



RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DE L'ADENOCARCINOME PANCREATIQUE : REVUE DE LA LITTERATURE

Mémoire présenté par

Docteur FILALI HAJAR

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : Radiothérapie



Sous la direction du Professeur : Bouhafa Touria

Session Juin 2023

TABLE DES MATIERES

RESUME	5
INTRODUCTION.....	6
I. Généralités sur l'adénocarcinome pancréatique	7
1. Épidémiologie	7
2. Prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique localement avancé	7
II. Place de la radiothérapie dans la prise en charge du CPLA.....	8
1. Radiothérapie conventionnelle.....	8
2. Radiothérapie stéréotaxique	9
3. Radiothérapie adaptative (RTA).....	10
III. Objectifs	10
REVUE DE LA LITTERATURE	11
I. Matériels et Méthodes	12
II. Résultats	14
1. Études prospectives	14
2. Études rétrospectives	18
III. Discussion	27
1. Contrôle local (CL) et survie globale (SG).....	27
2. Dose prescrite.....	29
3. Dose biologique efficace (BED)	30
4. Gestion des mouvements	31
5. Volumes	32
6. Toxicités.....	33
7. Chimiothérapie séquentielle	35
8. Prise en charge chirurgicale.....	36

9. Rapport coût-efficacité	38
CONCLUSION	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41
ANNEXES	53

LISTE DES ABREVIATIONS

AHC	: Artère Hépatique Commune
AMS	: Artère Mésentérique Supérieure
BED	: Dose Biologique Efficace
CBCT	: Cone Beam Computed Tomography
CL	: Contrôle Local
CPLA	: Cancer du Pancréas Localement Avancé
CTV	: Clinical Target Volume
DVH	: Dose Volume Histogramme
Gy	: Gray
GTV	: Gross Tumor Volume
ICRU	: International Commission on Radiation Units and Measurements
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ITV	: Internal Target Volume
MCO	: Multi-Criteria Optimization
OAR	: Organes A Risque
PTV	: Planning Target Volume
RCMI	: Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCT	: Radio-Chimiothérapie
RTA	: Radiothérapie Adaptative
SG	: Survie Globale
TC	: Tronc Commun
VMS	: Veine Mésentérique Supérieure
5-FU	: 5 Fluoro Uracile

RESUME

CONTEXTE : La radiothérapie stéréotaxique du cancer du pancréas localement avancé (CPLA) est une option de traitement émergente. L'objectif de ce travail est, dans un premier temps, de réaliser une revue de la littérature des essais prospectifs et rétrospectifs publiés, afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance, les données techniques, et de discuter des orientations futures. Dans un second temps, l'objectif est de réaliser une évaluation dosimétrique de la radiothérapie adaptative.

REVUE DE LA LITTERATURE : La plupart des études rapportent un contrôle local d'environ 75 %, sans preuve d'amélioration de la survie globale. Les toxicités digestives peuvent être par ailleurs non négligeables, avec jusqu'à 22 % et 44 % de toxicités aiguës et tardives de grade 3 et plus.

CONCLUSION : Il n'existe pas aujourd'hui, de directives standardisées pour le traitement et le schéma de prise en charge en radiothérapie stéréotaxique du CPLA. La radiothérapie adaptative est une option pertinente dans la prise en charge du CPLA, avec un probable avantage dosimétrique en termes d'épargne aux OAR chez certains patients, comme le suggèrent plusieurs études ayant évalué notamment la RTA guidée par l'IRM.

INTRODUCTION

I. Généralités sur l'adénocarcinome pancréatique

1. Épidémiologie

Le cancer du pancréas, 12^{ème} cancer classé au monde, se place au cinquième rang des cancers digestifs. Son incidence varie d'une région à l'autre et selon les populations.

L'incidence la plus élevée était en Europe (7,7 pour 100 000 habitants) et en Amérique du Nord (7,6 pour 100 000 habitants), suivie de l'Océanie (6,4 pour 100 000 habitants). Le taux le plus bas a été observé en Afrique avec une incidence estimée à 2,2 pour 100 000 habitants.

Au Maroc, il représente le troisième cancer digestif avec une incidence entre 1.9 et 2.9% selon les registres de cancer nationaux.

Il s'agit dans plus de 90% des cas d'un adénocarcinome. Il reste le cancer digestif dont le pronostic est le plus défavorable, avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans, tous stades confondus, de 7% à 8%

2. Prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique localement avancé

Du point de vue de nombreux auteurs, la chirurgie est aujourd'hui considérée comme le seul traitement potentiellement curatif, pour autant, le taux de récurrence après chirurgie reste élevé (1,2). La prise en charge chirurgicale d'emblée est limitée à un faible nombre de patients : 10 % des patients sont diagnostiqués à un stade borderline résecable (stade II), 30 % à un stade localement avancé (stade III), et 60%, métastatique d'emblée (stade IV) (annexe 1). Ainsi, on peut individualiser ; Tumeur borderline : contact inférieur à 180° avec l'artère mésentérique supérieure (AMS) ou le tronc cœliaque (TC), contact court avec l'artère hépatique commune (AHC) ou la veine mésentérique supérieure (VMS), et le stade localement avancé : contact supérieur à 180° avec l'AMS, le TC ou occlusion tumorale chirurgicalement non

reconstructible pour la VMS ou l'AHC (3).

La stratégie d'induction dans le cancer du pancréas localement avancé (CPLA), se base généralement sur une chimiothérapie par FOLFIRINOX, afin d'envisager une prise en charge chirurgicale. En 2011, un essai de phase III, a démontré une amélioration significative de la médiane de SG, passant de 6,8 mois avec la gemcitabine à 11,1 mois avec le FOLFIRINOX, dans le cancer du pancréas métastatique (4). La méta-analyse de Suker et al., reprenant les résultats des séries évaluant le FOLFIRINOX dans le CPLA, montre un potentiel bénéfique du FOLFIRINOX en terme de SG (5).

II. Place de la radiothérapie dans la prise en charge du CPLA

1. Radiothérapie conventionnelle

Aujourd'hui, la place de la radiothérapie n'est pas consensuelle. L'essai LAP-07, a évalué la radio-chimiothérapie (RCT) versus chimiothérapie seule dans le CPLA, chez des patients qui présentaient un contrôle de la maladie sous chimiothérapie d'induction. Cet essai n'a pas montré de différence significative en terme de SG : 16,5 mois pour le groupe GEMCITABINE versus 15,2 mois pour le groupe RCT (6). Cependant, la RCT permettrait une meilleure survie sans progression, pour des patients chez qui le contrôle local (CL) est pertinent (7,8). En effet, les CPLA peuvent se manifester par des douleurs liées à l'envahissement du plexus coélique, ou des signes obstructifs. Un traitement de consolidation par radiochimiothérapie est ainsi souvent réalisé en l'absence de progression lésionnelle (9).

Les recommandations 2021 du Recorad soulignent que la place de la radiothérapie dans les CPLA est aujourd'hui controversée. La RCT en association au 5-FU ou analogue, en l'absence de progression sous chimiothérapie peut être une option, à la dose de 50,4 à 54 Gy en 1,8 Gy (10). La forte radiosensibilité des organes à risque (OAR) de proximité, limite la dose administrée en radiothérapie conventionnelle. Le développement de nouvelles techniques pourrait permettre d'améliorer la tolérance ou d'augmenter les doses délivrées à la tumeur.

2. Radiothérapie stéréotaxique

La définition de la radiothérapie stéréotaxique n'est pas univoque. Ainsi, selon Papiez (11) en 2003, puis selon Potters (12) en 2010, il s'agit d'une technique d'irradiation extrêmement précise, avec contrôle de la cible et de ses mouvements, permettant de délivrer de fortes doses par fraction (dose unique ou hypofractionnement) à la tumeur, en limitant la dose aux OAR. Cette technique permet d'obtenir une dose cible élevée et un gradient de dose important, ceci principalement grâce à la convergence de faisceaux de petite taille (11).

Selon le rapport 91 de l'ICRU, la radiothérapie stéréotaxique se définit par l'administration de fortes doses par fraction, qui doit être extrêmement précise et reproductible (13). La justification de cette technique associée à l'hypofractionnement, semble intéressante dans le contexte clinique particulier du CPLA ;

1. Diminuer le temps total de traitement (environ 2 semaines versus 6 semaines),
2. Optimiser l'intervalle sans thérapie systémique,
3. Diminuer le volume total irradié,
4. Délivrer une dose biologique efficace (BED) potentiellement supérieure à celles délivrées par la radiothérapie conventionnelle, dans le cas d'une maladie relativement radio-résistante (14).

Ceci pourrait permettre un meilleur CL, cependant des toxicités sévères en particulier duodénales ont été décrites dans quelques séries, avec une corrélation significative entre la toxicité duodénale et la dose prescrite (15,16).

3. Radiothérapie adaptative (RTA)

La radiothérapie adaptative (RTA) correspond à l'ajustement quotidien des plans de traitement, en réponse aux changements anatomiques et/ou biologiques spécifiques, qui peuvent se produire au cours du traitement. Les tumeurs pancréatiques semblent être de bonnes candidates à la RTA, compte tenu des OAR de proximité, comme le duodénum et l'estomac, de leurs variations anatomiques quotidiennes possibles (17,18), et des toxicités éventuelles. L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM), offre une qualité d'image supérieure pour la délimitation des volumes cibles et des structures anatomiques abdominales supérieures (19). Ainsi, la RTA, couplée à l'IRM pourrait être une technique pertinente pour la prise en charge de cette pathologie. Il semble donc intéressant, de se poser la question de savoir quels seraient les patients qui, potentiellement, bénéficieraient de cette technique, qui présente un coût important en ressources humaines et un investissement matériel conséquent.

III. Objectifs

Nous avons ainsi réalisé une revue de la littérature des essais prospectifs et rétrospectifs, évaluant la radiothérapie stéréotaxique dans le CPLA, associée ou non à de la chimiothérapie.

