



**HAL**  
open science

# Analyse des toxicités aiguës digestives hautes recensées dans le PHRC TOMOREP

Clément Kintzinger

► **To cite this version:**

Clément Kintzinger. Analyse des toxicités aiguës digestives hautes recensées dans le PHRC TOMOREP. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01217397

**HAL Id: dumas-01217397**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01217397>**

Submitted on 19 Oct 2015

**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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

*Année 2015*

*Thèse N°3092*

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/2015

Par **Clément KINTZINGER** né le 21/03/1985 à Toulouse

**ANALYSE DES TOXICITES AIGUES DIGESTIVES HAUTES  
RECENSEES DANS LE PHRC TOMOREP**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Guy KANTOR

Rapporteur

Madame le Docteur Véronique VENDRELY

JURY

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES, Président

Madame le Professeur Simone MATHOULIN, Juge

Monsieur le Professeur Arnaud WINER, Juge

Monsieur le Docteur Paul SARGOS, Juge

Monsieur le Docteur Eberhard STOECKLE, Juge

Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE, Juge

# REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du Jury,

**Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES**

Professeur des Universités en Cancérologie

Directeur de la politique médicale de l'Institut Bergonié

Praticien Hospitalier

Département de Chirurgie Oncologique, Centre de Lutte Contre le Cancer, Institut Bergonié, Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury pour la  
soutenance de ma thèse

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères  
remerciements et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

**Madame le Professeur Simone MATHOULIN**

Professeur des Universités en Santé Publique

Directrice de la Recherche Clinique et de l'Information Médicale  
de l'Institut Bergonié

Praticien Hospitalier

Département de Recherche Clinique et Information Médicale,  
Centre de Lutte Contre le Cancer, Institut Bergonié, Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères  
remerciements et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Arnaud WINER**

Professeur des Universités en Réanimation.

Directeur du Département du 3ème cycle de médecine spécialisée

Directeur Médical du Centre de Simulation en Santé de l'Océan

Unité de recherche CEPOI (EA 7388)

UFR Santé - Université de la Réunion

Praticien Hospitalier

Service de Réanimation polyvalente, Saint Pierre

Centre Hospitalo-universitaire de la Réunion

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

N'étant pas de la même spécialité, vous avez su me comprendre et m'aider au cours de mon internat dans la sub-division Océan Indien. Grâce à vous et à l'administration de la Réunion, j'ai pu réaliser une maquette d'une grande qualité.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre Directeur de Thèse,

**Monsieur le Professeur Guy KANTOR**

Professeur des Universités en Oncologie-Radiothérapie  
Département de Radiothérapie, Institut Bergonié, Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.  
Votre dévotion auprès de vos malades restera pour moi  
une source d'inspiration pour ma carrière future.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères  
remerciements et de mon profond respect.

A notre Juge,

**Monsieur le Docteur Paul SARGOS**

Praticien Hospitalier

Département de Radiothérapie, Institut Bergonié, Bordeaux

Je te remercie d'avoir répondu à un néo interne plein de doutes durant l'été 2010 et qui au final ne regrettera jamais son choix.

Ta persévérance et ton optimisme resteront pour moi source d'inspiration.

Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre Juge,

**Monsieur le Docteur Eberhard STOECKLE**

Praticien Hospitalier

Département de Chirurgie Oncologique, Centre de Lutte Contre le  
Cancer, Institut Bergonié, Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Votre calme et votre patience vis-à-vis d'un interne de  
radiothérapie transformé en assistant opératoire le temps  
d'une garde m'ont impressionné. J'espère pouvoir m'en  
inspirer pour ma pratique future.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères  
remerciements et de mon profond respect.

A notre Juge,

**Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE**

Praticien Hospitalier

Chef de Service

Service de Radiothérapie, Hôpital du Haut Lévêque,

Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Vous m'avez accueilli lors de mon premier semestre bordelais et vous avez su m'inculquer votre rigueur tout en me transmettant votre savoir. Je vous remercie pour la confiance que vous placez en moi.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

# A notre Rapporteur de Thèse

**Madame le Docteur Véronique VENDRELY**

Praticien Hospitalier

Service de Radiothérapie, Hôpital du Haut Lévêque,

Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Mon semestre à votre côté a été très formateur et je vous  
en remercie.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur pour  
ma soutenance.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères  
remerciements et de mon profond respect.

