



HAL
open science

Le rôle de la protonthérapie dans les cancers de l'oesophage

G. Créhange, F. Goudjil, S.L. Krhili, M. Minsat, L. de Marzi, R. Dendale

► **To cite this version:**

G. Créhange, F. Goudjil, S.L. Krhili, M. Minsat, L. de Marzi, et al.. Le rôle de la protonthérapie dans les cancers de l'oesophage. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 10.1016/j.canrad.2021.08.015 . hal-03612885

HAL Id: hal-03612885

<https://hal.science/hal-03612885v1>

Submitted on 22 Jul 2024

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

Le rôle de la protonthérapie dans les cancers de l'oesophage

The role of proton therapy in esophageal cancer

Gilles Créhange^{1,2,3}, Farid Goudjil^{1,2}, Samar Line Khili¹, Mathieu Minsat³, Ludovic de Marzi^{1,2,3,4}, Rémi Dendale^{1,2}

Affiliations :

- 1- Département d'Oncologie radiothérapie, Institut Curie, 25 rue d'Ulm, 75005 Paris
- 2- Département d'Oncologie radiothérapie (Centre de Protonthérapie), Institut Curie, Orsay
- 3- Département d'Oncologie radiothérapie, Institut Curie, 92 Boulevard Dailly, Saint Cloud
- 4- Institut Curie, PSL Research University, University Paris Saclay, INSERM LITO, Campus universitaire, Orsay 91898, France

Correspondance :

Prof. Gilles Créhange, MD, PhD

Département d'oncologie radiothérapie

Institut Curie

25 rue d'ulm

75005 Paris

Tél : 0699220365

Email : gilles.crehange@curie.fr

RESUME

En raison des propriétés physiques de la radiothérapie par faisceau de protons (PT), qui permet de déposer l'énergie à une profondeur spécifique avec une chute rapide de la dose au-delà de cette profondeur, la protonthérapie présente plusieurs avantages théoriques par rapport à la radiothérapie par photons pour le cancer de l'œsophage. Les protons ont le potentiel de réduire la dose reçue par les tissus sains et de permettre, plus sûrement, le traitement des tumeurs proches d'organes critiques, l'augmentation de la dose, le traitement trimodal et la réirradiation. Au cours des dernières années, des études rétrospectives multicentriques de plus grande envergure ont été publiées, démontrant d'excellents taux de survie, de toxicité plus faibles que prévus et même de meilleurs résultats avec la protonthérapie qu'avec la radiothérapie par photons avec la RCMI ou l'arthérapie volumétrique modulée (VMAT). Bien que la protonthérapie soit associée à une réduction des toxicités, des complications postopératoires et des durées d'hospitalisation par rapport à la radiothérapie par photons, ces études comportaient toutes des biais inhérents à la sélection des patients pour la protonthérapie. Ces observations ont été récemment confirmées par une étude randomisée de phase II qui a montré une diminution significative de la toxicité avec les protons par rapport à la RCMI chez des patients atteints de carcinome de l'œsophage. Actuellement, deux essais randomisés de phase III (NRG-GI006 aux États-Unis et PROTECT en Europe) sont menés pour confirmer l'intérêt des protons dans les cancers de l'œsophage localement évolués et résécables.

MOTS CLES : cancer de l'œsophage, protonthérapie, chimioradiothérapie, revue.

ABSTRACT

Because of the physical properties of proton beam radiation therapy (PT), which allows energy to be deposited at a specific depth with a rapid energy fall-off beyond that depth, PT has several theoretical advantages over photon radiation therapy for esophageal cancer (EC). Protons have the potential to reduce the dose to healthy tissue and to more safely allow treatment of tumors near critical organs, dose escalation, trimodal treatment, and re-irradiation. In recent years, larger multicenter retrospective studies have been published showing excellent survival rates, lower than expected toxicities and even better outcomes with PT than with photon radiotherapy even using IMRT or VMAT techniques.

Although PT was associated with reduced toxicities, postoperative complications, and hospital stays compared to photon radiation therapy, these studies all had inherent biases in relation with patient selection for PT. These observations were recently confirmed by a randomized phase II study in locally advanced EC that showed significantly reduced toxicities with protons compared with IMRT. Currently, two randomized phase III trials (NRG-GI006 in the US and PROTECT in Europe) are being conducted to confirm whether protons could become the standard of care in locally advanced and resectable esophageal cancers.

KEY WORDS : Esophageal cancer, proton therapy, chemoradiotherapy, review.

1. Rationnel pour la protonthérapie dans le cancer de l'œsophage

La chimioradiothérapie reste un traitement pivot dans la prise en charge des cancers de l'œsophage. Une des principales raisons qui font discuter la balance bénéfice risque de ce traitement, en combinaison avec une chimiothérapie concomitante, reste la morbi-mortalité plus importante dans les cancers épidermoïdes quand les patients sont opérés, ou bien dans les adénocarcinomes, quand les patients sont irradiés en situation préopératoire.

Dans plusieurs essais de phase III ayant testé la place de la chirurgie chez les patients après chimioradiothérapie première par faisceaux de photons (réalisés néanmoins sans RCMI/VMAT [arcthérapie volumétrique modulée], les taux de complication et de mortalité étaient significativement plus importants après chirurgie (1-5), 10% vs 4% dans l'essai allemand POET (PreOperative therapy in Esophagogastric adenocarcinoma Trial) (4).

Les volumes thoraciques irradiés dans le cancer de l'œsophage peuvent être extrêmement importants pour différentes raisons inhérentes à la lymphophilie extrême de ces tumeurs capables de donner des skip métastases à distance le long de la paroi oesophagienne ou au niveau ganglionnaire. Par ailleurs, l'intérêt de l'irradiation ganglionnaire prophylactique reste très débattu dans le cancer de l'œsophage. Cette irradiation augmente considérablement les volumes de tissus sains en exposant significativement le cœur et les poumons. Il est reconnu qu'un patient sur deux en moyenne va souffrir d'une rechute ou d'une progression locale, principalement dans le GTV (volume tumoral macroscopique) de la tumeur primitive (6) dans 90% des cas, alors que les rechutes ganglionnaires (dans le CTV [volume cible anatomoclinique]) restent moins fréquentes (27%).