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Matériels et Méthodes

Cette revue de la littérature est construite sur la base de la méthode de sélection PRISMA (« Preferred Reporting Items for Systemic Review and Meta-Analyses »).

Une revue systématique de la littérature scientifique a été réalisée à partir de la base de données PubMed ou MEDLINE. Les mots clés suivants constituaient la recherche : « SBRT » OU « SABR » OU « stereotactic body radiation therapy » OU « stereotactic body radiotherapy » OU « radiosurgery » OU « stereotactic radiosurgery », ET « pancreatic cancer » OU « pancreatic neoplasms » OU « pancreatic carcinoma », ET « unresectable » OU « locally advanced ». Aucune limite de date n'a été utilisée. D'autres articles ont été sélectionnés à partir des références bibliographiques de revues de la littérature déjà publiées.

Les critères d'inclusion étaient les études prospectives, ou rétrospectives, incluant des patients présentant un adénocarcinome pancréatique confirmé histologiquement (CPLA), études incluant au moins 10 patients, radiothérapie stéréotaxique avec ou sans chimiothérapie (concomitante, pré- ou post-radiothérapie), avec pour critère de jugement principal ou secondaire, la SG, le CL, ou locorégional (à 1 et/ou 2 ans), articles publiés en anglais. Quelques études comprenaient également des patients pris en charge pour un adénocarcinome pancréatique borderline.

Les informations suivantes ont été extraites des études : le type d'étude, le nombre de patients (nombre total, patients présentant un adénocarcinome localement avancé, ou borderline), dose totale délivrée, nombre de fractions, isodose de

prescription, survie médiane, CL à 1 et/ou 2 ans, incidence des toxicités aiguës et tardives de grade 3 et/ou 4, taux de résection chirurgicale (si disponible), chimiothérapie concomitante, avant ou après radiothérapie stéréotaxique, définition des volumes (*Planning Target Volume (PTV)*, *Clinical Target Volume (CTV)*), irradiation (ou non) des aires ganglionnaires, présence (ou non) d'un tracking, création (ou non) d'un *Internal Target Volume (ITV)*. La recherche et la sélection des articles sont détaillées dans la Figure 1.

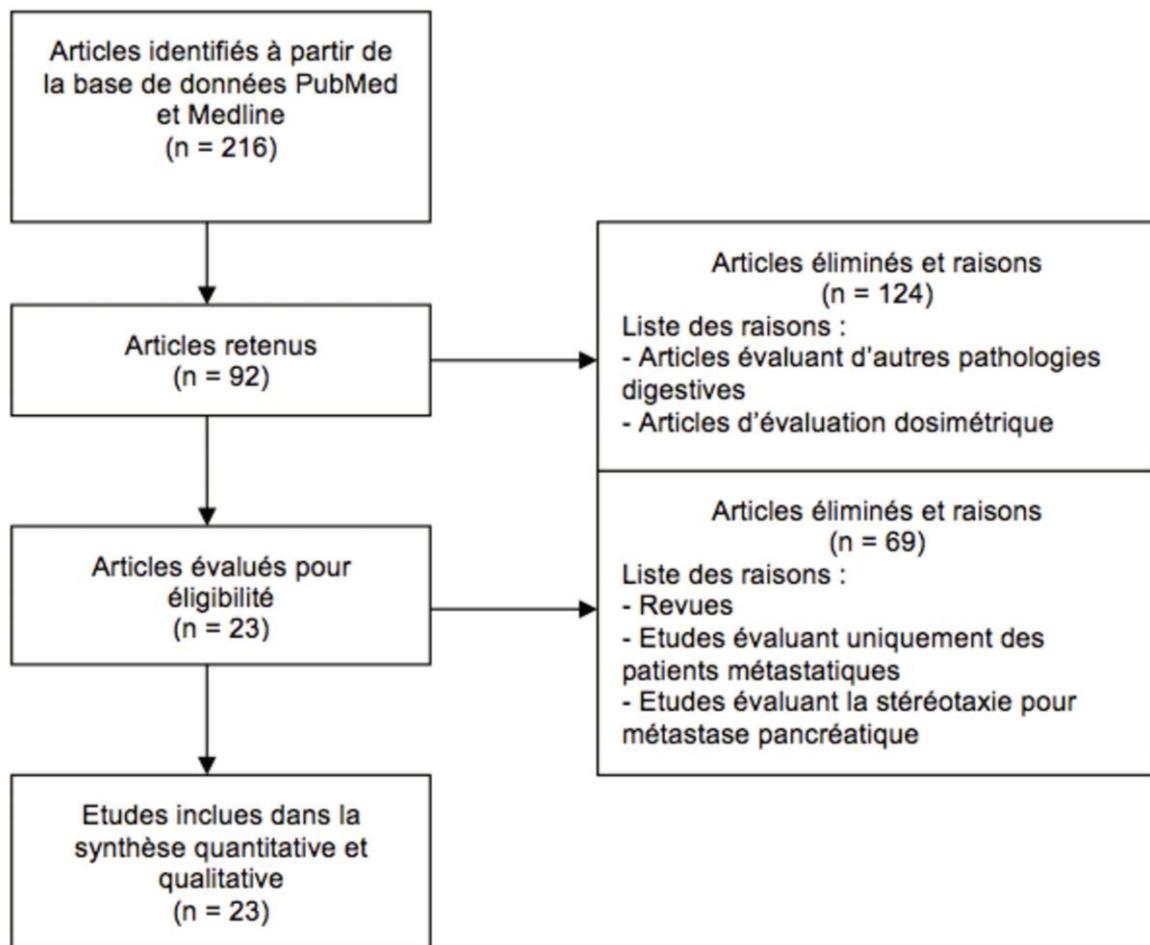


Figure 1 – Recherche et sélection des articles

II. Résultats

1. Études prospectives

Les premiers essais prospectifs évaluant la radiothérapie stéréotaxique dans le CPLA, ont été réalisés par l'équipe de Stanford. Koong et al. ont évalué dans une étude de phase I, chez 15 patients présentant un CPLA, une escalade de dose. Une fraction unique de 15, 20 ou 25 Gy (prescription sur l'isodose 60 %) a été administrée. Il était observé un CL de 100 % à un an dans le groupe de patients recevant 25 Gy, avec 33 % de toxicité aiguë de grade 1-2 et aucune toxicité de grade 3. La médiane de survie était cependant courte, de 11 mois pour tous les patients et de 8 mois pour le groupe recevant 25 Gy, liée à une progression systémique rapide de la maladie. Deux patients étaient encore en vie, avec un CL, à 7 mois de la radiothérapie. La paroi duodénale adjacente à la tumeur pancréatique était couverte par l'isodose 50 % de la prescription.

La dose moyenne au duodénum était de 14,5 Gy et 5 % du duodénum recevait 22,5 Gy (20).

La même équipe de Stanford a ensuite évalué, au cours d'un essai prospectif de phase II, chez 19 patients, un traitement par RCT concomitante à base de 5-FU et 45Gy en Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) pendant 5 semaines, suivi d'une fraction de 25 Gy en stéréotaxie. 69 % des patients ont présenté des toxicités aiguës de grade 1-2, 13 % de grade 3, et 12,5 % des patients, des toxicités tardives de grade 2 à type d'ulcère. Le CL était de 94 % à 1 an, avec une médiane de survie de 33 semaines, pour un suivi médian de 23 semaines (21). Ces premiers essais montrent la faisabilité de la radiothérapie stéréotaxique en fraction unique sur les adénocarcinomes localement avancés. Par la suite, la radiothérapie stéréotaxique dans les CPLA a été étudiée, en association avec de la chimiothérapie par gemcitabine avant et après la radiothérapie, dans un essai de phase II, dont

l'objectif principal était le CL.

Le bénéfice en SG a également été évalué. Schellenberg et al. ont évalué une fraction unique de 25 Gy prescrite sur l'isodose 60 à 85 %, chez 16 patients. Le CL était considéré comme excellent, évalué à 100 % à 12 mois, mais à 9 mois, 50 % des patients présentaient une progression à distance. La survie médiane n'excédait pas 11,4 mois, attestant d'une progression de la maladie à distance. Les résultats en termes de toxicité aiguë étaient tolérables, mais devenaient plutôt médiocres en termes de toxicités tardives, avec 31 % de grade 2 à type d'ulcère et deux patients (13 %) ont présenté des toxicités de grade 3 ou 4, à type de sténose ou de perforation. Ces toxicités étaient probablement liées au volume de duodénum irradié. Les auteurs ont étudié le volume de duodénum recevant $\geq 22,5$ Gy (isodose 95 %), $\geq 18,75$ Gy (isodose 75 %) et $\geq 12,5$ Gy (isodose 50 %). Bien que le volume moyen de duodénum irradié à ces isodoses soit plus important dans le groupe de patients présentant des ulcères (toxicité tardive de grade 3-4), ils n'ont pas mis en évidence de différence significative mais avec un effectif faible (22). Un second essai de phase II a été publié, évaluant chez 20 patients traités pour un CPLA, une radiothérapie stéréotaxique de 25 Gy en une fraction prescrite sur l'isodose 95 %, délivrée par un accélérateur linéaire (LINAC), et associé à une chimiothérapie par GEMCITABINE (23).

Ces quatre essais prospectifs évaluant une radiothérapie mono-fractionnée dans le CPLA, concluent au bon CL, mais au prix d'une toxicité gastro-intestinale difficilement tolérable et d'une mauvaise SG.

Ultérieurement, les essais ont évalué une radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée pour maintenir le CL et diminuer la toxicité.

