel traitement n'est pas négligeable. Les complications pulmonaires postopératoires (pneumopathie, pleurésie, syndrome de détresse respiratoire aiguë...) sont parmi les plus fréquentes (2). Dans une étude randomisée de radiochimiothérapie pré-opératoire versus chirurgie seule (essai CROSS), elles concernaient 46 % des patients ayant reçu le traitement multimodal préopératoire (3).

Ces complications sont principalement liées au geste chirurgical. Elles peuvent être favorisées par l'association préopératoire de la chimiothérapie à l'irradiation médiastino pulmonaire.

L'un des défis actuels est d'optimiser chacune des étapes de la prise en charge multimodale pour tenter de réduire ces complications pulmonaires.

En ce qui concerne la radiothérapie, la plupart des contraintes de dose aux poumons actuellement employées sont anciennes et issues d'extrapolations de la prise en charge des cancers pulmonaires. Elles reposent principalement sur le risque de survenue de pneumopathie radique, et proviennent de séries utilisant des techniques d'irradiation exclusives et obsolètes, avec des calculs de dose basés sur des algorithmes eux aussi dépassés.

La pathogénèse, l'anatomie et les modalités de traitement des cancers pulmonaires et des cancers de l'œsophage sont également différentes, ce qui suggère l'emploi de contraintes dosimétriques propres à chaque localisation.

À ce jour, il n'y a à notre connaissance, pas de recommandations de contraintes pulmonaires spécifiques à la prise en charge préopératoire des cancers de l'œsophage.

Le travail du QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) suggère de limiter le V20 (volume pulmonaire recevant ≥ 20 Gy) à 30-35 % et la dose moyenne pulmonaire ≤ 20 -23 Gy pour un fractionnement classique, afin d'obtenir un risque de pneumopathie radique ≤ 20 % chez les patients traités par radiothérapie exclusive pour un cancer du poumon non à petites cellules (4).

Les contraintes dosimétriques pulmonaires du RECORAD concernant l'irradiation de cancers intra-thoraciques en fractionnement classique sont les suivantes : $V_{20} \leq 35-37\%$; dose moyenne pulmonaire $\leq 20\text{Gy}$ (5).

Le NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) *guidelines for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers version 4.2019* (6) précise qu'un consensus sur les contraintes de doses optimales n'a pas encore émergé pour la prise en charge préopératoire. Les contraintes suivantes sont toutefois proposées : V_{40} (volume pulmonaire recevant $\geq 40\text{ Gy}$) $\leq 10\%$, $V_{30} \leq 15\%$, $V_{20} \leq 20\%$, $V_{10} \leq 40\%$, $V_5 \leq 50\%$, dose moyenne $< 20\text{Gy}$.

Dans ce contexte, notre objectif est de faire une revue des données publiées en matière de corrélations entre facteurs dosimétriques et complications pulmonaires postopératoires après radio chimiothérapie concomitante préopératoire dans les cancers de l'œsophage localement avancés.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cette revue de la littérature a répertorié et sélectionné les études publiées entre 1987 et 2019. Les recherches ont été réalisées sur la base de données électroniques MEDLINE (Pubmed), et des connaissances des auteurs, selon la méthode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (7).

Les termes « cancer de l'œsophage », « radiochimiothérapie », « facteurs dosimétriques », « complications pulmonaires postopératoires » ont permis de sélectionner les études.

Les études rétrospectives et prospectives ont été incluses.

L'utilisation d'une chimiothérapie d'induction n'était pas un critère d'exclusion.

Les études traitant uniquement de radiochimiothérapie exclusive étaient exclues.

Il n'y avait pas de restriction de langage de publication.

Seuls les résultats significatifs en analyse multivariée ont été sélectionnés.

Les données ont été actualisées jusqu'au 6 décembre 2019.

RÉSULTATS

Au total, 14 articles publiés entre 2003 et 2019 ont été retenus pour l'analyse (Figure 1).

Parmi les 14 études analysées (Tableau 1), les effectifs s'étendaient de 23 à 444 patients.

