



HAL
open science

Radiothérapie hypofractionnée extrême du cancer du pancréas

M. Rouffiac, S. Ghirardi, C. Chevalier, I. Bessières, K. Peignaux-Casasnovas,
G. Truc, G. Créhange

► **To cite this version:**

M. Rouffiac, S. Ghirardi, C. Chevalier, I. Bessières, K. Peignaux-Casasnovas, et al.. Radiothérapie hypofractionnée extrême du cancer du pancréas. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 25 (6-7), pp.692-698. 10.1016/j.canrad.2021.06.031 . hal-03612759

HAL Id: hal-03612759

<https://hal.science/hal-03612759>

Submitted on 16 Oct 2023

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

Radiothérapie hypofractionnée extrême du cancer du pancréas

Extreme hypofractionated radiation therapy for pancreatic cancer

Magali ROUFFIAC ^{1*}, Sarah GHIRARDI ¹, Cédric CHEVALIER ¹, Igor BESSIÈRES ¹, Karine PEIGNAUX-CASASNOVAS ¹, Gilles TRUC ¹, Gilles CRÉHANGE ²

¹ Département d'oncologie radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue Professeur-Marion, BP 77980, 21079 Dijon cedex

² Département d'oncologie radiothérapie, institut Curie, 25, rue d'Ulm, 75005 Paris

***Auteur correspondant** ; Tél. : 03 80 73 75 18; Fax : 03 50 73 77 06; E-mail : mrouffiac@cgfl.fr

Résumé

Le cancer du pancréas est un cancer de pronostic défavorable dont l'incidence ne cesse de croître. Il représentera d'ici 2030 la deuxième cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. La chirurgie, seul traitement potentiellement curatif, n'est possible au moment du diagnostic que dans 20 % des cas avec un risque significatif de résection incomplète. L'intérêt d'une stratégie néoadjuvante par chimiothérapie ou chimioradiothérapie est de plus en plus admise permettant une meilleure sélection des patients en situation non-évolutive pouvant bénéficier d'une résection, une augmentation du taux de résection complète et une conversion à la résécabilité des tumeurs localement évoluées ou *borderline*. Toutefois, la place de la radiothérapie fait encore débat à ce jour. De par ses avantages dosimétriques, son étalement court et sa bonne tolérance en lien avec la réduction des volumes d'irradiation, la radiothérapie stéréotaxique a été largement étudiée. En comparaison à la chimioradiothérapie, cette technique pourrait améliorer l'indice thérapeutique afin de garantir un état général préservé aux patients pouvant accéder secondairement à une chirurgie. Elle demeure une technique prometteuse toujours en cours d'évaluation, devant être dispensée au mieux, dans le cadre d'un essai clinique, ou à défaut au sein d'une équipe expérimentée, maîtrisant cette technique.

Mots-clés

cancer du pancréas, *borderline*, localement avancé, radiothérapie stéréotaxique

Abstract

Pancreatic cancer has poor prognosis and a continuously growing incidence. By 2030, it should become the second cause of death by cancer worldwide and in France. The only curative treatment is

surgery that is achievable in only 20% of patients at the time of initial diagnosis, with a high rate of incomplete resection. Neoadjuvant treatments using chemotherapy with or without radiotherapy are more often admitted to play an important role by selecting non-progressing cases who will benefit from surgery, by increasing the number of complete resection, and by making locally advanced and borderline tumours accessible to resection. However, the role of radiotherapy is still debated. Because of its dosimetric advantages, its short total duration, and its good tolerance with reduced volumes of irradiation, stereotactic radiotherapy has been largely studied. Compared to chemoradiotherapy, this technique could improve the therapeutic index helping to preserve the general status of patients in order to give them access to secondary surgery. It remains a promising technique still under evaluation, to be delivered ideally, as part of a clinical trial, or within an experimented team.