## **Je remercie :**

### *Ma famille :*

Mes grands parents Roger et Berthe.

Ma mère, qui est toujours là pour m'épauler malgré mes sautes d'humeur et mes appels toujours trop peu fréquents.

Mon Père, malgré la distance tu as toujours su être présent et j'espère ne pas t'avoir déçu.

Ma sœur Agnès et mon beau frère Sergio, vous m'avez toujours ouvert la porte et je vous en remercie. Je garde précieusement le Netter et le stéthoscope,

Mon neveu Matteo, qui a toujours su me rappeler en vacances de travailler ma thèse.

Ma tante Paulette, mon oncle Jean-Marc et Odette.

### *Mes amis palois :*

Alexander, malgré tes expats nous avons toujours gardé des très bons liens et j'espère que cela continuera. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec Nadia et Britney.

Guillaume, nous nous sommes perdus du lycée jusqu'à l'internat et je ne pense pas que cela recommencera. Je te souhaite tout le bonheur avec Charline.

Alexandre et Sylvain, on s'est connu tard malgré la distance et les déplacements de chacun ! Vivement les Saintes 2 et les soirées Calyceo avec le totem !!

## *Mes amis Navalais :*

La famille matriculaire 27-49-65.

La promotion 2003 Médecin Général Georges Clerc.

Gigi, Guille, Guillaume, Nico, Mathieu, Fx, Gaby, David, Alix mon internat m'a contraint de m'éloigner de la métropole et de manquer des moments que je regrette. Néanmoins, on a toujours gardé contact et vous resterez des amis proches. Je vous souhaite beaucoup le bonheur dans votre vie personnelle et professionnelle.

## *Mes amis d'internat :*

A mes amis réunionnais : Antoine et Coralie, Yaeesh, Brigitte alias Braguette, Aurélie, Virginie dite Bouvier, Antoine dit dela grande .... , Jeanne, Aurélien et Aurore. Merci pour tous ces bons moments passés sur l'île intense.

A mes co-internes bordelais : Julie, Pauline, Claudia, Clémentine, Ewing (l'hormono-résistant à l'état naturel), Max la menace, Mathieu, Marie, Clémence. Les deux années passées en votre compagnie ont été supers. Et merci d'avoir toléré mes sauts d'humeur.

A mes co-internes sur Mayotte : romain, laeti reine des golbuts, Lulu et Adrien. Un merci particulier à Julie qui a toujours su m'aider et être là au bon moment. En espérant te voir plus souvent.

A mes co-internes bruxellois : Geneviève, Clémentine, Imane, Hedia, Bénédicte (même si bon tu n'es plus vraiment interne), Dario et Stéfanos. Vous m'avez permis de redécouvrir Bruxelles et son style de vie. A bientôt.  
Aux copains de la SfjRO : Les gens de Bezac, de Nancy, de Toulouse et de Paris. Nous avons passé de bonnes soirées !!

## *Les Services qui m'ont formé :*

*Pneumologie Saint Pierre* : Merci à l'ensemble de l'équipe pour la formation et l'aide que vous m'avez apporté. Merci à Eric pour m'avoir accompagné dans mes débuts d'internat.

*Radiothérapie Saint Pierre* : Merci à tous (physiciens, Manips , Secrétaires Infirmières et ASH) Vous m'avez conforté dans mon choix pour cette spécialité. Merci en particulier à Valérie Magnin, ma tutrice en Radiothérapie qui a su m'initier aux joies de la radiothérapie.

*Médecine nucléaire Saint Denis* : Merci à l'équipe de ce service et plus particulier à David. Tu as su m'apporter beaucoup de connaissance anatomique durant ces 6 mois.

*Oncologie Saint Pierre* : Merci à toute l'équipe pour votre accueil avec une grande reconnaissance pour le Docteur Lam qui m'a transmis son goût pour la bibliographie.