Deux études étaient prospectives (8,9). Seule l'étude de Kup et al. était multicentrique (10).

Les stades tumoraux allaient de I à IV.

La définition des volumes cibles était précisée dans 11 articles (8,11–20) et n'était pas homogène. Le CTV (*Clinical Target Volume*) correspondait au GTV (*Gross Tumor Volume*) avec une marge allant de deux à cinq centimètres en cranio-caudal et des marges latérales de 0,5 à 2 cm.

Le référentiel de délimitation n'était précisé que dans une étude (12).

L'information sur le volume moyen du *Planning Target Volume* (PTV) était disponible dans une seule étude (10).

Concernant les organes à risque, la définition du volume pulmonaire n'était pas renseignée dans quatre études (8,9,19,21). Dans l'étude de Hsu et al. (15), le volume étudié correspondait au volume pulmonaire total avec soustraction du CTV. Dans les autres études, le volume étudié correspondait au poumon total.

Cinq études ont utilisé la Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions (RC 3D) seule, trois études ont utilisé la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) seule, six études ont inclus des patients traités par différentes techniques de radiothérapie (RC 3D, RCMI, ou protonthérapie).

Les doses de radiothérapie s'étendaient de 36 à 66Gy avec des schémas normo fractionnés uniquement. Les logiciels de planification de traitement n'étaient pas indiqués dans quatre études (9,10,19,20). Les algorithmes de calcul pour la prise en compte de l'hétérogénéité pulmonaire n'étaient décrits que dans deux études (16,17).

Les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés étaient à base de 5FU, taxanes ou de sels de platine.

Les cinq études les plus anciennes proposaient un traitement d'induction (11,13–16).

La chirurgie était réalisée selon différentes techniques (Lewis Santy, oesophagectomie transhiatale...). Les études d'Hurmuzlu et al. (17) et de Cho et al. (20) n'incluaient que des patients ayant une oesophagectomie transthoracique.

Le type de complication pulmonaire étudiée était variable (syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, insuffisance respiratoire, pneumopathie radique, épanchement pleural), ainsi que le délai durant lequel elles étaient recueillies (jusqu'à deux mois post-opératoire).

Les échelles de toxicité étaient la CDCPAECC (*Center of Disease Control and Prevention and the American and European Consensus Conference*) (22) dans six études, la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) dans cinq études. L'UPS (*Uniform Pneumonia Score*) a été employée dans une étude (9), la classification de

Clavien-Dindo également (20), l'échelle de toxicité du RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) a été utilisée en association à la CTCAE dans l'étude de Tonison et al. (12).

Le taux de complications pulmonaires s'étendait de 5,5 % dans l'étude de Tonison et al. chez des patients traités en RCMI (12) jusqu'à 91 % dans l'étude de Kumar et al. qui évaluait les pneumopathies de grades 2 à 4 chez des patients traités en RC 3D (8).

Cinq études, dont l'essai multicentrique de Kup et al., n'ont pas mis en évidence de facteur dosimétrique significativement corrélé aux complications pulmonaires post-opératoires en analyse multivariée.

Le V20 était associé au risque de complications pneumologiques postopératoires dans trois études : V20 ≥ 10 % ($p = 0,008$) corrélé à la survenue de pneumonies dans l'étude de Leibl et al. (23 patients traités en RCMI), V20 ≥ 15 % ($p = 0,03$) corrélé à la survenue de pneumopathies radiques et pneumonies aiguës dans l'étude de Kumar et al. (45 patients traités en RC 3D ou RCMI), et V20 ≥ 25 % ($p = 0,028$) corrélé à la survenue de pneumopathies radiques dans l'étude de Shaikh et al. (139 patients traités en RC 3D ou RCMI avec une dose médiane de 50,4Gy en 1,8Gy par fraction) (8,18,19).

Le V10 était associé au risque de complications pneumologiques postopératoires dans deux études (11,18). Dans l'étude de Lee et al. avec 61 patients traités en RC 3D, lorsque le V10 était au-delà de 40 % on constatait 35 % de complications pulmonaires post-opératoires versus 8 % ($p=0,014$). Dans l'étude de Leibl et al., le V10 $\geq 20\%$ avait un impact sur la survenue de pneumonies ($p = 0,023$).