Keywords

pancreatic cancer, borderline, locally advanced, stereotactic radiotherapy

1. Introduction

Le cancer du pancréas est un cancer agressif avec des ressources thérapeutiques d'efficacité limitée et un taux élevé de mortalité. Son incidence n'a cessé de croître sur les dernières décennies. Avec 14 000 nouveaux cas en France, il devrait passer d'ici 2030 au deuxième rang de la mortalité par cancer en France et dans le monde. Actuellement, l'exérèse chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif des cancers du pancréas. Les données récentes de la littérature suggèrent l'intérêt d'une stratégie néoadjuvante par chimiothérapie d'induction suivie ou non d'une chimioradiothérapie. Elle permettrait une meilleure sélection des patients en situation de bonne réponse éligibles à la chirurgie, en l'évitant ainsi au tiers d'entre eux qui souffriront d'une évolution métastatique précoce, l'augmentation du taux de résection en marges saines (R0), et parfois même la conversion à la résécabilité des tumeurs considérées comme localement évoluées. Bien que l'évolution métastatique à distance constitue le principal risque évolutif, la létalité du cancer du pancréas demeure, dans une proportion non négligeable de malades d'environ 30 %, la conséquence d'une évolution tumorale locale non contrôlée justifiant l'intérêt pour la place de la radiothérapie (dans cette pathologie. Grâce à son étalement court permettant un arrêt temporaire mieux maîtrisé des traitements systémiques, sa bonne tolérance liée à la réduction des volumes d'irradiation, la radiothérapie stéréotaxique a été logiquement pressentie comme une alternative à la chimioradiothérapie classique pour la prise en charge locale des patients atteints d'un cancer du pancréas. Au vu des résultats encourageants pour les cancers du pancréas localement évolués, sa place aux stades plus précoces est en cours d'évaluation.

2. Place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du pancréas

La place de la radiothérapie classique dans le cancer du pancréas reste controversée. Dans les années 1980, plusieurs essais comparant la chimioradiothérapie et la chimiothérapie exclusive dans les cancers du pancréas localement évolués ont amenés à des résultats contradictoires. Seul l'essai du Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) a montré un bénéfice de la chimioradiothérapie en termes de survie avec une probabilité à 1 an de 41 % contre 19 % pour la chimiothérapie exclusive ($p < 0,02$). En 2008, l'essai français de phase III de la Fédération française de cancérologie digestive (FFCD) et de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) a montré une survie globale médiane plus courte avec la chimioradiothérapie adjuvante potentialisée par du cisplatine et du 5-fluoro-uracile suivie de gemcitabine en comparaison de la chimiothérapie exclusive par gemcitabine (8,6 mois contre 13 mois, $p = 0,03$). La dose d'irradiation y était plus élevée, jusqu'à 60 Gy, pouvant expliquer une toxicité aggravée de grade 3-4 dans ce bras (66 % contre 40 %). Plus récemment, l'essai international de phase III LAP 07 n'a pas réussi à montrer de bénéfice de survie globale d'une chimiothérapie d'induction par gemcitabine et ou non erlotinib suivie, en l'absence de progression, d'une chimioradiothérapie de 54 Gy avec de la capécitabine en comparaison de la poursuite de la chimiothérapie s (15,2 mois contre 16,4 mois, $p = 0,8$). Une amélioration du taux de contrôle local a cependant été démontrée ainsi qu'un délai allongé avant la reprise de chimiothérapie se traduisant comme un gain en qualité de vie pour ces patients [1]. Toutefois, la chimiothérapie dispensée dans ces essais ne correspond plus aux nouvelles associations par 5-fluoro-uracile, irinotécan, oxaliplatine, et acide folinique (schéma folfirinox) ou gemcitabine et Nab-paclitaxel qui ont montré une efficacité supérieure aux stades plus évolués, corroborée par les résultats de méta-analyses issues majoritairement de séries rétrospectives pour les stades localisés. Dans la méta-analyse de Suker et al. de 2016 reprenant la prise en charge de 689 patients, issus de 13 études, traités en première ligne par folfirinox pour une majorité de patients atteints d'adénocarcinome localement évolué, et dont plus de la moitié avait reçu une radiothérapie ou une chimioradiothérapie en complément, la survie globale médiane était de 24,2 mois, soit bien supérieure à celle historiquement rapportée avec la gemcitabine. Le taux de résection secondaire était de 26 %, dont 78 % en condition R0 [2]. Cette intensification ouvre de nouveaux espoirs d'autant que l'on sait que le pronostic des cancers secondairement opérés, initialement non éligibles à la chirurgie, tend à se rapprocher de ceux opérés d'emblée.

En 2018, dans une méta-analyse de 38 études majoritairement prospectives de phase II ou rétrospectives non randomisées, Versteijne et al. ont rapporté un bénéfice de survie globale d'un traitement néoadjuvant par chimioradiothérapie dans les cancers du pancréas résécables ou *borderline* (18,8 mois contre 14,8 mois en cas de chirurgie première) avec un taux de résection R0 supérieur, de 86,8 % contre 66,9% [3]. Récemment, le même auteur a publié les résultats de l'essai randomisé néerlandais de phase III PREOPANC évaluant l'intérêt d'une chimioradiothérapie préopératoire de 36 Gy (en 15 fractions) potentialisée avec de la gemcitabine sur une chirurgie initiale complétée d'une