Ainsi, l'équipe de Hoyer a évalué un traitement hypo-fractionné, à raison de 3 fractions de 15 Gy, prescrit sur l'isodose 95 % du CTV, sur une semaine, chez 22

patients présentant un CPLA. Les résultats étaient plutôt décevants, avec un CL de seulement 57 %, une survie médiane de 5,7 mois et une survie sans progression à 1 an, de 9 %. De plus, les toxicités étaient importantes, avec 79 % de toxicités aiguës supérieures ou égales au grade 2, ainsi qu'un épisode de toxicité de grade 4 à type de perforation gastrique. Des toxicités dites « sévères », étaient observées chez 4 patients (18,2 %). Ces toxicités étaient principalement liées aux volumes d'irradiation et aux faibles contraintes de dose aux OAR (24). En effet, comparativement au travail de Koong et al. (21), le volume médian du PTV était de 136 cm³ (cc) versus 41 cc. Le PTV était défini par une addition de 10 mm en cranio-caudal et 5 mm en transversal. De plus, Hoyer et al., ont réalisé un suivi et une évaluation précise des toxicités, à 15 jours, 2, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois (26). Cette précision du suivi et de l'évaluation des toxicités n'est pas précisée par l'équipe de Stanford (21).

Polistina et al. ont évalué chez 23 patients, une irradiation stéréotaxique à la dose de 30 Gy en 3 fractions (isodose de prescription non rapportée), précédée de GEMCITABINE

Le CL observé, était faible, 50 % à 1 an, et la survie médiane de 10,6 mois. Aucun patient n'a présenté de toxicité gastro-intestinale \geq grade 2 (25).

Goyal et al. ont irradié chez 19 patients, des tumeurs pancréatiques (18 adénocarcinomes et une tumeur neuroendocrine), avec une dose médiane de 25 Gy (20 à 25 Gy en une fraction chez 14 patients (isodose de prescription 70 %) et 24 à 30 Gy en trois fractions chez 5 patients (isodose de prescription 80 %)). Le CL était de 65% à 1 an. Les toxicités aiguës et tardives \geq grade 3 étaient principalement à type d'ulcère gastro-intestinal (16 %) (26).

Gurka et al. à travers une étude pilote publiée en 2013, ont rapporté une SG médiane de 7,2 mois, avec moins de 6 % de toxicités aiguës de grade \geq 3 (27).

nessai de phase II, publié en 2015 par Herman et al., a évalué une irradiation à la dose de 33 Gy en cinq fractions (isodose 67 %), précédée de trois cures de GEMCITABINE, chez des patients suivis pour un CPLA, avec un CL à 1 an de 78 %. L'extension du *Gross Tumor Volume* (GTV) ou de l'ITV pour créer le PTV, était réalisée avec des contraintes strictes au duodénum et à l'estomac. S'il y avait une extension à ces organes, un « PTV modifié », mPTV, était créé, en s'assurant que la dose au GTV était acceptable. Les toxicités ≥ 2 , aiguës et tardives, étaient diminuées à 2 % et 11% respectivement (28).

Plus récemment, Comito et al. ont évalué chez 45 patients, l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique chez des patients avec un CPLA, en administrant 45 Gy en 6 fractions (isodose de prescription 88 %). Ils ont montré un CL de 90 % à 2 ans et une survie médiane de 13 mois. La toxicité était faible, sans toxicité aiguë ou tardive supérieure au grade 2 (29).

Un autre essai prospectif a évalué ce même fractionnement, 45 Gy en 6 fractions (isodose 92 %), chez 30 CPLA, en ne rapportant aucune toxicité \geq grade 3 aiguë ou tardive (30)

Enfin, en 2019, Suker et al, ont évalué l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique après une chimiothérapie par FOLFIRINOX. En effet, le rationnel d'utilisation du FOLFIRINOX en traitement d'induction chez ces patients, se base sur des résultats obtenus chez des patients métastatiques (4,9). Ainsi, l'équipe de Rotterdam, a évalué une radiothérapie stéréotaxique en cinq fractions de 8 Gy (prescription sur l'isodose 80 %), chez des patients traités précédemment par huit cycles de FOLFIRINOX, s'ils ne présentaient pas de progression après chimiothérapie. Le CL était évalué à 83 % à 1 an, et la médiane de SG de 17 mois. Un patient sur 39, a présenté un saignement gastro-intestinal de grade 4. Deux patients sont décédés d'un saignement digestif, dans les trois mois après la radiothérapie stéréotaxique. Six patients (15,4 %) ont pu

bénéficier d'une résection chirurgicale (critère de jugement secondaire), dont 1/3 en réponse pathologique complète et tous R0 (31). L'ensemble de ces études figure dans le Tableau 1.

2. Études rétrospectives

Nous avons complété cette analyse par des études rétrospectives, qui ont également évalué la radiothérapie mono-fractionnée (32,33), hypo-fractionnée (34-40) ou ont comparé la radiothérapie mono-fractionnée et hypo-fractionnée (41,42). Ces résultats figurent dans le Tableau 2.

Mahadevan et al. ont rapporté les données d'une étude rétrospective chez 36 patients traités pour un CPLA. Ces patients ont été traités avec trois niveaux de dose: 24, 30 ou 36 Gy, en trois fractions (isodose de prescription 80 %), suivi de six mois de chimiothérapie par gemcitabine. La dose était choisie en fonction de la localisation tumorale par rapport au duodénum : 1) 24 Gy (3 fractions de 8 Gy), si la tumeur représentait environ un tiers ou plus de la circonférence du duodénum ou de l'estomac, 2) 30 Gy (3 fractions de 10 Gy), s'il n'y avait qu'une seule zone de contact entre la tumeur et le duodénum, évaluée sur le scanner dans les plans axial, coronal et sagittal, et/ou si l'espace entre la paroi intestinale et la tumeur était < 3 mm, 3) 36 Gy (3 fractions de 12 Gy), si la distance entre la tumeur et le duodénum était ≥ 3 mm. Après un suivi médian de 24 mois, le CL était de 78 % et la médiane de SG de 14,3 mois. Il n'y avait pas de différence significative dans les données, selon les trois niveaux de dose, mais la puissance statistique de cette étude était limitée par le faible nombre de patients. Vingt-huit patients (78 %) ont présenté des métastases à distance (34).

Puis, la même équipe, dans une seconde étude rétrospective, a évalué un schéma séquentiel :GEMCITABINE, suivi d'une irradiation hypo-fractionnée selon le même schéma, puis un 4ème cycle de GEMCITABINE. La survie médiane était de 20 mois, pour un CL de 85 % à 1 an. Il n'y avait aucune toxicité aiguë de grade 3 rapportée, mais 8 % de toxicité tardive de grade 3 (35).

Une grande série, de Didolkar et al., publiée en 2010, a rétrospectivement évalué 85 patients avec un adénocarcinome du pancréas localement avancé ou récidivant, à la dose totale de 15 à 30 Gy (dose moyenne 25,5 Gy, isodose de prescription 75 à 88 %) en 1 à 4 fractions. Chez 21 patients présentant des métastases à distance, la radiothérapie stéréotaxique était délivrée à but antalgique. Le CL, évalué par scanner ouPET-scanner selon les critères RECIST, était de 91,7 %, dont 11,8 % (dix patients) présentaient une réponse complète, 31,7 % (27 patients) une réponse partielle et 48,2% (41 patients) une maladie stable. Une disparition complète de la douleur pendant six mois ou une diminution, était obtenue, comparativement aux évaluations pré-radiothérapie (41).

En 2015, Lin et al. ont comparé la radiothérapie stéréotaxique à la radiothérapie conventionnelle en RCMI pour des CPLA, et ont montré un bénéfice en terme de CL en faveur de la stéréotaxie (41). Cependant, aucune différence significative en SG, entre ces deux techniques, n'a été montrée. Jung et al. en 2019, ont rétrospectivement évalué la radiothérapie stéréotaxique chez 95 patients CPLA. Sept patients (7,4 %) ont bénéficié d'une intervention chirurgicale après la radiothérapie stéréotaxique, dont quatre d'entre eux étaient R0. Le CL était de 80,1 % à 1 an et la médiane de survie de 16,7 mois (40).

Enfin, récemment, une étude rétrospective, avec toutes les limites que cela implique, incluant plus de 6 500 patients pris en charge pour un adénocarcinome pancréatique, a mis en évidence un doublement de la SG chez les patients qui avaient

reçu la radiothérapie (6,7 versus 3,4 mois). Le bénéfice semblait être encore plus important pour la radiothérapie stéréotaxique (8,6 versus 3,4 mois, $p < 0,001$) (43).

Tableau 1 – Etudes prospectives évaluant la radiothérapie stéréotaxique dans le CPLA

Auteur et année	Type d'étude	Patients	Fractionnement / Technique	Isodose de prescription	CT	CL / Médiane de survie	Toxicité gastro-intestinale aiguë (A) et tardive (T)	Volumes / Aires ganglionnaires (OUI/NON)	ITV (OUI/NON)	Tracking (OUI/NON)	Contention et gestion du mouvement
Koong 2004 (22)	Phase I	15 CPLA	1 x 15 (n=3) / 20 (n=5) / 25 Gy (n=10) / Cyberknife	Isodose 60 %	Non	100 % avec 25 Gy à 1 an / 11 mois (n = 15), 8 mois (groupe 25 Gy)	A : 33 % G1 à G2; Aucune ≥ G3	GTV = 19,2 à 71,9 cc (moyenne : 32,9 cc, médiane : 29,0 cc) / NON	NON	OUI, 3 à 5 fiduciels (1 laparoscopie, 2 laparotomies, 12 sous TDM)	Alpha cradle® + apnée
Koong 2005 (23)	Phase II	19 CPLA	45 Gy RTCT + 1x25 Gy SBRT boost sur PTV / Cyberknife	Isodose 57 à 78 %	5-FU	94 % à 1 an (jusqu'au décès) / 33 semaines	A : 69 % G1-2, 13 % G3 T : 12,5 % ulcère G2 / G3-4 NR	GTV = 13,9 à 92,2 cc / OUI, aires ganglionnaires en RCMI	NON	OUI, fiduciels (sans précision)	Apnée (50%) ou Tracking respiratoire
Schellenberg 2008 (24)	Phase II	16 CPLA	1x 25 Gy / Cyberknife	Isodose 60 à 85 %	Gemcitabine avant et après SBRT	100 % à 1 an / 11,4 mois	A : 12,5 % G2, 6 % G3 T : 31 % G2 ulcère, 6 % G3 sténose, 6 % G4 perforation	PTV = 21,5 à 84,2 cc (médiane 48 cc) PTV = ITV + 2-3 mm / NON	OUI	OUI, fiduciels sous TDM	Alpha cradle® + tracking respiratoire
Schellenberg 2011 (25)	Phase II	20 CPLA	1x 25 Gy / LINAC	Isodose 95 %	Gemcitabine avant et après SBRT	94 % à 1 an / 11,8 mois	A : Pas de G ≥ 3 T : n=1 (5 %) G4 (perforation duodénale)	PTV = 12,1 à 84,3 cc (médiane : 40,8 cc) PTV = ITV + 2-3 mm / NON	OUI	OUI, 3 à 5 fiduciels	Alpha cradle® + tracking respiratoire
Hoyer 2005 (26)	Phase II	22 CPLA	3x 15 Gy / LINAC	Isocentre	NON	57 % à 6 mois / 5,4 mois	A : 18,2 % ≥ G3 T : NR	PTV = 136 cc / NON	NON	NON	Compression abdominale