Actuellement, les résultats de la chimioradiothérapie par photons utilisant une technique avec modulation d'intensité ont permis de démontrer une diminution significative

de la toxicité aiguë et tardive, permettant d'escalader la dose. Néanmoins, l'escalade de dose reste encore aujourd'hui sans preuve de bénéfice clinique, ceci après trois essais de phase III ayant cherché à évaluer son intérêt, dont deux essais récents incluant de la modulation d'intensité (7-9). Lin et al. ont démontré dans une comparaison de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et de RCMI dans le cadre d'une chimioradiothérapie au MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas) que les causes de décès après la chimioradiothérapie pour un cancer de l'œsophage restaient toujours principalement liées au cancer (10). Pour les patients survivant à leur cancer, les causes secondaires de décès dominantes sont d'origine cardiopulmonaire.

Une augmentation possible de l'efficacité biologique relative (EBR) en protonthérapie par rapport aux photons pourrait permettre d'améliorer le taux contrôle local, plutôt qu'une escalade de dose en photons, tout en tirant bénéfice de cette technique pour épargner les tissus sains. La dose délivrée en protonthérapie est définie en unités Cobalt Gray Equivalent (CGE) correspondant à une dose physique multipliée par un coefficient correspondant à une EBR propre aux protons. L'EBR est le rapport entre la dose produite par des photons de haute énergie sur la dose de protons nécessaire pour produire le même effet biologique. En protonthérapie, cet EBR est approximativement estimé à 1,1, soit 10 % d'augmentation des effets biologiques pour la même dose physique en protons par comparaison à des photons (11). Compte tenu des caractéristiques physiques propres à cette particule quand elle dépose son énergie maximale en profondeur, avec un dépôt de dose négligeable au-delà (pic de Bragg), la protonthérapie a été testée initialement pour des tumeurs radiorésistantes afin d'escalader la dose, des tumeurs pédiatriques ou de l'adulte jeune pour réduire le risque de cancers secondaires à long terme ou des tumeurs craniospinales mal placées pour protéger des organes critiques au voisinage proche du volume cible.

Aujourd'hui, l'irradiation thoracique pourrait tirer un avantage significatif des protons grâce à une meilleure protection des tissus sains environnants. La position thoracique centrale de l'œsophage expose significativement le cœur et les poumons à un dépôt de dose significatif en radiothérapie externe. En l'absence de décès lié à ce cancer, les principales causes de décès restent d'origine cardiopulmonaires (10).

2. Bénéfices technologiques et dosimétriques de la protonthérapie appliqués aux cancers de l'œsophage

Plusieurs études dosimétriques ont mis en évidence une corrélation entre les doses délivrées dans les organes à risque thoraciques et les taux de complications postopératoires, après chimioradiothérapie néoadjuvante (12, 13). La modulation d'intensité a démontré déjà un bénéfice dosimétrique évident par rapport à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans les cancers de l'œsophage (14, 15), mais la protonthérapie semble démontrer un bénéfice significatif par rapport à n'importe quelle radiothérapie par photons X, avec ou sans modulation d'intensité, permettant de réduire encore plus les doses aux poumons (16, 17), mais surtout au cœur et plus particulièrement les structures cardiaques antérieures (18-20).

Les installations récentes de protonthérapie sont de plus en plus équipées d'un tomographe conique (cone-beam-CT) permettant un repositionnement quotidien sur tissus mous, et l'IRM en salle de traitement se développe également en protonthérapie. Par ailleurs, la technique de PBS (Pencil Beam scanning) dans de larges volumes, comme ceux étant nécessaires d'être irradiés dans les cancers de l'œsophage, permet de délivrer une protonthérapie d'intensité modulée pour réduire significativement l'irradiation des tissus sains

dans l'axe des deux ou trois faisceaux de protons et ainsi, de mieux se conformer au volume cible.

2.1.Bénéfices dosimétriques

Une réduction des différents paramètres cardiaques est généralement observée grâce à la protonthérapie dans une majorité des études avec un effet d'autant plus marqué que la tumeur se situe sur la partie inférieure de l'œsophage avec donc des rapports cardiaques plus étroits, mais pas toutes (21, 22). Une étude rapportée par Macomber et al. n'a pas montré de différences dans les hautes doses reçues par le cœur (V50 [Vx Gy :volume recevant x Gy]) (23), ce qui est le cas de notre patiente irradiée à l'Institut Curie (figure 2).

Pour les poumons, une réduction de la majorité des paramètres classiquement étudiés est généralement observée également en protonthérapie. Le « bain de faibles doses » irradiant les poumons en RCMI/VMAT explique ces écarts de doses pulmonaires plus importants (dose moyenne, V5Gy, V10Gy) observés, en faveur des protons. Ces faibles doses ont été reliées en clinique à un risque de pneumopathie radique ou de complications postopératoires plus importantes (24, 25). Certaines études rapportent jusqu'à 50 % de réduction (21, 26, 27). Les protons pourraient également réduire le risque de cancer secondaire de 70 % chez des patients avec une longue espérance de vie (28).

Concernant la moelle épinière, les différences dosimétriques sont plus négligeables (29-31). Warren et al. ont mis en évidence une réduction de l'irradiation osseuse vertébrale et donc de la moelle osseuse grâce à la protonthérapie pouvant expliquer la réduction de lymphopénies de grade 4, qui sont observées plus fréquemment en RCMI/VMAT (32). Les doses rapportées au niveau du foie ou de l'estomac sont plutôt conformes aux recommandations habituelles.

2.2.Imagerie de planification et de repositionnement

La planification de traitement pour un cancer de l'oesophage en protonthérapie est le plus souvent réalisée par une scanographie tridimensionnelle qui peut être réalisé soit en respiration libre (cancers de l'oesophage thoracique supérieurs), soit en respiration bloquée ou en « gating » respiratoire (cancers de l'oesophage inférieur ou sous diaphragmatiques). La mise en place de clips aux pôles supérieur et inférieur de la tumeur primitive peuvent également être utiles pour la délimitation du GTV et pour le repositionnement en cours de traitement sur une imagerie de basse (kV) ou haute (MV) énergie, en l'absence de tomographie conique.