chimiothérapie adjuvante par gemcitabine dans une population équilibrée de cancers du pancréas résécables ou *borderline*. La survie globale médiane n'était pas statistiquement différente entre les groupes (17 mois dans le bras chimioradiothérapie contre 14,3 mois dans le bras chirurgie, NS) avec un taux de résection R0 supérieur dans le bras chimioradiothérapie (72 % contre 40 %, $p < 0,001$) et un taux moindre d'envahissements ganglionnaires (33 % contre 78 %, $p < 0,001$). La survie sans maladie était plus longue après chimioradiothérapie préopératoire ($p = 0,032$), de même que la durée du contrôle locorégional ($p = 0,0034$). La survie globale était plus longue dans le sous-groupe de tumeurs *borderline* prises en charge par chimioradiothérapie (17,6 contre 13,2 mois, $p = 0,029$) tout comme celui des patients opérés avec résection R0 (*hazard ratio* [HR] : 0,47 ; $p < 0,001$) [4]. L'utilisation d'un traitement néoadjuvant comportant une séquence d'irradiation semble être ainsi intéressante pour la prise en charge des cancers du pancréas *borderline*.

3. amélioration de la délivrance de l'irradiation

Les progrès technologiques de ces deux dernières décennies ont permis d'améliorer la délivrance de la dose d'irradiation, davantage conformée au volume, tout en assurant une meilleure épargne des organes à risque en faveur d'un meilleur indice thérapeutique. La radiothérapie externe avec modulation d'intensité (RCMI) offre l'opportunité de proposer une escalade de dose dans le volume-cible avec une bonne tolérance pour le patient. Dans une série prospective de 134 patients du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center pris en charge par RCMI avec *boost* intégré (*simultaneous integrated boost*, IB) jusqu'à 56 Gy potentialisée par du 5-fluoro-uracile ou de la gemcitabine pour des cancers du pancréas localement évolués, seuls 4,5 % d'entre eux ont souffert d'une toxicité digestive de grade 3-4 avec une survie globale médiane prolongée à 23 mois et un taux de résécabilité de 19 %, dont 85 % R0. En analyse multifactorielle, la réponse partielle à la RCMI était associée à la conversion vers la résécabilité, à une survie globale prolongée et à une réduction de l'évolution métastatique [5]. Dans une large série rétrospective du MD Anderson Cancer Center de 200 patients atteints d'un cancer du pancréas localement évolué pris en charge par RCMI avec escalade de dose, ceux traités à une dose biologique équivalente (BED) de plus de 70 Gy avaient une survie sans rechute locorégionale et une survie globale prolongées en comparaison de ceux traités avec une BED de moins de 70 Gy, respectivement de 10,2 mois contre 6,2 mois ($p = 0,05$) et 17,8 mois contre 15 mois ($p = 0,03$) sans majoration de la toxicité gastro-intestinale de grade 3-4 (2%) [6]. Ben-Josef et al. ont publié une étude de phase I/II d'escalade de dose en RCMI jusqu'à 55 Gy, potentialisée par de la gemcitabine, chez 50 patients atteints d'un cancer du pancréas localement évolué permettant une survie médiane de 14,8 mois et un taux de résécabilité de 24% [7]. L'escalade de dose délivrée par une radiothérapie moderne, après une première phase de chimiothérapie d'induction, semble donc être une stratégie thérapeutique prometteuse pour ces patients. Avec un étalement court (une à cinq séances), permettant une interruption réduite dans le temps des associations de polychimiothérapies, sa meilleure tolérance

clinique, liée à la réduction des volumes de traitement, la radiothérapie stéréotaxique a été étudiée avec grand intérêt pour la prise en charge locale des cancers du pancréas localement évolués.

4. Historique et rationnel de la radiothérapie stéréotaxique dans le cancer du pancréas

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'est largement développée depuis le début des années 2000 dans de nombreuses pathologies tumorales. En seulement quelques séances, elle permet la délivrance, avec un haut degré de précision, d'une dose élevée d'irradiation sur un volume tumoral limité. Elle constitue un autre moyen d'assurer une escalade de dose en radiothérapie. L'intérêt porté à la radiothérapie stéréotaxique pancréatique a débuté à Stanford avec une étude de phase I d'escalade de dose jusqu'à 25 Gy en une séance dans une population d'adénocarcinomes pancréatiques localement évolués. La survie médiane était de 11 mois avec un taux de contrôle local excellent [8]. Toutefois, malgré des marges réduites et un faible taux de toxicité aiguë, cette série a été marquée par un fort taux de toxicité tardive de 25 % de grade 2 ou plus. Les séries ultérieures ont proposé davantage de schémas pluri-fractionnés (de trois à cinq fractions) permettant de maintenir des taux de contrôle élevés en réduisant significativement le taux de toxicité significative à moins de 10 % (**tableau 1**). La méta-analyse de Petrelli et al. à partir de 19 études de 1009 patients, montrait une survie globale médiane de 17 mois avec un taux de contrôle local à 1 an de 72,3 % sans dépasser 10 % de cas de toxicité sévère [24].