Polistina 2010 (27)	Phase II	23 CPLA	3x 10 Gy / Cyberknife	Isodose 80 %	Gemcitabine avant SBRT	50 % à 1 an / 10,6 mois	A : Aucune \geq G2 T : Aucune \geq G2	PTV = GTV + 2 mm / NON	NON	OUI, fiduciels sous échographie, chirurgie ou sous scanner	Tracking respiratoire
Goyal 2012 (28)	Phase II	18 CPLA	Dose médiane 25 Gy (1x20 à 25 Gy, n = 14 et 24 à 30 Gy en 3 fractions n = 5) / Cyberknife	Isodose 70 % pour 20 et 25 Gy / isodose 80 % pour 24 et 30 Gy en 3 fractions	Gemcitabine avant et après SBRT pour 68 %	65 % à 1 an / 14,4 mois	A : 16 % \geq G3 T : 11 % \geq G3	GTV = 10,1 à 118 cc PTV : NR / NON	NON	OUI, 3 à 6 fiduciels via échographie (12), chirurgie (4), sous scanner (3)	Alpha cradle® + tracking respiratoire
Gurka 2013 (29)	Etude pilote	10 CPLA	5x 5 Gy/ Cyberknife	Isodose 75 à 83 %	Gemcitabine concomitant	NR /12,2 mois	A : Aucune \geq G3 T : 10 % G1 toxicité « anatomique » en endoscopie	PTV = GTV + structures vasculaires envahies (mésopancréas et aires ganglionnaires post.)	NON	Oui, 3 à 5 fiduciels, via endoscopie	Tracking respiratoire
Herman 2015 (30)	Phase II	49 CPLA	5x 6,6 Gy / LINAC	Isodose 67 %	Gemcitabine avant SBRT	78 % à 1 an / 13,9 mois	A : 2 % \geq G3 T : 8,5 % \geq G3	PTV (31,9 à 225,2 cc) = GTV ou ITV + 2-3 mm / OUI dans le PTV si > 1,5cm	OUI	OUI, fiduciels (sans précision)	Compression abdominale + tracking respiratoire
Comito 2016 (31)	Phase II	45 CPLA	6x 7,5 Gy /LINAC	Isodose 88 %	Pour 71 % patients (gemcitabine / oxaliplatine)	90 % à 2 ans / 13 mois	A : Aucune \geq G3 T : Aucune \geq G3	PTV (21,3 à 127,4 cc) = GTV + 5mm AP, 5mm latéro-médial, 10mm cranio-caudal CTV = 3,66 à 53,59 cc / NON	NON	NON	Compression abdominale

Tozzi 2013 (32)	Phase II	30	6x 7,5 Gy	Isodose 92	100 %		A : Aucune	PTV = GTV + NON	NON	Compression
		CPLA	/				≥ G3	5 mm en		abdominale
			VMA ou T	%	pré-					
			LINA			SBRT, 10	T : Aucune	transverse et		
			C			%	≥G3	10 mm en		
					post-			cranio- caudal		
					SBRT			/NON		
					(gemcitabine)					
Suker 2019 (33)	Phase II	39	5x 8 Gy	Isodose 80	FOLFIRI	83 % à 1	A : 5 %	≥ CTV = GTV + NON	OUI,	Tracking
		CPLA			N		G3,		fiduciels	
				%	OX	an /	5 % de G5	5mm	(par écho-	respiratoire
					pré-	17		PTV = CTV +	endoscopi	
					SBRT	mois		2 mm	e)	
								/NON		

Abréviations : CPLA = Cancer du Pancréas Localement Avancé, CL = Contrôle local, NR = Non Rapporté, G = Grade, A = Aiguë, T = Tardive, PTV = Planning Target Volume, GTV = Gross Tumor Volume, ITV = Internal Target Volume, LINAC = Linear Accelerator, CT = Chimiothérapie, 5-FU = 5-Fluoro-Uracile, FOLFIRINOX = 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatine, AP = Antéro-postérieur

Tableau 2 – Etudes rétrospectives évaluant la radiothérapie stéréotaxique dans les CPLA

Auteur et année	Patients	Fractionnement/ Technique	Prescription	CT	CL / Médiane de survie	Toxicité gastro-intestinale aiguë (A) et tardive (T)	Volumes / Aires ganglionnaires	Fiduciels / Compression abdominale
Chang 2009 (34)	77 patients : 58 % CPLA, 14 % inopérables (raison médicale) 19 % métastatique 8 % récidive	1x25 Gy, n=16 SBRT + IMRT (45 Gy en 1,8 Gy) / Cyberknife	Isodose 80 %	Gemcitabine avant SBRT n = 15, pendant SBRT n = 59 (absente n = 3)	84 % à 1 an / 6,4 mois	A : 5 % > G2 (dont 1 patient avec ulcère a reçu IMRT + SBRT) T : 9 % > G3	PTV = GTV + 2-3 mm / NON (sauf si IMRT)	3 à 5 fiduciels via échographie (4), laparotomie (8), sous scanner (65), scanner 4D et tracking respiratoire
Rwigema 2011 (35)	71 patients : 56 % CPLA, 16 % récidive locale après chirurgie, 11 % métastatique, 17 % stéréotaxie adjuvante pour marges non saines	1x 24 Gy (18 à 25 Gy)	Isodose 80 % pour Cyberknife, isodose 89 % pour SBRT-Linac	90 % pré ou post-SBRT (majorité à base de gemcitabine)	48,5 % à 1 an, dont : Adjuvant 70 % CPLA 38 % Récidive : 18,8 % M+ : 40 % 16 patients SBRT pour douleur → 13/16 : Abolition complète des douleurs Médiane de survie : 10,3 mois	A : 35 % G1-2, 4,2 % G3, 1 patient G5 (gastro-parésie) T : Aucune > G2	PTV = GTV + 2 mm / NR	2 à 4 fiduciels via échographie (32)/laparotomie (12)/sous TDM (27), scanner 4D et tracking respiratoire
Mahadevan 2010 (36)	36 patients CPLA	8, 10, ou 12 Gy x 3 fractions (dose totale 24 à 36 Gy) / Cyberknife	Isodose 80 %	Gemcitabine 1 mois après SBRT (n=31)	78 % à 1 an / 14,3 mois	A : 25 % G2, 8 % G3 T : 6 % G3	CTV = GTV + < 5 mm, sauf si contact tumeur/estomac-duodénum	3 à 5 fiduciels via échographie (NR) > sous scanner (NR) ou laparotomie (NR) / NR
Mahadevan 2011 (37)	39 patients CPLA	8, 10, ou 12 Gy x 3 fractions (dose totale 24 à 36 Gy) / Cyberknife	Isodose 80 %	Gemcitabine (3 cycles), SBRT, puis cycle 4 gemcitabine, sans interruption	85 % à 1 an / 20 mois	A : 23 % G2, aucune > G3 T : 8 % G3	CTV = GTV + < 5 mm, sauf si contact tumeur/estomac-duodénum	3 à 5 fiduciels via échographie (NR) ou laparotomie (NR) / NR
Didolkar 2010 (43)	85 CPLA et récidives	15 à 30 Gy en 1 à 4 fractions (dose	Isodose 75 % à 88 %	56 % pré-, 100 % post-SBRT (gemcitabine)	91,7 % à 3 mois / 13,4 mois	A : 22,3 % > G3 T : NR	PTV = GTV + 3 mm	5 fiduciels par laparotomie ou sous TDM, scanner 4D / NON

			moyenne 25,5 Gy) / Cyberknife					
Chuong 2013 (38)	73 patients CPLA ou borderline	35 à 50 Gy en 5 fractions / Linac	Isodose 70 %	100 % pré-, 83,6 % post-SBRT (à base de gemcitabine 95 %, FOLFIRINOX 5 %)	81 % à 1 an / 16,4 mois borderline, 15 mois CPLA	A : Aucune > G3 T : 5,3 > G3	PTV (57,8 – 539,18 cc) = GTV (23,4 – 224,8 cc) + 3-5 mm sur la tumeur PTV région au contact vasculaire = 4 – 184,01 cc GTV = 0,6 – 82 cc	3 à 4 fiduciels via échographie / compression abdominale
Pollom 2014 (44)	167 CPLA	1x25 Gy (45 %) / 25 à 45 Gy en 5 fractions (55 %)	Isodose 55 %	87,5 % pré- et/ou post-SBRT (gemcitabine)	89,3 % à 1 an / 13,6 mois	A : Mono-fraction, 25 % > G2, hypo-fraction 8,7 % > G2 T : Mono-fraction, 12,3 % > G3, hypo-fraction 5,6 % > G3	PTV = ITV + 2-3 mm	3 à 5 fiduciels via échographie, laparotomie ou sous TDM / NON
Gurka 2014 (39)	38 CPLA/borderline ou médicalement inopérable	5x 5/6 Gy / Cyberknife	Isodose 71 à 86 %	Gemcitabine séquentielle ou concomitante	79 % à 7,2 mois / 14,3 mois	A : 5,3 % > G3 T : 2,6 > G3	PTV = GTV + 3-5 mm / NON	3 à 4 fiduciels, via échographie / Tracking respiratoire
Song 2015 (40)	59 CPLA	45 Gy (53 à 50 Gy) en 5 (3 à 8 fractions) / Cyberknife	Isodose 75 %	90 % pré- ou post-SBRT (gemcitabine ou 5FU)	53,9 % à 1 an / 12,5 mois	A : aucune > G3 T : 1,7 % > G3 (obstruction)	PTV = GTV + 3 mm	Fiduciels par échographie, voie chirurgicale ou sous scanner / NON
Lin 2015 (41)	20 CPLA	SBRT : 35 à 45 Gy en 7 à 9 fractions / Cyberknife	Isodose 80 %	70 % 5FU concomitant	80 % à 1 an / 20 mois	A : Aucune > G3 T : Aucune > G3	PTV = GTV + 5 mm / NON	NON / Compression abdominale