Un essai randomisé de stéréotaxie pulmonaire en protonthérapie a été fermé précocement pour différentes raisons dont un manque d'assurance des centres de protons, récemment équipés ou non équipés sur leurs installations d'un tomographe conique pour délivrer de fortes doses en peu de séances sans imagerie des tissus mous en respiration libre (33). Pour les cancers de l'oesophage, souvent irradiés à des stades avancés (stades II-III), la radiothérapie normofractionnée étalée sur cinq à six semaines en combinaison à une chimiothérapie reste le standard, à la différence des cancers localisés du foie, de la prostate, du pancréas ou du poumon où l'hypofractionnement extrême (dans des volumes plus faibles) semble montrer des avantages cliniques. Pour ces raisons, en l'absence de tomographie conique, un repositionnement osseux reste autorisé en protonthérapie, ces tumeurs centrales étant moins mobiles et liées à la respiration que les autres cancers précédemment cités.

2.3.Passive scattering contre Pencil Beam Scanning

D'un point de vue géométrique, l'impact des mouvements d'organes quand une irradiation est délivrée avec des particules de type protons ou carbone est comparable à l'impact en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle par faisceau de photons (à savoir un gradient de dose flou entre le volume cible et les tissus sains, qui impacte essentiellement les marges latérales au volume cible) (34). Cependant, le mouvement des organes dans la cible et à l'intérieur du trajet du faisceau de protons peut modifier la longueur du trajet radiologique de cette particule et donc la distribution de dose déposée en profondeur de manière plus importante que pour des photons.

Au-delà des bénéfices dosimétriques et cliniques inhérents au faisceau de protons et ses caractéristiques physiques liées au pic de Bragg, la modulation d'intensité en protonthérapie permet de réduire encore plus l'irradiation des tissus sains. Néanmoins, l'implémentation de l'IMPT (irradiation par protons avec modulation d'intensité) repose sur l'utilisation d'une technique dite de « Pencil Beam scanning » (PBS), permettant de gagner en conformation pour traiter des grands volumes et qui s'oppose à la technique historiquement utilisée dite de « passive scattering ». En technique PBS, il existe d'autres interférences : une liée aux mouvements anatomiques ou du patient entre les faisceaux en IMPT et une autre liée aux mouvements pendant les fractions et le mouvement du faisceau de particules pour « scanner » le volume à traiter, souvent appelé « interplay effect » et qui peut provoquer des sous dosages ou sur dosages dans le volume cible (35). Il faut noter que les résultats de l'essai de phase II randomisé du MD Anderson Cancer Center avec un critère principal portant sur l'analyse des toxicités délivrait une protonthérapie utilisant une technique dite « passive scattering » (36). Il sera intéressant d'évaluer l'amplitude du bénéfice sur les toxicités observées grâce aux protons dans l'essai NRG-GI006 qui délivre lui une protonthérapie par « Pencil Beam Scanning ».

Un calcul de dose complet quadridimensionnel reste un outil de recherche utilisé dans quelques centres, mais non utilisé en routine car trop chronophage. Une alternative utilisable en routine est de réaliser l'optimisation de traitement sur des volumes définis sur un scanner 4D pour les tumeurs mobiles (tumeurs du tiers inférieur et du cardia).

3. Résultats cliniques

Récemment, l'Université de Pennsylvanie a comparé les résultats de la chimioradiothérapie pour des cancers localement évolués chez 1483 patients traités entre 2011 et 2016 à visée curative dont 150 avaient un cancer oesogastrique et 391 étaient traités par protons. Après analyses avec scores de propension, une chimioprotonothérapie concomitante était associée avec une réduction significative de la toxicité aiguë de grade 3 ou plus à 3 mois (11,5 % contre 27,6 %, $p < 0,001$), y compris en incluant les grades 2, ainsi que des hospitalisations non programmées, avec un meilleur état général conservé pendant le traitement mais sans différences de survie sans maladie, ni de survie globale (37). La protonothérapie a également démontré qu'elle pouvait réduire significativement les taux de lymphopénies de grade 4 pour les cancers de stades III-IV (38) et les tumeurs de l'œsophage distal (38, 39). Les groupes de patients traités par protons sont souvent plus âgés que les patients pris en charge par RCMI. Ono et al. ont démontré que ce traitement était faisable et efficace chez les personnes âgées (40) ainsi que pour réirradier (41, 42).

3.1. Protonothérapie suivie de chirurgie

Après radiochimiothérapie suivie d'une oesophagectomie, les taux de complications postopératoires ont été comparés dans une étude multicentrique portant sur 580 patients

atteints d'un cancer de l'œsophage entre une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (214 patients), une RCMI (n= 255) et une protonthérapie (n=111) (43). L'utilisation de techniques plus conformationnelles épargnant mieux les tissus sains, telles que la RCMI ou la protonthérapie, étaient associées à une réduction significative des complications postopératoires. La protonthérapie réduisait les complications pulmonaires ($p = 0.005$), cardiaques ($p = 0.047$) et de cicatrisation ($p = 0.005$). La durée d'hospitalisation était réduite après chirurgie quand les patients avaient bénéficié d'une protonthérapie plutôt qu'une RCMI (9,3 jours contre 11,6 jours contre 13,2 jours en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle). Néanmoins, il faut noter que les taux de mortalité postopératoire à 90j étaient particulièrement faibles dans le groupe de patients traités par protons (0,9 % contre 4,3 % en RCMI et 4,2 % en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle).

Le groupe du MD Anderson Cancer center a évalué les facteurs prédictifs de complications postopératoires après chimioradiothérapie suivie d'une chirurgie pour un cancer de l'œsophage. Wang et al. ont ainsi évalué 444 patients traités entre 1998 et 2011 et après ajustement des résultats sur des facteurs confondants, les auteurs ont montré une réduction importante des complications pulmonaires (OR [Odds Ratio = 3,154) ou digestives (OR = 1,55) en comparaison avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (13).