Le V15 (volume pulmonaire recevant ≥ 15 Gy) était associé au risque de complications pneumologiques post-opératoires dans deux études.

Dans l'étude de Lee et al., lorsque le V15 était au-delà de 30 %, le taux de complications pulmonaires post-opératoires était de 33 % versus 10 % ($p=0,036$). Dans l'étude de Leibl et al, le V15 ≥ 13 % était associé de façon significative aux complications pulmonaires postopératoires ($p=0,008$) (11,18).

La dose moyenne pulmonaire était associée au risque de complications pulmonaires postopératoires dans l'étude de Cho et al. (308 patients traités en RC 3D, RCMI ou VMAT, dose moyenne prescrite de 44Gy) avec une médiane à 9,6Gy (1,23-30,5 ; $p=0,012$) et dans l'étude de Wang et al. (444 patients traités en RC 3D, RCMI ou protonthérapie, dose moyenne prescrite de 50,4Gy) une dose moyenne pulmonaire médiane en RC3D à 10,7Gy (2,8-19,7), et à 10Gy (3,4-16,5) en RCMI ($p=0,044$).

Le VS5 (Volume pulmonaire épargné par les doses supérieures à 5Gy ou volume absolu de poumon recevant des doses inférieures à 5Gy) était retrouvé inversement corrélé aux

complications pulmonaires dans deux études ayant le même effectif (110 patients traités en RC 3D) (13,14).

Dans l'étude de Kumar et al., lorsque le V30 (volume pulmonaire recevant 30 Gy ou plus) dépassait les 20 % chez les patients traités en RC 3D, il y avait un impact significatif sur la survenue de pneumopathie aiguë ($p=0,007$).

Dans l'étude de Shaikh et al., le V5 (volume pulmonaire recevant 5 Gy ou plus) était significativement associé à la survenue de pneumopathies radiques symptomatiques.

DISCUSSION

Quatorze études ont pu être identifiées dans cette revue de la littérature évaluant les facteurs dosimétriques corrélés significativement aux complications pulmonaires post-opératoires dans les cancers de l'œsophage localement avancés relevant d'une radiochimiothérapie pré-opératoire.

Ces études étaient hétérogènes en termes de populations, d'effectifs, de volumes traités, de doses et fractionnements de radiothérapie délivrés, de type de traitement systémique concomitant, de type de chirurgie réalisée.

Peu d'informations étaient disponibles quant aux méthodes de prise en compte de l'hétérogénéité pulmonaire. Bien que la dose pulmonaire moyenne et le V20 soient peu sensibles aux changements entre les algorithmes de calculs d'après l'étude de Nielsen et al. (23), il semble qu'aucune équipe parmi les quatorze n'ait employé un algorithme de type B prenant en compte les hétérogénéités pour le parcours des électrons secondaires, et considéré actuellement comme la norme (24).

Les définitions des complications pulmonaires étudiées étaient également hétérogènes. Le SDRA par exemple est un syndrome pour lequel plusieurs définitions ont été proposées et dont aucune ne permet d'apprécier la complexité de sa physiopathologie (25). De même, la définition de la pneumopathie tient compte de facteurs cliniques, fonctionnels et radiographiques, avec différentes cotations selon les échelles de toxicité utilisées (26).

Six facteurs dosimétriques sont toutefois restés significatifs en analyse multivariée (Tableau 2).

Le V20 a été le facteur le plus souvent identifié (8,18,19) avec des seuils de 10 % à 25 %. Les recommandations du NCCN proposent de limiter le $V20 \leq 20$ %, tandis que le RECORAD et le QUANTEC proposent des valeurs proches de 30 %.

La dose pulmonaire moyenne semble aussi être une piste intéressante, identifiée dans deux études de grand effectif avec des valeurs similaires, autour de 10Gy (20,21), inférieures au seuil de 20Gy préconisé par le NCCN, le QUANTEC ou le RECORAD chez les patients traités pour un cancer bronchique.