Jung 2019 (42)	95 CPLA	28 Gy (24 à 36 Gy) en 5 fractions / IMRT et VMAT	NR	94,7 % Gemcitabine	80,1 % à 1 an / 16,7 mois	A : 3,2 % > G3 T : 3,2 % > G3	PTV = ITV + 3 mm / OUI	3 ou 4 via échographie
---------------------------	---------	--	----	-----------------------	------------------------------	----------------------------------	------------------------	------------------------

Abréviations : CPLA = Cancer du Pancréas Localement Avancé, CL = Contrôle local, NR = Non Rapporté, G = Grade, A = Aiguë, T = Tardive, PTV = Planning Target Volume, GTV = Gross Tumor Volume, ITV = Internal Target Volume, LINAC = Linear Accelerator, CT = Chimiothérapie, 5-FU = 5-Fluoro-Uracil, FOLFIRINOX = 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin

III. Discussion

La radiothérapie stéréotaxique peut être considérée comme une approche thérapeutique potentiellement intéressante, chez les patients atteints d'un CPLA, chez qui on ne met pas en évidence de progression métastatique de la maladie après traitement systémique.

En effet, la plupart des études permettaient un bon CL (environ 75 %), sans preuve d'amélioration de la SG. Cependant, dans notre revue, les toxicités digestives, notamment duodénales étaient non négligeables, avec jusqu'à 22 % et 44 % de toxicités aiguës et tardives de grade 3 et plus.

L'objectif principal de la radiothérapie d'induction, est d'augmenter le taux de résection en marges saines et de réduire le risque de récurrence locale, notamment dans le cadre des adénocarcinomes pancréatiques borderlines. Concernant le CPLA, les objectifs diffèrent. Ils sont principalement d'obtenir un CL, et parfois, d'avoir un effet décompressif ou antalgique. Chez ces patients inopérables, la radiothérapie stéréotaxique pourrait également améliorer la SG par rapport à la chimiothérapie seule.

1. Contrôle local (CL) et survie globale (SG)

Les essais prospectifs et rétrospectifs ont montré que le CL à 1 an, chez des patients traités pour un CPLA, était plutôt satisfaisant, supérieur à 70 % dans la majorité des séries, sans bénéfice net en SG. Cependant, une récente méta-analyse a montré un bénéfice en SG, à 2 ans, en faveur de la radiothérapie stéréotaxique (26,9%), comparativement à la radiothérapie conventionnelle (13,7 %) ($p = 0,004$) (44).

Les essais ayant évalué la RCT par fractionnement conventionnel, mettaient en évidence une augmentation significative du CL dans le groupe RCT versus chimiothérapie seule (7,8).

Dans l'essai LAP-07, les patients pris en charge par chimiothérapie puis RCT présentaient significativement un temps sans traitement plus long après chimiothérapie puis RCT. Ce bénéfice se traduisait par une tendance à l'augmentation de la durée de survie sans progression (9,9 contre 8,4 mois après chimiothérapie puis RCT ou chimiothérapie ; $p = 0,055$) (8). Il est à noter que le CL est un objectif important pour le traitement des CPLA car il pourrait se traduire par une amélioration de la qualité de vie en diminuant la douleur et en retardant la survenue d'ictère ou d'occlusion par sténose duodénale.

Se pose alors la question de la définition du CL, dans le CPLA, ainsi que les outils et critères d'évaluation. Pour la plupart des auteurs, l'utilisation des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) (45) était la méthode d'évaluation (22,23,25,,28,30,37,39). D'autres utilisaient le dosage du Ca 19.9 (30,33,35), ou les critères OMS (24). Enfin, certains ne précisaient pas leur méthode d'évaluation (20,21,33,36). Cette hétérogénéité d'évaluation est problématique et pose la question de la pertinence de certains critères, comme l'évaluation sur la cinétique du Ca 19.9. Le CL est-il un critère pertinent et prédictif de la survie ? Il est probablement plus un critère prédictif de douleur.

Les meilleurs résultats en SG ont été obtenus dans les séries où la radiothérapie était précédée et/ou suivie d'une thérapie systémique. Par ailleurs, Comito et al., ont mis en évidence dans leur analyse multivariée, que la taille tumorale ($p < 0,002$), et le CL ($p < 0,001$) étaient significativement associés à la SG. L'administration de chimiothérapie avant stéréotaxie était corrélée, mais non significativement ($p = 0,071$) à une augmentation de la SG (29).

La plupart des séries n'ont pas pris en compte les patients décédés dans le calcul du CL. Il s'agit d'évènements compétitifs. Koong et al., ont rapporté un CL de 100 % à la dose unique de 25 Gy. Le suivi médian était de 4,5 mois chez ces patients.

Deux patients étaient encore en vie à 7 mois, avec un CL de la maladie. Les patients sont décédés de la dissémination à distance (20).

2. Dose prescrite

Il n'existe pas, aujourd'hui, de consensus sur la dose standard pour maximiser le CL et minimiser les toxicités. Dans la radiothérapie stéréotaxique, la distance entre le volume cible et les OAR est un facteur important. Il détermine le profil de toxicité, mais aussi le fractionnement et la dose totale appliquée. La plupart des essais publiés réalisaient entre 1 et 6 fractions, le plus communément 5 fractions, de 5 à 7,5 Gy (27,28,31,36,38,40,42).

Les premiers essais ont évalué une dose unique de 25 Gy (20,21), permettant un CL de 100 %. Ce schéma n'est plus appliqué aujourd'hui compte tenu du haut risque de toxicité.

Il existe une certaine hétérogénéité de prescription entre ces différentes séries. Concernant la dose, mais également l'isodose de prescription. Ceci rend impossible une comparaison objective des différents schémas, de leurs résultats cliniques et toxicités. Dans le cadre de l'hypo-fractionnement extrême, la prescription sur une isodose plus faible conduit à un gradient de dose important, et permet de mieux protéger les OAR, mais nécessite une gestion rigoureuse de la position de la cible, notamment dans la stéréotaxie infra-diaphragmatique. Il est donc essentiel de rendre compte avec précision des règles de prescription. Afin de comparer les différents schémas, il est nécessaire de reporter les doses selon le rapport ICRU 91 (13). Dans les séries postérieures au rapport ICRU 91, aucune n'a reporté les doses selon ces règles (40).

3. Dose biologique efficace (BED)

La stéréotaxie permettrait, en augmentant la dose par fraction, d'augmenter l'effet biologique. Cette technique permet une administration non uniforme de la dose à la cible. Il existe ainsi, un gradient de dose important, du volume cible vers les tissus sains dans toutes les directions. Ceci permet une efficacité et une toxicité acceptables.

Brunner et al. dans une revue de la littérature en 2014, ont converti en doses équivalentes en fractions de 2 Gy (EQD2) et doses biologiques efficaces (BED) en utilisant le modèle linéaire quadratique (46). Ils ont également utilisé le modèle BED LG- L, qui permet de donner une estimation plus précise dans le cadre de l'hypofractionnement (47). Les auteurs ont démontré qu'il n'existait pas d'amélioration significative du CL et de la SG au-delà d'une BED de 75 Gy (46). Ces résultats sont peut-être liés à l'absence de thérapie systémique dans certains essais, où la BED était élevée (20,21,24). De plus, les doses élevées étaient significativement associées à l'augmentation de la toxicité (24,26,32).

Zaorsky et ses collaborateurs, dans une méta-analyse publiée en janvier 2019, ont étudié l'escalade de dose dans les CPLA. Ils ont utilisé un rapport α/β de 10 (BED10) pour le CL à 1 an et les toxicités aiguës de grade 3 à 4, et un rapport α/β de 3 (BED3) pour les toxicités tardives de grade 3 à 4. Dans cette étude, il a été démontré que l'escalade de dose de la BED10 au-delà de 70 Gy, n'était pas associée à une amélioration du CL à 1 an, ni à une augmentation des toxicités aiguës de grade 3 à 4.

Parallèlement, l'escalade de dose de la BED3 à 100 et 200 Gy, n'était pas associée de manière significative, aux toxicités tardives (48).

Koong et al., en évaluant une dose unique de 25 Gy, correspondant approximativement à une BED10 de 87,5 Gy, ont obtenu un CL de 100 %, mais tous les patients ont progressé à distance (20). De plus, la BED3 de 233 Gy expliquait les toxicités.

En opposition à ces résultats, Hoyer et al., rapportaient un taux important de toxicités, avec une dose totale de 45 Gy en 3 fractions (26). Bien que la BED10 de cette étude ait été approximativement de 112 Gy, et la BED3 de 270 Gy, les toxicités pourraient être liées au volume important du PTV (PTV médian de 136 cc versus 46,6 cc, par exemple dans l'étude de Schellenberg (22)). De plus, aucun fiduciel n'avait été implanté pour réaliser un tracking tumoral.