3.2. Protonthérapie exclusive

Une première expérience japonaise de protonthérapie exclusive, sans chimiothérapie, avait permis d'observer chez 51 patients atteints d'un cancer de l'œsophage dont 50 étaient épidermoïdes, un taux de contrôle local à 5 ans de 38 %, un taux de survie sans progression de 14 % et un taux de survie globale de 21 % (44). Les patients étaient traités soit exclusivement par protons soit par un complément de dose par protons après une radiothérapie par photons à 46 Gy, pour une dose totale de 79-80 Gy (CGE). La même équipe

a rapporté les résultats d'une protonthérapie jusqu'à 60Gy (CGE) associée à une chimiothérapie par cisplatine et 5-fluoro-uracile délivrée chez 40 patients atteints d'un carcinome épidermoïde non résecable (45). Les taux d'oesophagite de grade 3 étaient doublés avec l'ajout d'une chimiothérapie (23%), mais les résultats carcinologiques semblaient nettement améliorés avec un taux de survie à 2 ans de 75% et un taux de contrôle local de 66 %.

Le groupe du MD Anderson Cancer Center a rapporté ses résultats d'une chimioprotonthérapie concomitante délivrant une dose médiane de 50,4 Gy (CGE) chez 62 patients atteints de cancers de l'œsophage, en majorité des adénocarcinomes (76 %) et dont la moitié environ des patients recevaient ce traitement avant chirurgie par œsophagectomie programmée (47%). Les résultats à 3 ans en termes de taux de contrôle local, taux de survie sans rechute et taux de survie globale étaient respectivement de 57%, 52% et 52% (46). Seulement 10% des patients ont vu se développer une oesophagite de grade 3 avec moins de 10 % de cas toxicité de grade 3 ou plus, par ailleurs.

L'expérience à long terme du MD Anderson Cancer Center rapportée sur 343 patients pris en charge par chimioradiothérapie exclusive pour un cancer de l'œsophage inopérable entre 2007 et 2014 par RCMi (n= 211) ou protonthérapie (n= 132) a également été rapportée (21). La répartition des caractéristiques des patients était similaire entre les groupes pris en charge par radiothérapie conformationnelle et RCMi mais les patients traités par protons étaient significativement plus âgés. Les taux de survie sans progression ($p = 0,001$) et de survie globale ($p = 0,011$) étaient significativement meilleurs dans le groupe de patients traités par protons. En analyse multifactorielle, la RCMi était corrélée avec une survie globale moins longue (HR [Hazard Ratio] = 1,454, $p = 0,01$) et un moins bon taux de survie sans progression (HR, 1,562; $P = 0,001$). Le bénéfice de la protonthérapie en survie globale était limité aux patients atteints de tumeur de stade III.

3.3. Essais cliniques

Les premiers essais randomisés testant la protonthérapie ont été conduits chez des patients atteints de cancers de prostate localisés ou localement évolués dans les années 80-90 par le groupe du Massachusetts General Hospital afin de permettre une escalade de dose par un complément de dose par protons (47, 48). De véritables études randomisées comparant une photonthérapie et une protonthérapie n'ont été conduites que très récemment, ces trois dernières années. Deux essais de phase II randomisés, un pour les cancers du poumon non à petites cellules de stades II-III et l'autre pour les cancers localisés traités par irradiation stéréotaxique. Bien que ces deux études aient montré des résultats cliniques très en faveur de la protonthérapie, les résultats restent critiquables compte tenu d'une sélection de patients différentes entre les bras photons et protons, parfois liée à des différences dosimétriques faisant sortir les patients de ces études (49-51).

Des revues systématiques, en complément de ces données rétrospectives, ont confirmé des données convergentes et de plus en plus évidentes se traduisant par un bénéfice clinique en termes de réduction de toxicité, des complications postopératoires ou des durées d'hospitalisation par rapport aux photons, des protons pour traiter les cancers de l'œsophage (52).

Des essais cliniques ont débuté plus récemment, dont certains résultats ont déjà été rapportés. Au moins quatre études évaluant la protonthérapie dans les cancers de l'œsophage sont conduites, dont une a déjà été publiée et une large étude de phase III est actuellement en train de se monter en Europe.

Trois études à un bras sont en cours : une étude pilote (n= 30) conduite par la Mayo Clinic (NCT02452021) a testé l'utilité de l'IMPT de 50Gy (CGE) associée à une chimiothérapie

(Carboplatine-paclitaxel), suivie d'une chirurgie pour des tumeurs résecables. Le recrutement est fini et les résultats sont en attente. Une étude de phase I d'escalade de dose en combinaison avec une chimiothérapie est réalisée par l'Université de Pennsylvanie (NCT02213497). Enfin, une étude de phase II est conduite par la Loma Linda University pour les cancers de l'œsophage résecables (n= 38) dont l'objectif principal est la survie globale (NCT01684904).

Un essai randomisé de phase IIb comparant la protonthérapie et la RCMI a été récemment publié par le groupe du MD Anderson Cancer Center (NCT01512589) (36). Le critère principal était le taux de toxicités avec un co-critère de survie sans progression. Cet essai pragmatique autorisait des patients jusqu'à un indice de performance selon l'OMS de 2, les deux types d'histologie (adénocarcinome et épidermoïde), la possibilité d'avoir une chimiothérapie d'induction, différents régimes de chimiothérapie et des tumeurs non résecables ou potentiellement résecables. Les patients recevaient une protonthérapie ou une photonthérapie à la dose de 50,4 Gy (CGE) contre 50,4Gy associée à une chimiothérapie concomitante et étaient stratifiés selon la possibilité de résection, la délivrance d'une chimiothérapie d'induction, le stade et l'histologie. Les patients étaient réévalués quatre à six semaines après la fin du traitement par TEP scanographie et œsogastroscoie pour définir l'éligibilité à une œsophagectomie qui était réalisée huit à dix semaines après la fin de la radiochimiothérapie. Le critère principal de toxicités était défini par un score composite de 13 items pour chacun des 11 effets secondaires analysés (incluant sept complications postopératoires à 30 jours et 6 toxicités tardives jusqu'à 12 mois). L'essai a été arrêté prématurément après l'inclusion de 145 patients entre 2012 et 2019, juste avant l'analyse intermédiaire prévue à 67 % des inclusions. L'étude a été stoppée suite à l'ouverture d'un nouvel essai randomisé dans les mêmes indications du NRG-Oncology sur lequel nous reviendrons. Les dossiers de 107 patients étaient évaluables et 51 ont subi une chirurgie de clôture. Les deux groupes de traitement étaient comparables en dehors de l'indice de