Certaines séries ont montré des taux de résecabilité secondaire très encourageants. Morningi et al. ont rapporté une série de 88 patients atteints d'un cancer du pancréas localement évolué traités par une combinaison de chimiothérapie néoadjuvante par gemcitabine ou folfirinox complétée d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques de 25 à 33 Gy en cinq fractions. Avec une survie globale médiane de 18,4 mois et un taux de contrôle local de 61 %, le taux de résecabilité secondaire était de 20 %. La survie globale médiane des patients ayant bénéficié d'une résection était supérieure de 20,2 mois contre 12,3 mois dans le cas contraire [19]. Récemment, l'étude danoise de phase II LAPC-1 a donné dans une série de patients atteints d'un cancer du pancréas localement évolué traités par folfirinox puis irradiation en conditions stéréotaxiques de 40 Gy en cinq fractions, un taux de résecabilité secondaire de 12 %, dont 100 % R0.

La place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a également été étudiée dans la prise en charge des tumeurs *borderline* du pancréas dont les données principales de la littérature sont issues du Moffitt Cancer Center. Chuong et al. ont ainsi rapporté une large série de 73 patients dont 78 % atteints de cancer du pancréas *borderline* recevant une chimiothérapie par gemcitabine, docétaxel et capécitabine complétée d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques délivrant une dose médiane de 30 Gy en cinq fractions à la tumeur primitive avec un *boost* simultané intégré dans la région d'invasion vasculaire jusqu'à 35 Gy. Une résection chirurgicale a été possible chez 56 % des patients, dont 97 % R0. La survie médiane globale des patients ayant bénéficié d'une résection était de

19,3 mois contre 12,3 mois dans le cas contraire ($p = 0,03$) sans majoration de la toxicité [16]. Mellon et al. ont publié dans les suites une série de 159 patients, dont 110 atteints de cancer du pancréas *borderline*, pris en charge par une chimiothérapie néoadjuvante par gemcitabine, docétaxel et capécitabine suivie d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques avec un *boost* intégré de 35 Gy/40 Gy. Une résection chirurgicale a été possible chez 51 % des patients dont 96 % R0. La survie globale médiane était plus longue chez les patients réséqués comparativement à ceux non réséqués (34,2 mois contre 14 mois, $p < 0,001$) [20]. L'augmentation de la dose prescrite ne s'est pas traduite par une augmentation de la toxicité de grade 3, qui est restée faible. Récemment, les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai de phase II randomisée intitulée « Alliance A021501 » évaluant l'intérêt en termes de survie globale d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (de 33 à 40 Gy en cinq fractions) après chimiothérapie d'induction par folfirinix pour les cancers du pancréas *borderline* ont été présentés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). La survie globale médiane était inférieure dans le bras radiothérapie stéréotaxique (17,1 contre 31 mois) avec une morbidité postopératoire supérieure [25]. Les résultats de cette étude randomisée remettent lourdement en question la place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques préopératoire dans les cancers du pancréas *borderline*. La réponse à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques étant plus tardive, il est important de revoir le délai entre les séquences thérapeutiques avant de pouvoir amener efficacement un patient à la chirurgie avec ce schéma d'irradiation. D'autre part, l'évaluation radiologique à court terme après une radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut remettre en question les possibilités chirurgicales devant une inflammation postradique importante parfois interprétée comme une pseudoprogession.

5. Considérations techniques

La mise en place d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques du pancréas est recommandée au sein d'une équipe expérimentée, si possible dans le cadre d'un essai clinique, et doit répondre à un protocole de traitement rigoureux. Les principales difficultés techniques sont liées à la mobilité du volume tumoral au cours de la séance, influencée majoritairement par les mouvements respiratoires, mais également possiblement par le péristaltisme intestinal, ainsi que par la présence d'un environnement digestif particulièrement radiosensible. Les grands principes de mise en place d'un tel traitement sont détaillés dans le **tableau 2**. Dans une majorité de séries, la pose de repères fiduciels par voie échodopographique est réalisée au préalable de la simulation pour assurer le repérage de la tumeur durant l'irradiation en cas d'accélérateurs classiques couplés à un imageur embarqué de type scanographie ou radiographie. En cas d'accélérateurs couplés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie à fort contraste fournie permet de s'affranchir de cette étape invasive, qui, bien que maîtrisée, n'est pas dénuée de risque (1 à 4% de pancréatites modérées ou d'hémorragies digestives mineures). Le volume tumoral macroscopique (GTV) est généralement réduit à la tumeur pancréatique (GTV = CTV [volume cible anatomoclinique]), parfois légèrement étendu par contiguïté aux