4. Gestion des mouvements

La plupart des études publiées, utilisaient l'implantation de marqueurs radio-opaques, les fiduciels (26,28,42). L'implantation se faisait autant de manière endoscopique (26,27,32,36,42), par voie percutanée sous scanner (22,26,32,35,41,42) ou par laparotomie (26,32,35,41,42). Entre trois et cinq fiduciels étaient généralement implantés.

La compression abdominale était également utilisée afin de limiter les mouvements abdominaux liés à la respiration (24,28,30).

Dans la littérature, le mouvement cranio-caudal du pancréas avec la respiration varie entre 0,5 et 2,4 cm (49). Ainsi, se justifie l'implantation de marqueurs afin de permettre un tracking respiratoire de la cible. La pose des fiduciels sous échographie est réalisée sans complication majeure (50). L'utilisation du tracking à partir des stents biliaires, est par ailleurs controversée (49,51,52).

Goldsmith et al., ont récemment montré que l'utilisation de multiples fiduciels dans la stéréotaxie du pancréas permettait cinq fois moins de toxicité de grade 3 que dans le cadre de l'utilisation d'un seul fiduciel ou du repositionnement osseux intra-fraction sur la colonne vertébrale (16).

Quelques-unes des études rapportées utilisaient la méthode du gating. Elle traient le patient en respiration libre, afin de créer un ITV à partir d'un scanner 4D (22,23,28,40,42). Il a été démontré que le scanner 4D seul, ne suffisait pas pour

évaluer le mouvement intra-fraction (53,54).

Taniguchi et al. ont évalué l'impact du mouvement respiratoire sur la dose aux OAR et notamment le duodénum. Ils ont constaté que le chevauchement du PTV avec les OAR était réduit en fin de phase expiratoire. Ils ont ainsi retenu que la dose au duodénum était plus importante lorsqu'on traitait en phase inspiratoire, plutôt qu'expiratoire (55).

Ces données suggèrent que le traitement en phase expiratoire serait préférable à l'apnée en phase inspiratoire, ou au tracking en respiration libre.

Minn et al. ont montré, dans le cadre de CPLA à la dose unique de 25 Gy, que les mouvements intra-fractions de chaque patient, pendant le traitement, n'étaient pas corrélés avec le scanner 4D de simulation (53).

L'analyse de dose délivrée plutôt que planifiée, aux OAR est un sujet de recherche important. Ainsi, des techniques récentes ont permis le développement de l'IRM couplée à l'accélérateur linéaire, dont les premières applications cliniques ont été réalisées dans des traitements stéréotaxiques de pathologies abdominales (56).

5. Volumes

La stéréotaxie s'adresse aux tumeurs plutôt limitées en volume et pour lesquelles il n'y a pas d'indication à irradier les aires ganglionnaires de drainage. La stéréotaxie s'adresse donc à une population bien spécifique de patients.

Herman (28) et Jung (40) ont inclus les aires ganglionnaires dans le PTV, si les ganglions péri-pancréatiques étaient suspects et les contraintes respectées.

Une étude qui a randomisé 299 patients pour une pancréatico-duodénectomie standard ou une pancréatico-duodénectomie avec dissection étendue des ganglions, a constaté un taux de complications global augmenté dans le groupe de chirurgie radicale, sans bénéfice en terme de survie (57). Toutefois, le traitement des aires ganglionnaires régionales par radiothérapie conventionnelle peut influencer le

résultat du traitement, car elles sont un site commun de dissémination métastatique (58). Il est à noter que les résultats après une radiothérapie stéréotaxique peuvent être opérateurs- dépendants et sont sensibles à l'inclusion ou non des aires lymphatiques à haut risque (59).

6.Toxicités

Le duodénum est invariablement l'OAR limitant la dose lors de l'administration de la radiothérapie à une cible pancréatique.

Dans notre revue, les toxicités aiguës de grade > 3 , variaient de 0 à 22 %. La radiothérapie stéréotaxique mono-fractionnée entraînait des toxicités tardives importantes (20,22,32,33,42). L'incidence des toxicités tardives de grade > 3 variait de 0 à 44 %. Les toxicités rapportées étaient surtout liées à la dose au duodénum. Elles pouvaient être à type de vomissement, d'ulcération, ou encore de saignement gastro- intestinal. Le fractionnement a ensuite permis de diminuer ces toxicités.

L'évaluation des toxicités reste un paramètre subjectif et dépendant de l'évaluation du clinicien. L'échelle d'évaluation CTCAE v5.0 (annexe 2), définit de manière commune et universelle ces toxicités. Pour la perforation duodénale, un grade 3 est défini par des symptômes sévères nécessitant une intervention chirurgicale, et un grade 4 par une mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente. Concernant la sténose duodénale, les grades 3 et 4 se définissent de la même manière.

Par ailleurs, les toxicités rapportées dans les études prospectives étaient généralement plus importantes (44 % de toxicité tardive de grade 3-4 (22)) que celles rapportées dans les études rétrospectives (25 % de toxicités de grade 3-4 (32)), témoignant d'une évaluation plus précise dans les essais prospectifs.

Dans la littérature les marges du PTV étaient définies entre 2 et 5 mm. Certains auteurs ont limité le PTV à proximité des structures digestives pour répondre aux

contraintes de dose aux OAR, bien que ces pratiques soient peu conformes aux règles de prescription selon l'ICRU (23,24,29).

Murphy et al. ont réalisé une analyse dose-volume, de la toxicité au duodénum, dans une cohorte de 73 patients, traités par 25 Gy en une fraction, en utilisant le modèle Lyman-Kutcher-Burman. Ils rapportaient que le risque à 12 mois, de toxicité duodénale était de 29 %, classiquement des ulcérations. Différents paramètres dosimétriques étaient évalués. Ils retenaient la V15 (volume recevant 15 Gy ou plus), la V25 et la Dmax, corrélées de manière significative à la toxicité. La $V15 > 9,1$ cc et la $V15 < 9,1$ cc, donnaient respectivement 52 % et 11 % de toxicité duodénale ($p = 0,002$). La $D_{max} > 23$ Gy et la $D_{max} < 23$ Gy, donnaient respectivement 49 % et 12% de toxicité ($p = 0,004$) (15).

Cattaneo et al. ont rapporté des facteurs dosimétriques, prédictifs de toxicité gastro-intestinale, chez des patients traités par RCT concomitante (44,25 Gy en 15 fractions). Une analyse multi-variée a conclu que la V_{40} et V_{45} du duodénum étaient statistiquement associées à une toxicité « anatomique » \geq G2 (toxicité de la muqueuse duodénale révélée par gastroscopie) (60). Concernant les contraintes de dose aux OAR, la plupart des auteurs réalisaient des schémas en 5 fractions, et limitaient la dose au duodénum, à l'estomac et à l'intestin à 33 Gy (28,42).

Goldsmith et al., ont évalué la tolérance du duodénum à la radiothérapie hypofractionnée (schémas de 3 et 5 fractions). Ils ont établi une estimation du risque de toxicité duodénale de 10 %, pour une D_{5cc} , D_{1cc} et $D_{0,035cc}$, respectivement de 26,5, 31,4 et 41,3 Gy, pour un traitement en trois fractions (dose totale de 18 à 36 Gy) (16). Les recommandations françaises sont actuellement de D_{5cc} , D_{10cc} et D_{max} , $< 16,5$ Gy, $< 11,4$ Gy et $< 22,2$ Gy, et < 18 Gy, $< 12,5$ Gy et < 32 Gy pour un schéma respectivement en trois et cinq fractions (61).

7.Chimiothérapie séquentielle

Une méta-analyse publiée par Chen et al. en 2013 a montré le bénéfice de l'association RCT comparé à la chimiothérapie ou la radiothérapie seule (62). Le taux élevé de métastases chez les patients atteints d'un cancer du pancréas, a suscité l'intérêt croissant de la chimiothérapie séquentielle. Les meilleurs résultats, en termes de SG, ont été obtenus dans les études où la radiothérapie stéréotaxique était intégrée au traitement systémique (26,28,35).

Cependant, la GEMCITABINE permet probablement plus de sélectionner des patients. En effet, la chimiothérapie néo-adjuvante aboutit à une sélection de patients de meilleur pronostic, chez qui la maladie est lentement évolutive. Il est intéressant de noter également, que les résultats de survie les plus longs, après radiothérapie stéréotaxique, ont été obtenus lors d'une phase de chimiothérapie d'induction de 3-4 mois, suivie d'une radiothérapie stéréotaxique, puis d'une reprise de la chimiothérapie (35). En raison de la forte propension du CPLA à provoquer des métastases à distance, il semble pertinent d'intégrer la thérapie systémique à la radiothérapie stéréotaxique.

L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie stéréotaxique permet d'intégrer une chimiothérapie à dose complète, sans pause thérapeutique (63). Par conséquent, l'association de la radiothérapie stéréotaxique à la chimiothérapie permet de combiner de manière unique, le bénéfice locorégional de la radiothérapie à forte dose, au bénéfice systémique de la chimiothérapie, tout en limitant l'interruption du traitement systémique.

8. Prise en charge chirurgicale

Du point de vue de nombreux auteurs, la chirurgie est aujourd'hui considérée comme le seul traitement potentiellement curatif. Une approche néo-adjuvante semble intéressante, liée à la diminution préopératoire de la taille tumorale, l'augmentation du potentiel taux de résection chirurgicale R0, le traitement d'une tumeur mieux perfusée, plus oxygénée et la prise en charge plus précoce des maladies micro-métastatiques (2).