performance qui était moins bon dans le groupe de patients traités par protons. Avec un recul médian de 44,1 mois, le taux de toxicité était 2,3 fois supérieur en RCMI à celui observé en protonthérapie ($p = 0,018$) et le score moyen de complications était 7,6 fois plus important dans le groupe de patients pris en charge par RCMI ($p = 0,02$). La durée d'hospitalisation moyenne semblait inférieure en protonthérapie à celle en photonthérapie (8 jours contre 13 jours, $p = 0,06$) sans que cela soit observé sur les valeurs médianes. Les taux de survie sans progression et de survie globale à 3 ans ainsi que la qualité de vie n'étaient pas différents entre les deux groupes. A noter, un taux de lymphopénie de grade 4 plus important dans le groupe pris en charge par RCMI, ce qui a été relié dans la littérature avec une survie moins longue dans les cancers de l'œsophage (53). Bien que le critère principal de cette étude ne soit pas standard, il a l'avantage d'être plus sensible pour détecter des différences mineures observées sur plusieurs organes en combinant 11 effets secondaires d'intérêt, ce qui n'aurait pas été significatif statistiquement pour chaque organe si étudié individuellement (5 contre 1 fibrillation atriale, 6 contre 2 épanchements du péricarde, 3 contre 2 épanchements pleuraux nécessitant une intervention médicale, 3 contre 1 pneumopathies de grade 2 ou plus, 4 contre 0 SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë), 4 contre 0 réintubations, 7 contre 0 pneumopathies postopératoires).

Pour confirmer ces résultats monocentriques réalisés sur une longue période par un centre d'excellence, le NRG-Oncology a débuté un nouvel essai multicentrique randomisé de phase III (NRG-GI006, NCT03801876) comparant une protonthérapie à une RCMI par photons, toutes les deux associées à une chimiothérapie par Carboplatine-paclitaxel, à la dose de 50,4Gy chez des patients atteints de cancers de l'œsophage. L'objectif principal de cet essai est de démontrer un bénéfice ou une non infériorité en survie globale grâce aux protons et une amélioration du taux de toxicité cardiopulmonaire de grade 3 ou plus.

Un autre essai européen de phase III coordonné par Cai Grau à l'Université d'Aarhus (Danemark) intitulé PROTECT (PROton vs Photon Therapy for Esophageal Cancer – a Trimodality strategy) va comparer chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement évolué mais résécable, une chimioradiothérapie préopératoire par photons contre protons suivie d'une chirurgie. La chimiothérapie concomitante sera du Carboplatine et du paclitaxel. Le schéma de radiothérapie sera stratifié selon les centres et donc selon la dose choisie par centre : 41,4Gy en 23 séances ou 50,4Gy en 28 séances. L'histologie (épidermoïde contre adénocarcinome) et la technique chirurgicale (ouverte contre mini-invasive) Il est prévu d'inclure 396 patients pour espérer en objectif principal une réduction de 10 % des taux de complications pulmonaires préopératoires et postopératoires à 30 jours. En France, l'Institut Curie, le Centre Antoine Lacassagne et le Centre Léon Bérard participeront à cet essai européen.

4. Réirradiation

La protonthérapie est une technique qui pourrait être plus séduisante que les photons pour irradier des seconds cancers localisés au niveau de l'œsophage en terrain irradié après un premier cancer (cancers thoraciques, cancers de l'axe spinal, cancers du sein avec irradiation de la chaîne mammaire interne) en protégeant les tissus sains, pour lesquels les photons ne permettraient pas de limiter cette dose aux organes à risque critiques (41, 42). Il faut néanmoins rester vigilant avec les indications de réirradiations par protons pour des tumeurs mobiles (cancers du bas œsophage) où la pénombre des protons peut donner plusieurs incertitudes (54). Les jeunes patients traités dans l'enfance pour un cancer par radiothérapie par photons pourraient bénéficier néanmoins des protons pour traiter un 2^{ème} cancer, plusieurs années après une rémission d'un premier cancer. Nous rapportons l'expérience à l'Institut Curie d'une femme de 27 ans traitée 15 ans plus tôt par irradiation pour un médulloblastome

et qui nous a été adressée au centre de protonthérapie de l'Institut Curie en 2018 pour un carcinome indifférencié localement évolué de l'œsophage en terrain irradié. Nous avons délivré une protonthérapie dans des larges volumes incluant une irradiation prophylactique ganglionnaire à 40 Gy (CGE) et un complément de dose jusqu'à 50 Gy (CGE) dans la tumeur primitive (**Figure 1**). Une chimiothérapie concomitante par FOLFOX-4 (5-fluoro-uracile, oxaliplatine, acide folinique) selon le schéma Prodigé-5 était associée. A la fin du traitement, la patiente a présenté une œsophagite de grade 2 comme seule toxicité et reste en réponse complète aux dernières nouvelles.

5. Conclusions

La protonthérapie a démontré qu'elle permettait de réduire les toxicités et qu'elle protégeait mieux la qualité de vie chez des patients atteints d'une variété différente de cancers (cancers ORL, chordomes, cancers des poumons, cancers hépatocellulaires). Néanmoins des essais randomisés manquent pour permettre de généraliser uniformément l'accès à la protonthérapie dans de nouvelles indications, en dehors des cancers pédiatriques, des tumeurs oculaires et des chordomes qui sont des indications reconnues. Malgré la reconnaissance depuis plus de 30 ans de la protonthérapie comme une technique présentant des avantages techniques, dosimétriques et cliniques démontrés, ses deux plus grandes critiques sont liées à son coût et au manque d'essais randomisés pour démontrer sa supériorité par rapport à une irradiation par faisceaux de photons. Actuellement, les appareils de protonthérapie compacts ont facilité son développement dans le monde avec un coût qui a diminué. La protonthérapie est un traitement coût-efficace dans certains cancers de pronostic défavorable tels que les cancers de l'œsophage localement évolués, pour lesquels un traitement multimodal avec une chimiothérapie concomitante et une chirurgie avec des hospitalisations prolongées sont

souvent nécessaires, au prix d'un taux de mortalité important en rapport avec la toxicité induite par ces traitements. Un essai randomisé de phase II américain témoigne d'un bénéfice clinique évident par rapport à une RCMI. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par deux autres essais de phase III en cours chez des patients atteints de cancers de l'œsophage opérables (NRG-GI006 aux États Unis et PROTECT en Europe) ou non opérables (NRG-GI006).