Les doses pulmonaires irradiées étant inférieures dans les cancers de l'œsophage par rapport aux cancers pulmonaires, une $V20 \leq 20\%$ et une dose pulmonaire moyenne limitée à 10Gy pourraient permettre de réduire les complications pulmonaires post-opératoires.

Du fait de la multimodalité du traitement, on peut également supposer que les patients traités pour un cancer de l'œsophage localement avancé sont plus sensibles à des faibles doses d'irradiation pulmonaire. Dans une étude de Gergel et al., chez 20 patients traités par radiochimiothérapie exclusive, la diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et de la capacité pulmonaire totale (CPT) étaient corrélées au volume pulmonaire recevant des faibles doses, de 7 à 10Gy (27).

Dans notre analyse, les résultats des études de Wang et al., et Tucker et al.(13,14), réalisées sur la même population confirment cette hypothèse, avec des VS5 inversement corrélées aux complications pulmonaires. Il en va de même pour l'étude de Shaikh et al. avec le V5 associé à la survenue de pneumopathies radiques symptomatiques (19).

Enfin, il est important de prendre en compte le type de chimiothérapie administrée de manière concomitante, certains auteurs ayant suggéré une majoration des pneumopathies avec l'association taxanes-radiothérapie (28,29).

CONCLUSION

Des études prospectives multicentriques avec des schémas thérapeutiques homogènes selon les recommandations thérapeutiques actuelles sont nécessaires pour améliorer les connaissances et préciser les critères dosimétriques qui permettraient de minimiser les complications pulmonaires post-opératoires.

En ce sens, il sera intéressant d'analyser les résultats de l'étude PROTECT (30) (comparaison d'un schéma FOLFOX à un schéma Carboplatine-Taxol, associés à la radiothérapie préopératoire des cancers de l'œsophage) dont le recrutement est en voie d'achèvement. Cette étude a pour objectif principal d'étudier le taux de résection complète et la fréquence des complications postopératoires sévères, et l'un de ses objectifs secondaires est l'étude des corrélations entre facteurs dosimétriques et toxicité pulmonaire.

Conflit d'intérêt : aucun.

Remerciements

Joséphine Vogel, Ségolène Hautecloque, Côme De Metz.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee clinicalguidelines@esmo.org. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 19];27:v50–7. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/27/suppl_5/v50/1741562
2. Klevebro F, Johnsen G, Johnson E, Viste A, Myrnäs T, Szabo E, et al. Morbidity and mortality after surgery for cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 23];41:920–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.2260748-7983> www.sciencedirect.com
3. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(22):2074–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1112088>
4. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2018 Oct 26];76(3 SUPPL.):S10-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171502>
5. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 26];20:S36–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032>
6. McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers NCCN Guidelines Version 4.2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 6]. Available from: www.nccn.org/patients
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [cited 2019 Dec 26];6(7). Available from: <http://www.prisma-statement>.
8. Kumar G, Rawat S, Puri A, Sharma MK, Chadha P, Babu AG, et al. Analysis of dose-volume parameters predicting radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer treated with 3D-conformal radiation therapy or IMRT. *Jpn J Radiol*. 2012;30(1):18–24.
9. Borggreve AS, Van Rossum PSN, Van Hillegersberg R, Ruurda JP, Mook S. PV-0099: Neoadjuvant radiation dose to the lungs and the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 24];127:S53. Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(18\)30409-2/pdf](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(18)30409-2/pdf)
10. Kup PG, Nieder C, Geinitz H, Henkenberens C, Besserer A, Oechsner M, et al. The Prognostic Value of Irradiated Lung Volumes on the Prediction of Intra-/ Post-Operative Mortality in Patients after Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. A Retrospective Multicenter Study. *Int Publ J Cancer* [Internet]. 2015 [cited