interfaces vasculaires envahies ou à d'éventuelles adénopathies pathologiques de proximité [26,27]. Selon la méthode de prise en compte de la mobilité tumorale en cours d'irradiation, l'utilisation d'un volume cible interne (*internal target volume*, ITV) à partir d'une scanographie en quatre dimensions est parfois nécessaire. Selon l'accélérateur, un système de *tracking* ou de *gating* respiratoire avec sélection d'une phase donnée du cycle respiratoire (par exemple : expiratoire) permettra de réduire les marges de traitement. Un système de compression abdominale pour réduire la mobilité tumorale est parfois utilisé. Les doses utilisées, de l'ordre de 30 à 45 Gy en trois fractions ou 25 à 50 Gy en cinq fractions, tout comme les méthodes de prescription (prescription sur une isodose d'enveloppe ou homogène, possibilité ou non d'un gradient) présentent une grande hétérogénéité selon les publications. Les contraintes de dose dans les organes à risque sont généralement dérivées de celles de Timmerman et adaptées au fractionnement.

6. Nouveautés et voies d'exploration de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du cancer du pancréas

La mise en service de nouveaux accélérateurs de radiothérapie couplés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de relancer l'intérêt d'une escalade dose délivrée à la tumeur primitive tout en assurant une haute protection des organes à risque avoisinants, principal écueil de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du pancréas. Par son caractère non irradiant, l'IRM peut ainsi être acquise tout au long de la séance de traitement assurant un haut niveau de sécurité dans la délivrance du faisceau, qui ne s'active que lorsque la tumeur est comprise dans la « fenêtre de traitement » (technique de *gating*). Il s'agit là du modèle le plus perfectionné de radiothérapie en conditions stéréotaxiques guidée par l'image (MRgRT selon l'acronyme anglophone consacré), pour une prise en compte optimale des mouvements pendant les fractions. Du fait de l'intégration au sein même de l'accélérateur (et du poste de traitement) des différentes étapes de la planification de la radiothérapie et de la capacité à fournir, en toutes circonstances, une imagerie de qualité à fort contraste, ces nouveaux accélérateurs sont également en mesure de réaliser une nouvelle planification de la dosimétrie en temps réel (*online*) pour proposer une radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par IRM (« SMART »). Ainsi, les modifications anatomiques quotidiennes des structures digestives environnantes, liées à la digestion, en grande partie responsables des mouvements entre les fractions, peuvent être prises en compte et sont la base d'une réoptimisation de la dosimétrie initiale pour assurer le respect des contraintes de dose dans les organes à risque et une meilleure couverture dosimétrique au volume cible. Les premiers patients pris en charge aux Etats-Unis par cette technique recevaient la dose de 40 Gy en cinq fractions. Rudra et al. ont rapporté dans une étude rétrospective multicentrique d'escalade de dose une meilleure probabilité de survie globale à 2 ans des patients traités avec une BED de plus de 70 Gy sans toxicité de grade 3 ou plus [28]. Récemment, Hassanzadeh et al. ont repris rétrospectivement leur série de 44 patients pris en charge par radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par IRM de 50 Gy en cinq fractions pour des cancers du pancréas localement évolués,

permettant un taux de contrôle local à 1 an de 84,3 % et une survie globale médiane de 15,7 mois. Dans cette série, malgré un contact tumoral direct avec les organes à risque dans 80 % des tumeurs et jusqu'à 10 % d'invasion directe des organes à risque, seuls 4,6 % de cas de toxicité gastro-intestinale tardive de grade 3 ont été rapportés [23]. Actuellement, une étude américaine prospective de phase II est en cours évaluant la tolérance et l'efficacité d'une prise en charge par radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par IRM pour les cancers du pancréas localement évolués sur MRIdian® (Viewray) traités à la dose de 50 Gy en cinq fractions (NCT03621644). En France, l'étude Gabrinox-Art, au protocole similaire, inclura ses premiers patients.

La protonthérapie a été décrite via des comparaisons dosimétriques avec la radiothérapie classique par photons. Elle semble permettre une diminution de la dose d'irradiation délivrée aux organes à risque et pourrait permettre ainsi une escalade de dose à la tumeur sans majoration des toxicités. Un essai de phase II testant une stratégie de traitement néoadjuvant dans les cancers du pancréas *borderline* résectables a montré un taux de résection R0 très élevé (97%) avec une survie médiane sans progression de 14,7 mois [29]. Dans cette étude, 61 % des patients avaient reçu une protonthérapie hypofractionnée extrême en cinq séances. Un essai randomisé de phase II (PHRC-K 2020) intitulé « Neopropanc » comparera une chimiothérapie préopératoire et un traitement néoadjuvant par protons pour les cancers du pancréas *borderline* résectables.