REFERENCES

1. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof M, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1995-2004.
2. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7.
3. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017;81:183-90.
4. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):851-6.
5. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84.
6. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Cancer*. 2012;118(10):2632-40.
7. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1167-74.
8. Crehange G, M'Vondo, C., Bertaut A., Pereira, R., Rio, E., Peiffert D., Gnep, K., Benezery, K., Ronchin, P., Noel, G., Mineur, L., Drouillard, A., Blanc, J., Rouffiac, M., Boustani, J., editor Dose escalated chemoradiotherapy in esophageal cancer : randomized phase 2/3 CONCORDE trial. ESTRO; 2021 August 29th; Madrid.
9. Hulshof M, Geijssen, E., Rozema, T., Oppedijk, V., Buijssen, J., Neelis, K., Nuyttens, J., van der Sangen, M., Jeene, P., Reinders, J., van Berge Henegouwen, M., Thanos, A., van Hooft, J., van Laarhoven, H., van der Gaast, A., editor Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; 2020 January 23th-25th; San Francisco: Journal of Clinical Oncology.

10. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1078-85.
11. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(2):407-21.
12. Hatakenaka M, Yonezawa M, Nonoshita T, Nakamura K, Yabuuchi H, Shioyama Y, et al. Acute cardiac impairment associated with concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: magnetic resonance evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):e67-73.
13. 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.* 2013;86(5):885-91.
14. Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP, Tait DM, Dearnaley DP, Webb S. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2001;61(2):157-63.
15. Fenkell L, Kaminsky I, Breen S, Huang S, Van Prooijen M, Ringash J. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiother Oncol.* 2008;89(3):287-91.
16. Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, et al. Intensity-modulated proton therapy further reduces normal tissue exposure during definitive therapy for locally advanced distal esophageal tumors: a dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1336-42.
17. Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, McGuire SE, Yaremko B, Komaki R, et al. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(1):278-87.
18. Grosshans D, Boehling NS, Palmer M, Spicer C, Erice R, Cox JD, et al. Improving cardiac dosimetry: Alternative beam arrangements for intensity modulated radiation therapy planning in patients with carcinoma of the distal esophagus. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(1):41-5.
19. Kole TP, Aghayere O, Kwah J, Yorke ED, Goodman KA. Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1580-6.
20. Shiraishi Y, Xu C, Yang J, Komaki R, Lin SH. Dosimetric comparison to the heart and cardiac substructure in a large cohort of esophageal cancer patients treated with proton beam therapy or Intensity-modulated radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2017;125(1):48-54.
21. Xi M, Xu C, Liao Z, Chang JY, Gomez DR, Jeter M, et al. Comparative Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy Using Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy for Esophageal Cancer: A Retrospective, Single-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(3):667-76.
22. Wang X, Palaskas NL, Yusuf SW, Abe JI, Lopez-Mattei J, Banchs J, et al. Incidence and Onset of Severe Cardiac Events After Radiotherapy for Esophageal Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1682-90.
23. Macomber MW, Bowen SR, Gopan O, Yeung R, Apisarnthanarax S, Zeng J, et al. Heart Dose and Outcomes in Radiation Treatment for Esophageal Cancer. *Cureus.* 2018;10(3):e2378.
24. Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu CS, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1399-407.
25. 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.* 2006;64(3):692-9.

26. Makishima H, Ishikawa H, Terunuma T, Hashimoto T, Yamanashi K, Sekiguchi T, et al. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *J Radiat Res.* 2015;56(3):568-76.
27. Shiraishi Y, Fang P, Xu C, Song J, Krishnan S, Koay EJ, et al. Severe lymphopenia during neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer: A propensity matched analysis of the relative risk of proton versus photon-based radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2018;128(1):154-60.
28. Celik E, Baus W, Baues C, Schroder W, Clivio A, Fogliata A, et al. Volumetric modulated arc therapy versus intensity-modulated proton therapy in neoadjuvant irradiation of locally advanced oesophageal cancer. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):120.
29. Hirano Y, Onozawa M, Hojo H, Motegi A, Zenda S, Hotta K, et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):23.
30. Liu C, Bhangoo RS, Sio TT, Yu NY, Shan J, Chiang JS, et al. Dosimetric comparison of distal esophageal carcinoma plans for patients treated with small-spot intensity-modulated proton versus volumetric-modulated arc therapies. *J Appl Clin Med Phys.* 2019;20(7):15-27.
31. Warren S, Partridge M, Bolsi A, Lomax AJ, Hurt C, Crosby T, et al. An Analysis of Plan Robustness for Esophageal Tumors: Comparing Volumetric Modulated Arc Therapy Plans and Spot Scanning Proton Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):199-207.
32. Warren S, Hurt CN, Crosby T, Partridge M, Hawkins MA. Potential of Proton Therapy to Reduce Acute Hematologic Toxicity in Concurrent Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(3):729-37.
33. Veiga C, Janssens G, Teng CL, Baudier T, Hotoiu L, McClelland JR, et al. First Clinical Investigation of Cone Beam Computed Tomography and Deformable Registration for Adaptive Proton Therapy for Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):549-59.
34. Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):41-51.
35. Bert C, Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy. *Phys Med Biol.* 2011;56(16):R113-44.
36. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, Tidwell RS, Smith GL, Lei X, et al. Randomized Phase IIB Trial of Proton Beam Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1569-79.
37. Baumann BC, Mitra N, Harton JG, Xiao Y, Wojcieszynski AP, Gabriel PE, et al. Comparative Effectiveness of Proton vs Photon Therapy as Part of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(2):237-46.
38. Routman DM, Garant A, Lester SC, Day CN, Harmsen WS, Sanheuzza CT, et al. A Comparison of Grade 4 Lymphopenia With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Esophageal Cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2019;4(1):63-9.
39. Fang P, Shiraishi Y, Verma V, Jiang W, Song J, Hobbs BP, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Proton Therapy in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Int J Part Ther.* 2018;4(3):23-32.
40. Ono T, Nakamura T, Azami Y, Yamaguchi H, Hayashi Y, Suzuki M, et al. Clinical results of proton beam therapy for twenty older patients with esophageal cancer. *Radiol Oncol.* 2015;49(4):371-8.
41. DeCesaris CM, McCarroll R, Mishra MV, Glass E, Greenwald BD, Carr S, et al. Assessing Outcomes of Patients Treated With Re-Irradiation Utilizing Proton Pencil-Beam Scanning for Primary or Recurrent Malignancies of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. *J Thorac Oncol.* 2020;15(6):1054-64.
42. Fernandes A, Berman AT, Mick R, Both S, Lelionis K, Lukens JN, et al. A Prospective Study of Proton Beam Reirradiation for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):483-7.
43. Lin SH, Merrell KW, Shen J, Verma V, Correa AM, Wang L, et al. Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2017;123(3):376-81.