*Radiothérapie CHU Bordeaux* : Je remercie tout le service pour m'avoir accueilli de la meilleure façon possible. Merci aux manipulateurs, aux ASH, aux secrétaires (pour votre relecture sur ce travail de thèse et pour toutes les fois où je suis venu vous parler dans votre bureau), aux physiciens pour avoir toléré mes blagues incessantes en dosimétrie et à l'équipe médicale pour la formation. Pendant deux ans auprès de vous, j'espère ne pas vous décevoir et surtout vous aider dans tous les domaines.

*Radiothérapie Institut Bergonié* : Merci à toute l'équipe pour votre accueil. Merci aux manipulateurs, aux secrétaires, aux ASH, aux physiciens (merci Antoine pour ton aide), aux dosimétristes pour avoir toléré mes goûts musicaux et à l'ensemble de l'équipe médicale. Je remercie Madame Petit pour son aide et son soutien pour trouver les horaires d'ouverture du magasin repeto.

Radiologie Mayotte : Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale. Merci Pépé pour m'avoir permis d'obtenir un nouveau diplôme en blague franco mahoraise.

Radiothérapie UCL Bruxelles : Merci aux technologues, aux secrétaires et aux infirmiers. Merci à toute l'équipe médicale pour m'avoir montré d'autres pratiques. Ce stage a été pour moi très formateur.

Aux services qui m'ont accueilli en tant que remplaçant : Merci à l'équipe de la clinique Marzet (Pau), à l'équipe du centre d'oncologie du Pays Basque (Bayonne) et à l'équipe de la clinique Sainte Clotilde (Réunion)

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	17
<b>PARTIE I : GENERALITES</b> .....	18
<b>I. Les sarcomes du rétropéritoine</b> .....	18
<b>1. Epidémiologie</b> .....	18
<b>2. Histoire naturelle</b> .....	19
<b>3. Anatomopathologie</b> .....	20
A. Les liposarcomes .....	22
B. Le léiomyosarcome .....	23
C. L'histiocytofibrome malin .....	23
<b>4. Diagnostic</b> .....	24
A. Clinique .....	24
B. Imagerie .....	24
a. TDM .....	24
b. IRM .....	26
c. Autres examens d'imagerie .....	27
<b>5. Thérapeutique</b> .....	28
A. Chirurgie .....	28
B. Chimiothérapie .....	30
a. Anthracyclines et ifosfamide .....	30
b. Chimiothérapie néo-adjuvante .....	31
c. Chimiothérapie adjuvante .....	31
C. Radiothérapie .....	32
a. Radiothérapie adjuvante .....	32
b. Radiothérapie pré-opératoire .....	35
c. Radiothérapie per-opératoire .....	37
<b>II. Toxicité radio-induite de l'intestin grêle</b> .....	39
<b>1. Toxicité radio-induite</b> .....	39
A. Toxicité radio-induite aiguë .....	39
B. Toxicité radio-induite tardive .....	39
C. Echelle de cotation des toxicités radio-induites .....	40
<b>2. Toxicité radio-induite de l'intestin grêle</b> .....	42
A. Anatomie de l'intestin grêle .....	42

B. Histologie de l'intestin grêle.....	44
a. La muqueuse.....	44
b. La sous-muqueuse .....	47
c. La musculuse .....	47
d. La séreuse .....	47
e. Les plaques de Peyer.....	47
f. Les glandes de Brunner .....	48
C. Physiopathologie de l'entérite radio-induite.....	48
a. Entéropathie aigue.....	48
b. Entéropathie chronique .....	51
D. Clinique de l'entérite radio-induite.....	52
a. Entérite radio-induite aigue.....	52
b. Entérite radio-induite tardive.....	53
E. Facteurs de risque d'entérite radio-induite.....	53
a. Liés au patient.....	53
b. Liés à la radiothérapie.....	56

<b>3. Toxicité radio-induite de l'intestin grêle et prise en charge des SRP .....</b>	<b>62</b>
A. Radiothérapie adjuvante.....	62
a. Radiothérapie externe seule.....	62
b. Curiethérapie bas débit .....	63
B. Radiothérapie per-opératoire .....	64
C. Radiothérapie pré-opératoire .....	65

<b>PARTIE II : ANALYSE DES TOXICITES AIGUES DE L'INTESTIN GRELE RECENSEES DANS LE PHRC TOMOREP .....</b>	<b>68</b>
--	-----------