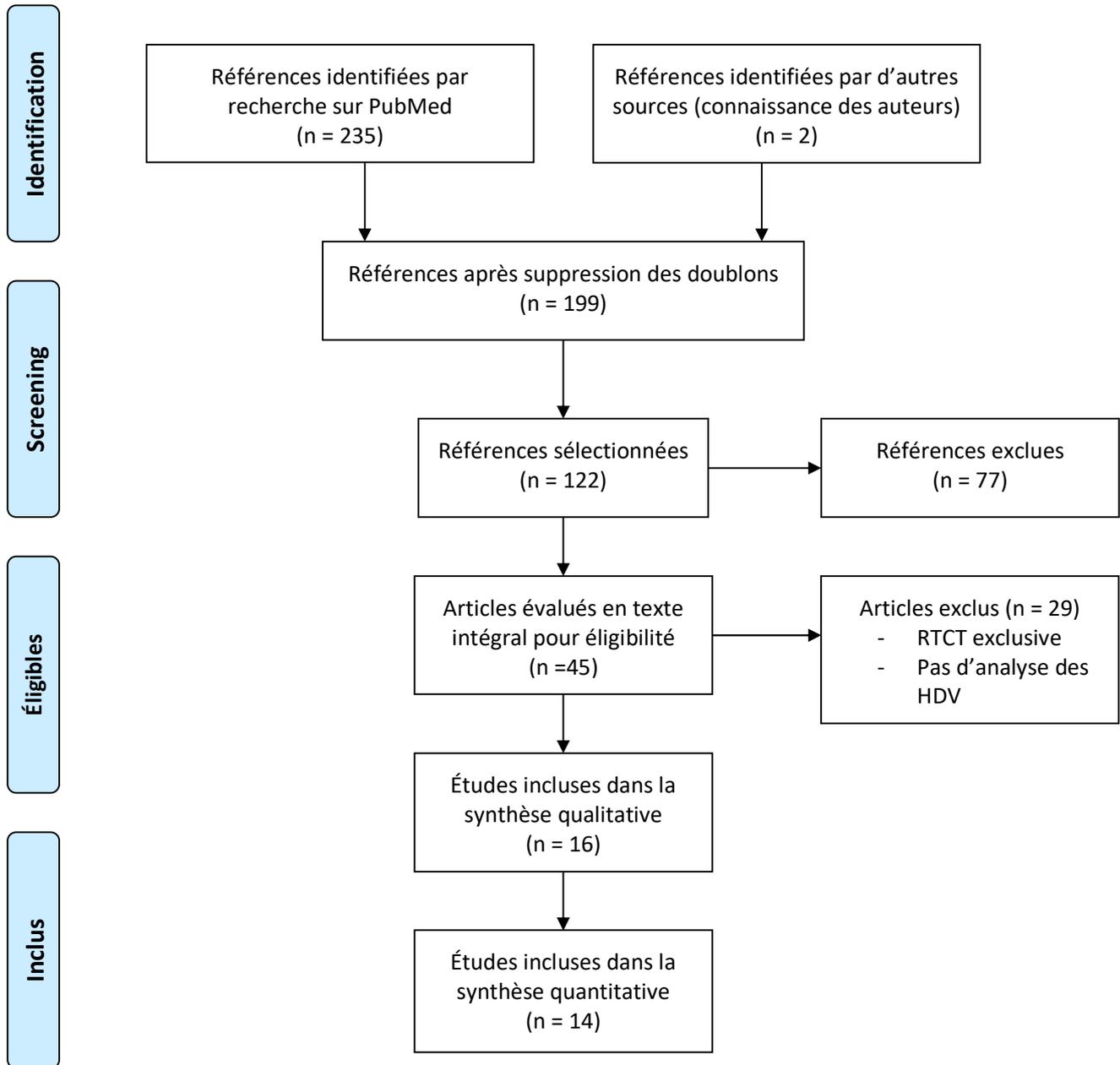
2019 Oct 22];6(3):254–60. Available from:
<http://www.jcancer.org><http://www.jcancer.org>