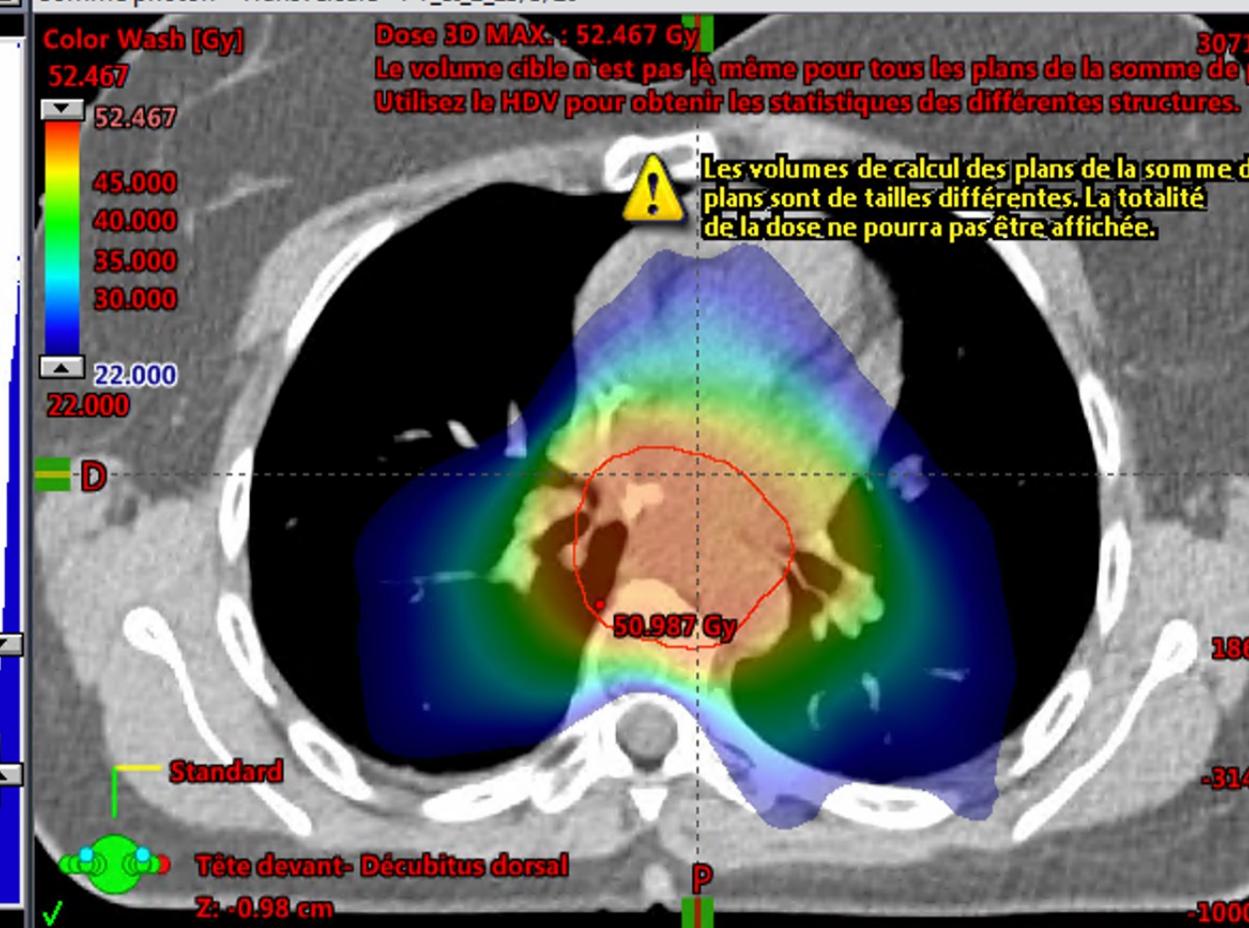
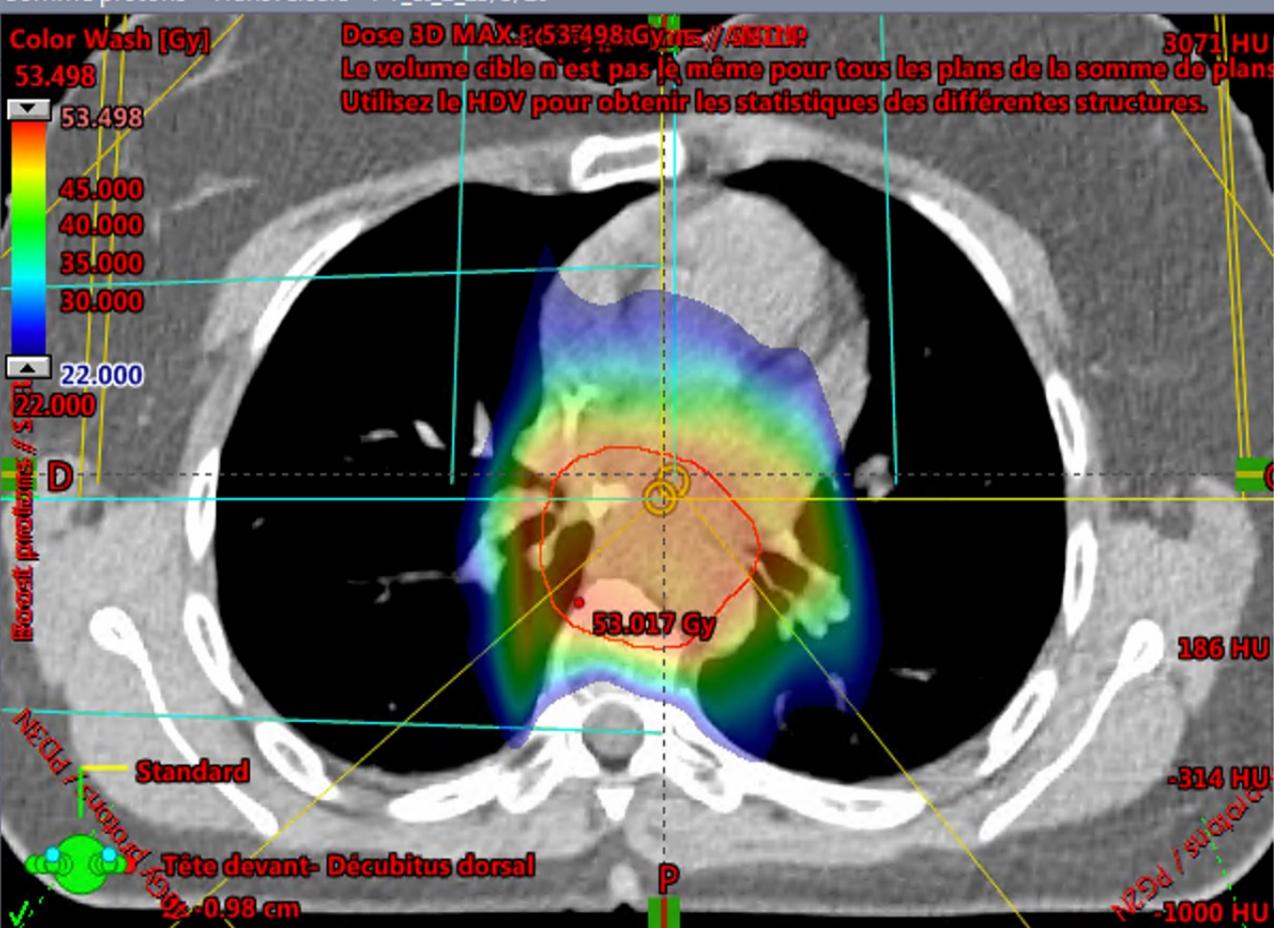
44. Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, Hashii H, Nakahara A, Terashima H, et al. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(9):482-8.
45. Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, Hyodo I, Hisakura K, Terashima H, et al. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(3):1757-62.
46. Lin SH, Komaki R, Liao Z, Wei C, Myles B, Guo X, et al. Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):e345-51.
47. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(1):3-12.
48. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1233-9.
49. Giaddui T, Chen W, Yu J, Lin L, Simone CB, 2nd, Yuan L, et al. Establishing the feasibility of the dosimetric compliance criteria of RTOG 1308: phase III randomized trial comparing overall survival after photon versus proton radiochemotherapy for inoperable stage II-III B NSCLC. *Radiat Oncol.* 2016;11:66.
50. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly MS, Fossella FV, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(18):1813-22.
51. Nantavithya C, Gomez DR, Wei X, Komaki R, Liao Z, Lin SH, et al. Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Body Proton Therapy for High-Risk, Medically Inoperable, Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(3):558-63.
52. Verma V, Lin SH, Simone CB, 2nd, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(4):644-64.
53. Davuluri R, Jiang W, Fang P, Xu C, Komaki R, Gomez DR, et al. Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(1):128-35.
54. Brandal P, Bergfeldt K, Aggerholm-Pedersen N, Backstrom G, Kerna I, Gubanski M, et al. A Nordic-Baltic perspective on indications for proton therapy with strategies for identification of proper patients. *Acta Oncol.* 2020;59(10):1157-63.