En 2020, l'équipe de Stanford a évalué l'impact de traitements néo-adjuvants en terme de SG, à partir d'une population d'un registre national (National Cancer Database (NCDB)), de près de 300 000 adénocarcinomes pancréatiques (64). Parmi les patients de stades T1-3, N0-1, M0, près de 50 % ont été opérés et 14,5 % ont reçu un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie seule, chimiothérapie et radiothérapie conventionnelle, ou chimiothérapie et radiothérapie stéréotaxique. La radiothérapie stéréotaxique était principalement délivrée à la dose de 35 Gy en 5 fractions. La radiothérapie stéréotaxique était associée, de manière significative, à une augmentation de la SG après chirurgie par rapport à la chimiothérapie seule (30 mois versus 21 mois, $p = 0,02$), et également par rapport à la radiothérapie conventionnelle (29 versus 16 mois, $p = 0,002$). Le taux de réponse pathologique complète était plus important dans le groupe avec stéréotaxie (6,1 %), par rapport au groupe chimiothérapie seule (2,2 %) ou radiothérapie conventionnelle (4,9 %). Le taux de chirurgie R0 était également plus important dans le groupe radiothérapie stéréotaxique (91 %) (64). Les marges chirurgicales et la réponse pathologique au traitement néo-adjuvant ont été précédemment montrées comme des facteurs pronostiques de survie (65-68). Il existe quelques biais potentiels. Dans cette étude, le groupe traité par radiothérapie stéréotaxique, présentait plus de tumeurs T3, que dans les autres groupes ($p < 0,0001$).

La radiothérapie stéréotaxique semble intéressante pour convertir une minorité de patients CPLA, en prise en charge résécable.

En effet, Herman et al. ont observé une taux de résection chez 8 % des patients, toutes R0 (28). Dans un autre essai, 32 des 73 patients, ont bénéficié d'une résection chirurgicale, dont 97 % (31 patients) étaient radicales (36). De plus, il a été démontré que la radiothérapie stéréotaxique avant la résection chirurgicale n'augmentait pas les complications post-opératoires, par rapport à la radiothérapie conventionnelle (36,69,71). La chirurgie n'est cependant pas indemne de toxicités. Wegner et al. en 2019, ont évalué la morbi-mortalité post-opératoire chez plus de 24 000 patients ayant été traités par résection chirurgicale pour un adénocarcinome du pancréas. Ils ont mis en évidence 1,7 % de mortalité à 30 jours et 5 % de mortalité à 90 jours de la chirurgie, un patient sur 7 présentait une durée d'hospitalisation de plus de 17 jours, et 32 % des patients ont nécessité une ré-hospitalisation (72).

Ces résultats sont en faveur d'un traitement néo-adjuvant, bien qu'il soit toujours à l'étude et que les recommandations de *European Society of Clinical Oncology* (ESMO) en 2022, soient la chirurgie initiale chez les patients résécables (73). Cependant, les lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de *l'American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en 2019, suggèrent d'envisager une prise en charge préopératoire pour les tumeurs résécables (74).

9. Rapport coût-efficacité

La durée courte de la radiothérapie stéréotaxique présente l'intérêt d'être plus accessible pour des patients souvent altérés et montre également un intérêt économique pour les services de santé. Murphy et al. ont évalué le rapport coût-efficacité de la radiothérapie hypo-fractionnée chez ces patients. Ces résultats ont montré que la radiothérapie stéréotaxique, combinée à la GEMCITABINE augmentait l'efficacité clinique, de manière significative, au-delà de celle de la GEMCITABINE seule et ceci à un coût potentiellement acceptable, contrairement à la RCM (75).

CONCLUSION

La radiothérapie stéréotaxique est une entité émergente et prometteuse dans la prise en charge des CPLA, mais nécessite des essais prospectifs. De prochains essais devraient évaluer la radiothérapie stéréotaxique, combinée à une chimiothérapie multi-agents, type FOLFIRINOX. Un essai est en cours actuellement pour évaluer l'escalade de dose dans la radiothérapie stéréotaxique, après chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX ou gemcitabine/abraxane (NCT02873598). La FDA (*Food and Drug Administration*) américaine a récemment autorisé le démarrage d'un premier essai de phase I, évaluant le NBTXR3 activé par radiothérapie dans le CPLA (NCT04484909). Le NBTXR3 consiste en des nanoparticules fonctionnant tel un « *radioenhancer* », c'est à dire, pour potentialiser l'effet des rayonnements ionisants. La radiothérapie stéréotaxique pourrait être également évaluée comme traitement néoadjuvant, afin d'augmenter l'opérabilité et la résection R0.

Actuellement, un essai prospectif est en cours afin d'évaluer le bénéfice de la RTA guidée par l'IRM Linac dans la stéréotaxie du CPLA (NCT04115254).

Ces résultats seront à confronter au challenge logistique de la RTA, qui comprend le re-contourage, la proposition d'un nouveau plan et la validation quotidienne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Tsai S, Evans DB. Therapeutic Advances in Localized Pancreatic Cancer. *JAMASurg.* 2016 Sep 1;151(9):862–8
- [2] Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE. Neoadjuvant Treatment for PancreaticCancer. *Semin Oncol.* 2019 Feb 1;46(1):19–27.
- [3] Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *TheLancet.* 2011 Aug;378(9791):607–20.
- [4] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1817–25.
- [5] Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient–level meta–analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):801–10.
- [6] Hammel P, Huguet F, van Laethem J–L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et 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 May 3;315(17):1844.
- [7] Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies. *J Clin Oncol.* 2007Jan 20;25(3):326–31.
- [8] Hammel P, Huguet F, Dewi V, Laethem J–L van, Goldstein D, Glimelius B, et al. Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local tumour control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *Pancreatology.* 2014 Jun;14(3):S6.

- [9] Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2654–68.
- [10] Huguet F, Mornex F, Orthuon A. Radiothérapie des cancers du pancréas. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S169–73.
- [11] Papież L, Timmerman R, Desrosiers C, Randall M. Extracranial Stereotactic Radioablation Physical Principles. *Acta Oncol*. 2003 Dec;42(8):882–94.
- [12] Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Feb;76(2):326–32.
- [13] Report 91. *J ICRU*. 2014 Dec 1;14(2):1–160
- [14] Seshacharyulu P, Baine MJ, Soucek JJ, Menning M, Kaur S, Yan Y, et al. Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017 Aug;1868(1):69–92.
- [15] Murphy JD, Christman–Skieller C, Kim J, Dieterich S, Chang DT, Koong AC. A Dosimetric Model of Duodenal Toxicity After Stereotactic Body Radiotherapy for Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 2010 Dec 1;78(5):1420–6.
- [16] Goldsmith C, Price P, Cross T, Loughlin S, Cowley I, Plowman N. Dose–Volume Histogram Analysis of Stereotactic Body Radiotherapy Treatment of Pancreatic Cancer: A Focus on Duodenal Dose Constraints. *Semin Radiat Oncol*. 2016 Apr;26(2):149–56.

- [17] Li XA, Qi XS, Pitterle M, Kalakota K, Mueller K, Erickson BA, et al. Interfractional Variations in Patient Setup and Anatomic Change Assessed by Daily Computed Tomography. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jun 1;68(2):581–91.
- [18] Shiinoki T, Shibuya K, Nakamura M, Nakamura A, Matsuo Y, Nakata M, et al. Interfractional Reproducibility in Pancreatic Position Based on Four-Dimensional Computed Tomography. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Aug 1;80(5):1567–72.
- [19] Kupelian P, Sonke J–J. Magnetic Resonance–Guided Adaptive Radiotherapy: A Solution to the Future. *Semin Radiat Oncol*. 2014 Jul 1;24(3):227–32.
- [20] Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Mar;58(4):1017–21.
- [21] Koong AC, Christofferson E, Le Q–T, 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*. 2005 Oct;63(2):320–3
- [22] Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, et al. Gemcitabine Chemotherapy and Single–Fraction Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Nov;72(3):678–86.
- [23] Schellenberg D, Kim J, Christman–Skieller C, Chun CL, Columbo LA, 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*. 2011 Sep;81(1):181–8
- [24] 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. *RadiotherOncol*. 2005 Jul;76(1):48–53.
- [25] 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 Aug;17(8):2092–101.
- [26] Goyal K, Einstein D, Ibarra RA, Yao M, Kunos C, Ellis R, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Nonresectable Tumors of the Pancreas. *J Surg Res*. 2012 May;174(2):319–25.
- [27] Gurka MK, Collins SP, Slack R, Tse G, Charabaty A, Ley L, et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):44.
- [28] 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: SBRT for Unresectable Pancreatic Cancer. *Cancer*. 2015 Apr 1;121(7):1128–37.
- [29] Comito T, Cozzi L, Clerici E, Franzese C, Tozzi A, Iftode C, et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Jun;16(3):295–301.
- [30] Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, Iftode C, Mancosu P, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-

- institutionalexperience. *Radiat Oncol.* 2013;8(1):148.
- [31] Suker M, Nuyttens JJ, Eskens FALM, Haberkorn BCM, Coene P-PLO, van der Harst E, et al. Efficacy and feasibility of stereotactic radiotherapy after folfirinox in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial). *EClinicalMedicine.* 2019Nov;100200.
- [32] Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer.*2009 Feb 1;115(3):665-72.
- [33] Rwigema J-CM, Parikh SD, Heron DE, Howell M, Zeh H, Moser AJ, et al. Stereotactic Body Radiotherapy in the Treatment of Advanced Adenocarcinoma of thePancreas: *Am J Clin Oncol.* 2011 Feb;34(1):63-9.
- [34] Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, Miksad R, Pleskow D, Sawhney M, et al. Stereotactic Body Radiotherapy and Gemcitabine for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2010 Nov;78(3):735-42.
- [35] 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.* 2011 Nov;81(4):e615-22.
- [36] Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced and Borderline ResectablePancreatic Cancer Is Effective and Well Tolerated. *Int J Radiat Oncol.* 2013 Jul;86(3):516-22.
- [37] Gurka MK, Kim C, He AR, Charabaty A, Haddad N, Turocy J, et al. StereotacticBody Radiation Therapy (SBRT) Combined With Chemotherapy for Unresected Pancreatic Adenocarcinoma: *Am J Clin Oncol.* 2014 Apr;40(2):152-7.