11. Lee HK, Vaporciyan AA, Cox JD, Tucker SL, Putnam JB, Ajani JA, et al. Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: Correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1317–22.
12. Tonison JJ, Fischer SG, Viehrig M, Welz S, Boeke S, Zwirner K, et al. Radiation Pneumonitis after Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer: Institutional Data and a Systematic Review. *Nature* [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 14];9(1). Available from: www.nature.com/scientificreports
13. Wang SL, Liao Z, Vaporciyan AA, Tucker SL, Liu H, Wei X, et al. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 [cited 2018 Oct 24];64(3):692–9. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(05\)02231-5/pdf](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(05)02231-5/pdf)
14. Tucker SL, Liu HH, Wang S, Wei X, Liao Z, Komaki R, et al. Dose-volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3):754–61.
15. Hsu FM, Lee YC, Lee JM, Hsu CH, Lin CC, Tsai YC, et al. Association of clinical and dosimetric factors with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients receiving intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy followed by thoracic esophagectomy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 29];16(6):1669–77. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245%2Fs10434-009-0401-0.pdf>
16. Dähn D, Martell J, Vorwerk H, Hess CF, Becker H, Jung K, et al. Influence of Irradiated Lung Volumes on Perioperative Morbidity and Mortality in Patients After Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(1):44–52.
17. Hurmuzlu M, Øvrebø K, Wentzel-Larsen T, Muren LP, Viste A, Smaaland R. High-dose preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer patients does not increase postoperative pulmonary complications: Correlation with dose-volume histogram parameters. *Radiother Oncol* [Internet]. 2010;97(1):60–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.008>
18. Leibl BJ, Vitz S, Schäfer W, Alfrink M, Gschwendtner A, Grabenbauer GG. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Neoadjuvant radiochemotherapy and radical surgery: Early results and toxicity. *Strahlentherapie und Onkol*. 2011 Apr;187(4):231–7.
19. Shaikh T, Churilla TM, Monpara P, Scott WJ, Cohen SJ, Meyer JE. Risk of radiation pneumonitis in patients receiving taxane-based trimodality therapy for locally advanced esophageal cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(6):388–94.
20. Cho WK, Oh D, Kim HK, Ahn YC, Noh JM, Shim YM, et al. Dosimetric predictors for postoperative pulmonary complications in esophageal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Radiother Oncol* [Internet]. 2019;133:87–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.005>
21. Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, Palmer M, Hofstetter WL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2018 Oct 23];86(5):885–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301613003969>
22. Thacker SB, Sencer DJ, Jaffe HW. Centers for Disease Control Definitions for

- Nosocoial Infections. *Int Encycl Public Heal*. 1989;6(3):448–54.
23. Nielsen TB, Wieslander E, Fogliata A, Nielsen M, Hansen O, Brink C. Influence of dose calculation algorithms on the predicted dose distributions and NTCP values for NSCLC patients. *Med Phys*. 2011;38(5):2412–8.
 24. MD Anderson. Heterogeneities:Approved Algorithms [Internet]. IROC Houston Quality Assurance Center. 2015. p. 12–4. Available from: <http://rpc.mdanderson.org/RPC/pagerequest.htm?page=credentialing/GOG.htm>
 25. SRLF 2015. Syndrome de détresse respiratoire aiguë. In: Collège National des Enseignants en Reanimation. 2014. p. 76–9.
 26. Jain V, Berman AT. Radiation pneumonitis: Old problem, new tricks. Vol. 10, *Cancers*. MDPI AG; 2018.
 27. Gergel TJ, Leichman L, Nava HR, Blumenson LE, Loewen GM, Gibbs JF, et al. Effect of concurrent radiation therapy and chemotherapy on pulmonary function in patients with esophageal cancer: Dose-volume histogram analysis. *Cancer J* [Internet]. 2002 [cited 2018 Oct 29];8(6):451–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500854>
 28. McCurdy M, McAleer MF, Wei W, Ezhil M, Johnson V, Khan M, et al. Induction and Concurrent Taxanes Enhance Both the Pulmonary Metabolic Radiation Response and the Radiation Pneumonitis Response in Patients With Esophagus Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 29];76(3):816–23. Available from: https://ac.els-cdn.com/S0360301609003563/1-s2.0-S0360301609003563-main.pdf?_tid=dc817d07-e596-4ebe-93bb-7758ef2223d4&acdnat=1540816912_64d542d5a1637528ac33f2104e096e52
 29. Chen Y, Ye J, Zhu Z, Zhao W, Zhou J, Wu C, et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: A randomized, multicenter, phase III clinical trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2020 May 10];37(20):1695–703. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02122>
 30. Messenger M, Mirabel X, Tresch E, Paumier A, Vendrely V, Dahan L, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: The PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer*. 2016;16(1).