Enfin, la prochaine perspective thérapeutique pour améliorer l'index thérapeutique en radiothérapie pancréatique concerne la radiothérapie « Flash », qui délivre une dose unique en quelques millisecondes. La radiothérapie Flash témoigne de résultats précliniques suggérant une efficacité équivalente sur la tumeur mais avec des effets secondaires significativement plus faibles [30]. Son utilisation chez l'homme devra faire appel à des prototypes d'accélérateurs opératoires d'électrons ou à des protons à l'horizon 2023–2024.

7. Conclusion

Il n'existe à ce jour aucun niveau de preuve suffisant dans la littérature pour attester d'une supériorité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques par rapport à la chimioradiothérapie classique dans la prise en charge locale des cancers du pancréas. Aucun gain en survie globale n'a d'ailleurs été rapporté, quelle que soit la technique d'irradiation utilisée. Cependant, compte-tenu des avantages d'un étalement court, d'un potentiel bénéfice clinique de l'escalade de dose et d'une bonne tolérance globale, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques demeure une technique prometteuse pour le traitement local des cancers du pancréas localement évolués. Sa place, à définir pour les stades plus précoces, sera sous-tendue par l'absence formelle de mise en évidence d'une majoration des complications et de la mortalité postopératoires. Actuellement, elle est proposée en option thérapeutique par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dans les cancers du pancréas

localement évolués, au mieux dans le cadre d'un essai clinique, ou bien au sein d'un centre expérimenté maîtrisant cette technique.

Références

- [1] Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P and al. Effect of chemoradiotherapy vs. chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844-1853.
- [2] Suker M, Beumer B R, Sadot E, Marthey L, Faris J E, Mellon E A and al. Folfirinox for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 801–10.
- [3] Versteijne E, Vogel J A, Besselink M G, Busch O R C, Wilmink J W, Daams J G and al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 946–958.
- [4] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar J M, Besselink M G, Bonsing B A and al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:1763-1773.
- [5] Huguet F, Hajj C, Winston C B, Shi W, Zhang Z, Wu A J and al. Chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer achieves a high rate of R0 resection. *Acta Oncol* 2017; 56(3): 384–390.
- [6] Krishnan S, Chadha A S, Suh Y, Chen H-C, Rao A, Das P and al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016;94:755-765.
- [7] Ben-Josef E, Schipper M, Francis I R, Hadley S, Ten-Haken R, Lawrence T and al. Phase I/II trial of intensity-modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1166-1171.
- [8] Koong A C, Le Q T, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C and al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2004;58:1017–1021.

- [9] Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:320-323.
- [10] Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005;76:48-53.
- [11] Schellenberg D, Karyn A, Goodman KA, Florence Lee F, Stephanie Chang S, Timothy Kuo T, James M. Ford JM, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:678-686.
- [12] Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009;115(3):665-72.
- [13] Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e615-22.
- [14] Polistina F, Costantin G, Casamassima F, Francescon P, Guglielmi R, Panizzoni G, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2092-101.
- [15] Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, Chun CL, Columbo LA, James M. Ford JM, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:181-188.
- [16] Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013;86:516-522.
- [17] Pollom EL, Alagappan M, von Eyben R, Kunz PL, Fisher GA, Ford JA, Poultsides GA, et al. Single- versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(4):918-25.
- [18] Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121(7):1128-37.

- [19] Moningi S, Dholakia AS, Raman SP, Blackford A, Cameron JL, Le DT, et al. The role of stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2352–2358.
- [20] Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015;54:979–985.
- [21] Jung J, Yoon SM, Park JH, Seo DW, Lee SS, Kim MH, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *PLoS One* 2019;14(4):e0214970.
- [22] Teriaca MA, Loi M, Suker M, Eskens FALM, van Eijck CHJ, Nuyttens JJ. A phase II study of stereotactic radiotherapy after folfirinox for locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial): Long-term outcome. *Radiother Oncol* 2021;155:232-236.
- [23] Hassanzadeh C, Rudra S, Bommireddy A, Hawkins W G, Wang-Gillam A, Fields R C and al. Ablative five-fraction stereotactic body radiation therapy for inoperable pancreatic cancer using online MR-guided adaptation. *Adv Radiat Oncol* 2020;6(1):100506.
- [24] Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and pooled analysis of 19 trials. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017;97:313-322.
- [25] Katz M HG, Ou F-S, Herman JM, Ahmad SA, Wolpin B, Marsh R and al. Alliance for clinical trials in oncology (ALLIANCE) trial A021501: preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *BMC Cancer* 2017;17:505.
- [26] Brunner T B, Hausterman K, Huguet F, Morganti A G, Mukherjee S, Belka C and al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2021;154:60–69.
- [27] Oar A, Lee M, Le H, Hruby G, Daltsen R, Pryor D and al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) and Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) guidelines for pancreatic stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Pract Radiat Oncol* 2020;10:136-146.
- [28] Rudra S, Jiang N, Rosenberg S A, Olsen J R, Roach M C, Wan L and al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med* 2019;8:2123–2132.