- [38] Song Y, Yuan Z, Li F, Dong Y, Zhuang H, Wang J, et al. Analysis of clinical efficacy of CyberKnife® treatment for locally advanced pancreatic cancer. *OncoTargets Ther.* 2015 Jun;1427.
- [39] Lin J-C, Jen Y-M, Li M-H, Chao H-L, Tsai J-T. Comparing outcomes of stereotactic body radiotherapy with intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic cancer: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;27(3):259-64.
- [40] Jung J, Yoon SM, Park J-H, Seo D-W, Lee SS, Kim M-H, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *PloS One.* 2019;14(4):e0214970.
- [41] Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, Chu KU, Olexa N, Stanwyck E, et al. Image-Guided Stereotactic Radiosurgery for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma Results of First 85 Patients. *J Gastrointest Surg.* 2010 Oct;14(10):1547-59.
- [42] Pollom EL, Alagappan M, von Eyben R, Kunz PL, Fisher GA, Ford JA, et al. Single- versus Multifraction Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma: Outcomes and Toxicity. *Int J Radiat Oncol.* 2014 Nov;90(4):918-25.
- [43] Shaib WL, Zakka KM, Shahin A, Yared F, Switchenko JM, Wu C, et al. Radiation as a single modality treatment in localized pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 1;38(4_suppl):703-703.
- [44] Tchelebi LT, Lehrer EJ, Trifiletti DM, Sharma NK, Gusani NJ, Crane CH, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2020 Mar 3;
- [45] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L,

- etal. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb2;92(3):205–16.
- [46] Brunner TB, Nestle U, Grosu A–L, Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: What is the therapeutic window? *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):109–16.
- [47] Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, et al. Applicability of the linear–quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non–small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013 Oct 1;109(1):13–20
- [48] Zaorsky NG, Lehrer EJ, Handorf E, Meyer JE. Dose Escalation in Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Meta–Analysis. *Am J Clin Oncol.* 2019 Jan;42(1):46–55.
- [49] Huguet F, Yorke ED, Davidson M, Zhang Z, Jackson A, Mageras GS, et al. Modeling Pancreatic Tumor Motion Using 4–Dimensional Computed Tomography and Surrogate Markers. *Int J Radiat Oncol.* 2015 Mar;91(3):579–87.
- [50] Park WG, Yan BM, Schellenberg D, Kim J, Chang DT, Koong A, et al. EUS–guided gold fiducial insertion for image–guided radiation therapy of pancreatic cancer: 50 successful cases without fluoroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2010 Mar;71(3):513–8.
- [51] van der Horst A, Lens E, Wognum S, de Jong R, van Hooft JE, van Tienhoven G, et al. Limited Role for Biliary Stent as Surrogate Fiducial Marker in Pancreatic Cancer: Stent and Intratumoral Fiducials Compared. *Int J Radiat Oncol.* 2014 Jul;89(3):641–8.

- [52] Pepin E, Olsen L, Badiyan S, Murad F, Mullady D, Wang–Gillam A, et al. Comparison of implanted fiducial markers and self–expandable metallic stents for pancreatic image guided radiation therapy localization. *Pract Radiat Oncol.* 2015 May;5(3):e193–9.
- [53] Minn AY, Schellenberg D, Maxim P, Suh Y, McKenna S, Cox B, et al. Pancreatic Tumor Motion on a Single Planning 4D–CT Does Not Correlate With Intrafraction Tumor Motion During Treatment: *Am J Clin Oncol.* 2009 Aug;32(4):364–8.
- [54] Ge J, Santanam L, Noel C, Parikh PJ. Planning 4–Dimensional Computed Tomography (4DCT) Cannot Adequately Represent Daily Intrafractional Motion of Abdominal Tumors. *Int J Radiat Oncol.* 2013 Mar;85(4):999–1005.
- [55] Taniguchi CM, Murphy JD, Eclov N, Atwood TF, Kielar KN, Christman–Skieller C, et al. Dosimetric Analysis of Organs at Risk During Expiratory Gating in Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2013 Mar;85(4):1090–5.
- [56] Henke L, Kashani R, Robinson C, Curcuru A, DeWees T, Bradley J, et al. Phase I trial of stereotactic MR–guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiother Oncol.* 2018 Mar;126(3):519–26.
- [57] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg.* 2002 Sep;236(3):355–66; discussion 366–368

- [58] Sun W, Leong CN, Zhang Z, Lu JJ. Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2010 Apr 15;5:28.
- [59] Kharofa J, Mierzwa M, Olowokure O, Sussman J, Latif T, Gupta A, et al. Pattern of Marginal Local Failure in a Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy and Stereotactic Body Radiation Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2019 Mar;42(3):247-52.
- [60] Cattaneo GM, Passoni P, Longobardi B, Slim N, Reni M, Cereda S, et al. Dosimetric and clinical predictors of toxicity following combined chemotherapy and moderately hypofractionated rotational radiotherapy of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2013 Jul;108(1):66-71.
- [61] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S36-60.
- [62] Chen Y. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7461.
- [63] Kharofa JR, Mierzwa ML, Olowokure O, Sussman J, Latif T, Gupta A, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Resectable and Borderline Resectable (BLR) Pancreas Cancer. *Int J Radiat Oncol · Biol · Phys*. 2018 Nov 1;102(3):S133.
- [64] Xiang M, Heestand GM, Chang DT, Pollom EL. Neoadjuvant treatment strategies for resectable pancreas cancer: A propensity-matched analysis of the National Cancer Database. *Radiother Oncol*. 2020 Feb;143:101-7.
- [65] Fatima J, Schnelldorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk TC, et al.

- Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: Implications of Positive Margin on Survival. *Arch Surg.* 2010 Feb 1;145(2):167-72.
- [66] Kumar R, Jabbour SK. Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *J Radiat Oncol.* 2013 Dec 1;2(4):353-67.
- [67] Mellon EA, Jin WH, Frakes JM, Centeno BA, Strom TJ, Springett GM, et al. Predictors and survival for pathologic tumor response grade in borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer treated with induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol.* 2017 Mar 4;56(3):391-7.
- [68] Zakem SJ, Mueller AC, Meguid CL, Torphy RJ, Schefter TE, Davis SL, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiation therapy (SBRT) on R0 resection rate for borderline resectable and locally advanced pancreas cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 29;37(4_suppl):370-370.
- [69] Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, Raman SP, Wood LD, Huang P, et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships. *J Radiat Oncol.* 2013 Dec;2(4):413-25.
- [70] Blair AB, Rosati LM, Rezaee N, Gemenetzis G, Zheng L, Hruban RH, et al. Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: The impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy. *Surgery.* 2018 May;163(5):1090-6.
- [71] Palta M, Czito B, Abbruzzese J, Uronis H, Duffy EA, Blazer DT, et al. Interim Acute Toxicity Analysis and Surgical Outcomes of Neoadjuvant Gemcitabine/nab- Paclitaxel and Hypofractionated Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable and Borderline Resectable

- Pancreatic Cancer (ANCHOR) Study. *Int J Radiat Oncol.* 2016 Oct;96(2):S204-5.
- [72] Wegner RE, Verma V, Hasan S, Schiffman S, Thakkar S, Horne ZD, et al. Incidence and risk factors for post-operative mortality, hospitalization, and readmission rates following pancreatic cancer resection. *J Gastrointest Oncol.* 2019 Dec;10(6):1080-93.
- [73] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2015 Sep 1;26:v56-68.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification clinique TNM (8^{ème} édition 2017) et par stade de l'adénocarcinome pancréatique

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension
T1	Tumeur \leq 2 cm T1a Tumeur \leq 0,5 cm
T2	T1b Tumeur $>$ 0,5 cm et $<$ 1 cm T1c Tumeur
T3	$>$ 1 cm et \leq 2 cm
T4	Tumeur $>$ 2 et \leq 4 cm Tumeur $>$ 4 cm Tumeur envahissant l'axe coeliaque, l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune
Catégorie N	Adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques
N2	\geq 4 ganglions régionaux métastatiques
Catégorie M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tout T	N2	M0
	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 2 : Classification CTCAE v5 des toxicités gastriques et duodénales

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Flatulence	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate; persistent; psychosocial sequelae	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a discharge of excessive gas from the lower GI tract. Navigational Note: -					
Gastric fistula	Asymptomatic	Symptomatic, invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the stomach and another organ or anatomic site. Navigational Note: -					
Gastric hemorrhage	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the gastric wall. Navigational Note: -					
Gastric necrosis	-	-	Inability to aliment adequately by GI tract; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the gastric wall. Navigational Note: -					
Gastric perforation	-	Invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the stomach wall. Navigational Note: -					
Gastric stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the stomach. Navigational Note: -					
Gastric ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severely altered GI function; TPN indicated; elective invasive intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the mucosal surface of the stomach. Navigational Note: -					

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Duodenal hemorrhage	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the duodenum. Navigational Note: -					
Duodenal obstruction	Asymptomatic	Symptomatic	Hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

	c; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	ic; altered GI function	tion indicated; invasive intervention indicated	threatening consequences; urgent operative intervention indicated	
--	---	-------------------------	---	---	--

Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of stomach contents through the duodenum.

Navigational Note: -

Duodenal perforation	-	Invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
----------------------	---	-------------------------------------	---------------------------------	--	-------

Definition: A disorder characterized by a rupture in the duodenal wall.

Navigational Note: -

Duodenal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated;	Life-threatening consequences; urgent operative	Death
-------------------	--	----------------------------------	--	---	-------

			elective operative intervention indicated	interventi on indicated	
--	--	--	--	-------------------------------	--

Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the duodenum.

Navigational Note: -

Duodenal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severely altered GI function; TPN indicated; elective invasive intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
----------------	--	--	---	--	-------

Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the mucosal surface of the duodenal wall.

Navigational Note: -

Dyspepsia	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; operative intervention indicated	-	-
-----------	---	---	---	---	---

Definition: A disorder characterized by an uncomfortable, often painful feeling in the stomach, resulting from impaired digestion. Symptoms include burning stomach, bloating, heartburn, nausea and vomiting.

Navigational Note: -