LÉGENDE DE FIGURE

Figure 1. Diagramme de flux selon PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) décrivant le processus de sélection des études traitant des corrélations entre facteurs dosimétriques et toxicité pulmonaire chez les patients traités par radio chimiothérapie pré opératoire pour un cancer de l'œsophage localement avancé.



ABRÉVIATIONS : RTCT = Radio chimiothérapie ; HDV = Histogrammes Dose Volume

Tableau 1. Séries reprenant les paramètres dosimétriques significativement corrélés aux complications pulmonaires après radio chimiothérapie préopératoire dans les cancers de l'œsophage localement avancés.

Référence bibliographique	Effectif (n=)	Type d'étude	Type d'irradiation	Dose (Gy)	Type de chimiothérapie	Incidence des complications pulmonaires post op (%)	Facteur significatif retrouvé en analyse multivariée	Type de Complications	Échelle de toxicité
Lee et al., 2003 (11)	61	Rétrospective mono centrique	RC 3D pré-OP	45Gy 1,8Gy/fr ou 50,4Gy 1,8Gy/fr	5FU +/- taxanes	18%	V10≥40% 35% vs 8% p=0,014 V15≥30% 33% vs 10% p=0,036	SDRA Pneumonie	CDCPAECC
Wang et al., 2006 (13)	110	Rétrospective mono centrique	RC 3D pré-OP	41,4Gy 1,8Gy/fr à 50,4Gy 2Gy/fr	5FU +/- taxanes	16,4%	V55 27 % si V55 < 1,8L ; 7% si V55 > 2L p=0,005	SDRA Pneumonie	CDCPAECC
Tucker et al., 2006 (14)	110	Rétrospective mono centrique	RC 3D pré-OP	41,4Gy 1,8Gy/fr à 50,4Gy 2Gy/fr	5FU +/- taxanes	16,4%	V55 <2300cm3 10% de complications ; <1000cm3 30% de complications	SDRA Pneumonie	CDCPAECC
Hsu et al., 2009 (15)	52	Rétrospective mono centrique	RCMI pré-OP	36-45 Gy 1,8-2Gy/fr	Cisplatine +/-5FU ou taxanes	34,6%	0	Pneumonie Insuffisance respiratoire	CDCPAECC
Dähn et al., 2010 (16)	54	Rétrospective mono centrique	RC 3D pré-OP	40-45Gy 2Gy/fr	Cisplatine VP16 Ou Cisplatine 5FU	42%	0	Pneumonie SDRA Défaillance pulmonaire aigue	CDCPAECC
Hurmuzlu et al., 2010 (17)	65	Rétrospective mono centrique	RC 3D pré-OP	50-66Gy 2Gy/fr	Cisplatine 5FU	61,5%	0	Pneumonie Défaillance pulmonaire	CDCPAECC
Leibl et al., 2011 (18)	23	Rétrospective mono centrique	RCMI pré-OP	50,4Gy 1,8Gy/fr	Cisplatine 5FU ou Paclitaxel 5FU	35%	V10≥20% p = 0,019 V15≥13% p = 0,008 V20≥10% p = 0,008	Pneumonie	CTCAE
Kumar et al., 2012 (8)	45	Prospective mono centrique	RC 3D RCMI	50 ou 50,4Gy 1,8-2Gy/fr	Cisplatine ou Cisplatine	45% en RCMI 91% en RC3D	V20 ≥15% p = 0,03	Pneumopathie radique	CTCAE