[29] Murphy J E, Wo J Y, Ryan D P, Jiang W, Yeap B Y, Drapek L C and al. Total neoadjuvant therapy with folfirinox followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *JAMA Oncol* 2018;4:963–969.

[30] Favaudon V, Fouillade C, Vozenin MC. Radiothérapie « flash » à très haut débit de dose: Un moyen d'augmenter l'indice thérapeutique par minimisation des dommages aux tissus sains ? *Cancer Radiother* 2015;19:526-31.

Tableau 1. Différentes séries de radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour le cancer du pancréas.

Etudes	<i>n</i>	Dose/fraction Technique	Chimiothérapie	Résécabilité	Contrôle local	Survie médiane (mois)	Toxicité
Koong et al., 2005 [9] Phase 2	16 locale ment évolués	25 Gy/1 séance CyberKnife®	Chimioradiothérapie concomitante par 5-fluoro- uracile avant <i>boost</i>	NR	94%_9 mois	8,3	Aiguë : 12,5% grade 3 ; 69% grade 1-2
Hoyer et al., 2005 [10] Phase 2	22 locale ment évolués	45 Gy/3fractions Varian Clinac	aucune	NR	57%_6 mois	5,7	Aiguë : 79% grade 2 et plus Tardive : 18% grade 3 ; 4,5% grade 4
Schellenberg et al., 2008 [11]	16 locale	25Gy/ 1 séance CyberKnife®	Chimiothérapie par gemcitabine encadrant la			11,4	Aiguë : 13% grade 2 ; 6% grade 3

Phase 2	ment évolués		radiothérapie en conditions stéréotaxiques				Tardive : 47%, 31% grade 2 ; 6% grade 3 ; 6% grade 4
Chang et al., 2009 [12] Rétrospectif	77	25 Gy/1 séance CyberKnife® <i>Tracking</i>	gemcitabine		84%_1 an	12	25% grade 2 et plus
Mahadevan et al., 2011 [13] Rétrospectif	39 locale ment évolués	24-36Gy/3fractions CyberKnife® <i>Tracking</i>	Deux cycles d'induction par gemcitabine		85%_1 an	20	Tardive : 9% grade 3 et plus
Polistina et al., 2010 [14] Prospectif	23 locale ment évolués	30 Gy/3fractions CyberKnife® <i>Tracking</i>	Chimiothérapie encadrant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques	8% 100 résections complètes	50%	10,6	

				50% réponse histologique complète			
Schellenberg et al., 2011 [15] Phase 2	20 locale ment évolués	25 Gy/ 1 séance Varian Trilogy RPM	Chimiothérapie encadrant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques par gemcitabine		94%	11,8	Aiguë : 15% grade 2, Tardive : 15% grade 2 ; 5% grade 4
Chuong et al., 2013 [16] Rétrospectif	73 (57 <i>border line</i> , 16 locale ment évolués)	35-50Gy/5fractions Varian Trilogy/ Truebeam RPM	Chimiothérapie encadrant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques à base de gemcitabine	<i>Borderline</i> : 32 (56%)	81%	15 (localement évolués) 16,4 (<i>borderline</i>) 19,3 (résection complète)	Tardive : 5% grade 3

						12,3 (radiothérapie en conditions stéréotaxiques)	
Pollom et al., 2014 [17] Rétrospectif	167 (133 locale ment évolué s, 11 <i>border line</i> , 21 RE)	25-40Gy /1-5fractions CyberKnife®/ Varian Truebeam	Chimiothérapie encadrant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques à base de gemcitabine	2%	89,3%	13,6	7,8% grade 3-4
Herman et al., 2015 [18]	49 locale	33Gy/5fractions Truebeam Varian	gemcitabine		78%_1 an	13,9	Aigue : 12% grade 3 et plus

Phase 2	ment évolués	<i>Gating</i>					Tardive : 11% grade 2 et plus
Moningi et al., 2015 [19] Rétrospectif	88 (74 locale ment évolués, 14 <i>border line</i>)	25-33Gy/5fractions	gemcitabine ou folfirinox		61%_1 an	18,4	Aiguë : 3% grade 3 et plus Tardive : 6% grade 2 et plus
Mellon et al., 2015 [20] Rétrospectif	159 (110 <i>border line</i> , 49 locale ment	28-30Gy/5fractions Varian, RPM	Chimiothérapie néoadjuvante : 86% gemcitabine, 14% folfirinox	38% <i>Borderline</i> : 51% ; localement évolués : 10%	78%	19,2 (<i>borderline</i>) 15 (localement évolués) 34,2 (résécables)	Aiguë : 2% grade 3 et plus Tardive : 5% grade 3 et plus