Figure 1. Comparaison dosimétrique sur scanographie quadrimensionnelle entre protonthérapie (gauche) et arthrothérapie volumétrique modulée (VMAT) (droite) faite à l'Institut Curie pour un carcinome indifférencié du tiers moyen de l'œsophage en terrain irradié. La patiente de 27 ans a été irradiée dans l'enfance pour un médulloblastome de la fosse postérieure opéré, pour lequel elle avait reçu en photons à l'époque une dose de 35Gy sur l'axe craniospinal. La balistique des protons a comporté un faisceau antérieur et deux faisceaux obliques postérieurs.

Figure 2. Comparaison dosimétrique d'une protonthérapie et d'une arthrothérapie volumétrique modulée (VMAT) : Histogramme dose-volumes des organes à risque mettant en évidence un gain significatif au niveau de l'irradiation des poumons, des seins et de la dose intégrale en faveur de la protonthérapie.

Légende : Protons (lignes avec carrés) vs VMAT (lignes avec triangles) :

- Moëlle (rose) : Dmax 18,5Gy vs 16 Gy ;
- Cœur (orange) : Dmoyenne 24Gy vs 27Gy ; V40Gy= 19Gy vs 18,4Gy
- Poumons (pointillet) : Dmoyenne 12,3Gy vs 22Gy ; V20Gy= 21,1Gy vs 50,4Gy
- Sein droit (jaune) : Dmoyenne 1Gy vs 7,9Gy ; Dmax 23,8Gy vs 15Gy
- Sein gauche (bleu) : Dmoyenne 1,7Gy vs 9,2Gy ; Dmax 21,1Gy vs 20Gy
- Dose intégrale (vert clair) : Dmoyenne 3,7Gy vs 7,4Gy



Somme protons - Frontale - PT_SI_2_23/3/20

Somme protons - Sagittale - PT_SI_2_23/3/20

Somme photon - Frontale - PT_SI_2_23/3/20

Somme photon - Sagittale - PT_SI_2_23/3/20