			def, pré-OP, post-OP		5FU		V30 ≥20% p = 0,007	Pneumonie aigue	
<i>Wang et al., 2013 (21)</i>	444	Rétrospective mono centrique	RC 3D RCMI protons pré-OP	50,4Gy 1,8Gy/fr	5FU + taxanes ou sels de platine	25,2%	DMP médiane p=0,044 en RC3D : 10,7Gy (2,8-19,7) en RCMI : 10Gy (3,4-16,5)	Pneumonie, SDRA, épanchement pleural, insuffisance respiratoire	NR
<i>Kup et al., 2015 (10)</i>	135	Rétrospective multi centrique	RC 3D, RCMI, VMAT pré-OP	36- 50,4Gy 1,8-2Gy/fr	5FU + taxanes ou sels de platine ou monothérapie	24%	0	SDRA Pneumonie	CTCAE
<i>Shaikh et al., 2016 (19)</i>	139	Rétrospective mono centrique	RC 3D RCMI pré-OP	45-60Gy 1,8Gy/fr	Carboplatine paclitaxel ou Cisplatine 5FU	23% grade ≥2	V5>65% P=0,022 V20>25% p=0,028	Pneumopathie radique	CTCAE
<i>Borggreve et al., 2018 (9)</i>	135	Prospective mono centrique	RC 3D, RCMI, VMAT pré-OP	41,4Gy 1,8Gy/fr	Carboplatine paclitaxel	30,4%	NR	Pneumonie post opératoire	UPS
<i>Cho et al., 2019 (20)</i>	308	Rétrospective mono centrique	RC 3D RCMI VMAT pré-OP	43-45Gy 1,8- 2,15Gy/fr	Cisplatine 5FU	22,1%	DMP médiane 9,6Gy (1,23-30,5) p = 0,012	Pneumonie, SDRA, épanchement pleural, insuffisance respiratoire	Clavien-Dindo
<i>Tonison et al., 2019 (12)</i>	73	Rétrospective mono centrique	RCMI def, pré-OP	41,4- 50Gy	5FU + taxanes ou sels de platine	5,5%	0	Pneumopathie radique	CTCAE RTOG

ABRÉVIATIONS :

Fr : fraction ; CDCPAECC : Centers for Disease Control and Prevention and the American and European Consensus Conference ; CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events ; UPS : Uniform Pneumonia Score ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; NR : non renseigné ; Vx Gy : volume recevant xGy ou plus ; VS5 : Volume pulmonaire épargné par des doses ≥5Gy ; RC 3D : Radiothérapie Conformationnelle 3D ; CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy ; FEV1 : Forced Expiratory Volume 1 ; DMP : Dose Moyenne Pulmonaire ; SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu ; DLCO : Diffusion Libre du CO ; def : radio chimiothérapie exclusive ; pré-OP : radio chimiothérapie pré opératoire ; post-OP : radio chimiothérapie post opératoire ; 0 : aucun facteur significatif retrouvé ; 5FU : 5-fluorouracile ; VP16 : Étoposide.

Tableau 2. Comparaison entre les recommandations du NCCN, du QUANTEC et du RECORAD (chez les patients traités pour un cancer bronchique) avec les facteurs dosimétriques significatifs identifiés dans notre revue de la littérature.

	NCCN(6)	QUANTEC(4)	RECORAD(5)	Dworczak et al.
V40	≤10 %			
V30	≤15 %			≤20 % (8)
V20	≤20 %	≤30-35 %	≤35-37 %	≤10 % (18) ≤15 % (8) <25 % (19)
V10	≤40 %			≤40 % (11) ≤20 % (18)
V15				≤30 % (11) ≤13 % (18)
V5	≤50 %			<65 % (19)
VS5				>2L (13) >2,3L (14)
DMP	<20 Gy	<20-23 Gy	<20 Gy	10Gy (21) 9,6Gy (20)

ABRÉVIATIONS :

NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; DMP : Dose Moyenne Pulmonaire ; QUANTEC : Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic ; Vx Gy : volume recevant xGy ou plus ; VS5 : Volume pulmonaire épargné par des doses ≥5Gy.