	évolué s)					14 (radiothérapie en conditions stéréotaxiques)	
Jung et al., 2019 [21] Rétrospectif	95 locale ment évolué s	24-36 Gy/4fractions Varian, RPM	Chimiothérapie néoadjuvante : gemcitabine		80%_1 an	16,7	Aiguë : 3,2% grade 3 et plus Tardive : 3,2% grade 3 et plus
Teriaca et al., 2021 [22] Phase 2, LAPC-1	39 locale ment évolué s	40 Gy/5 fractions CyberKnife® <i>Tracking</i>	folfirinox huit cures	18% : 100 résections complètes	81%_1 an 53%_3 ans	18 24 (résécables)	Aiguë : 10,3% grade 3 et plus Tardive : NR

				29% réponse histologique complète			
Hassanzadeh et al., 2021 [17] Rétrospectif	44 (28 locale ment évolué s, 6 <i>border line</i>), 10 médicaleme nt inopér ables)	50 Gy/5fractions Radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par IRM	Chimiothérapie néoadjuvante : folfirinox, Nab-paclitaxel et gemcitabine		54%_1 an	15,7	Tardive : 4,5% grade 3 et plus ; 6,8% grade 2 et plus

NR : non renseigné ; folfirinox : 5-fluoro-uracile, irinotécan, oxaliplatine, acide folinique ; RPM : *real-time position management system*

Tableau 2. Processus de planification d'une radiothérapie stéréotaxique pancréatique.

<p><i>Sélection du patient</i></p> <p>Présentation du dossier en réunion de concertation multidisciplinaire avec sélection de l'indication de radiothérapie pancréatique</p> <p>Evaluation par le radiothérapeute de l'indication de radiothérapie stéréotaxique</p>
<p><i>Repérage de la lésion tumorale pancréatique</i></p> <p>Si nécessaire, mise en place de repères fiduciels métalliques au sein de la lésion tumorale par voie endoscopique en cas d'imagerie embarquée classique (kV/kV)</p> <p>Récupération de l'imagerie initiale et de réévaluation : scanographie, TEP, IRM pancréatique</p>
<p><i>Simulation</i></p> <p>À jeun de 4 à 6h</p> <p>Immobilisation assurée par une contention adaptée et renforcée</p> <p>Injection de produit de contraste iodé</p> <p>Acquisition d'une scanographie quadridimensionnelle avec sélection d'une technique de gestion du mouvement respiratoire :</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Gating</i> respiratoire• Contrôle actif de la respiration• Compression abdominale <p>IRM de simulation sur accélérateur couplé à l'IRM en blocage respiratoire dans la phase adaptée</p>
<p><i>Etape de délimitation</i></p> <p>Détermination du volume tumoral macroscopique (GTV) / volume tumoral anatomoclinique (CTV) : tumeur pancréatique, interface tumeur/vaisseau, +/- adénopathie suspecte au contact</p> <p>Détermination d'un volume cible interne (ITV) en cas de technique en respiration libre ou sur une phase sélectionnée du cycle respiratoire</p>

Création du volume cible prévisionnel (PTV) = + 2-5mm selon les protocoles institutionnels

Délimitation des organes à risque : duodénum, intestin, colon, estomac, œsophage, reins, moelle, foie

Création d'un volume cible prévisionnel optimisé *PTV_{opti}* basé sur la soustraction au volume cible prévisionnel des organes à risque / volume prévisionnel des organes à risque (PRV)

Planification du traitement

Détermination de la dose prescrite, du nombre de fractions ainsi que des modalités de prescription (isodose de prescription, réalisation ou non d'un gradient de dose) et des contraintes dans les organes à risque

Energie de 6-10 MV

Imagerie embarquée de type clichés orthogonaux de basse énergie (kV) ou tomographie conique sur accélérateurs standards :

- Acquisition d'une tomographie conique pour l'alignement aux structures osseuses par rapport au scanner de simulation
- Validation finale du positionnement à partir de l'alignement des repères fiduciels sur les clichés orthogonaux de basse énergie (kV)
- Activation du premier faisceau de traitement (chacun limité à quelques segments/faisceau)
- Acquisition de clichés orthogonaux supplémentaires à chaque angulation de bras pour vérifier le bon alignement

Imagerie embarquée par IRM sur accélérateurs couplés à l'IRM :

- Suivi *gating* de la tumeur avec traitement en phase d'apnées respiratoires