Introduction.....	70
-------------------	----

Matériels et méthodes.....	71
----------------------------	----

• • Critères d'inclusion et d'exclusion.....	71
• • Protocole de traitement .....	71
• • Critères cliniques et paracliniques .....	71
• • Délinéation et critères dosimétriques .....	72
• • Evaluation des toxicités.....	73
• • Analyse statistique .....	73

Résultats.....	74
----------------	----

• • Patients.....	74
• • Critères cliniques .....	74

• • Toxicités .....	75
○ Généralités.....	75
○ Pour le duodénum.....	76
○ Pour le jéjunum et l'iléon.....	76
• • Dosimétrie.....	76
 Discussion .....	 78
 Conclusion.....	 80
 <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	 <b>81</b>
 <b>Annexe.....</b>	 <b>88</b>
 <b>Serment d'Hippocrate.....</b>	 <b>89</b>

# INTRODUCTION

## · Généralités :

Ce travail de thèse se divise en deux parties :

- La première partie constitue une revue de la littérature sur les sarcomes du rétropéritoine et sur les toxicités digestives radio-induites.
- La seconde partie est un travail présenté sous forme de projet d'article concernant l'analyse des toxicités aiguës de l'intestin grêle recensées dans le PHRC TOMOREP, analyse complémentaire réalisée dans un but de sécurité. Le PHRC TOMOREP avait pour but d'étudier l'intérêt et la faisabilité d'une radiothérapie pré-opératoire à haute dose (54Gy) par tomothérapie pour la prise en charge des sarcomes du rétropéritoine.. Ce PHRC fait suite à l'appel à projet de l'Institut National du Cancer portant sur les thérapies innovantes.

# PARTIE I : GENERALITES

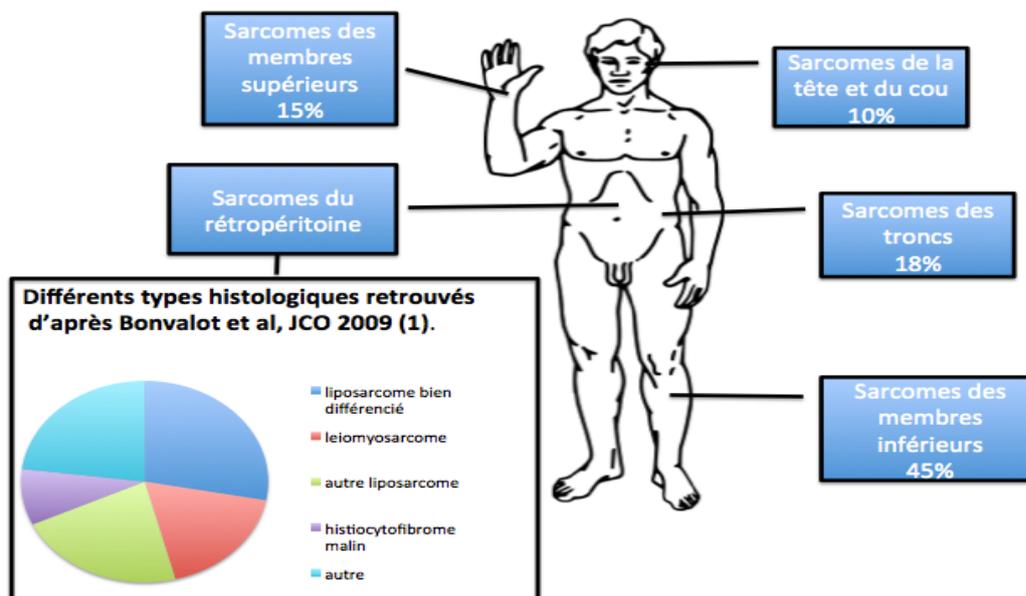
## I. Les sarcomes du rétropéritoine

### 1. Epidémiologie

Les tumeurs rétro-péritonéales sont représentées pour environ 55 % par des sarcomes et pour environ 45 % par des lymphomes, des tumeurs germinales, des carcinomes, des métastases ou des tumeurs bénignes.

Les sarcomes du rétropéritoine (SRP) sont des tumeurs rares rattachées aux sarcomes.

Les sarcomes représentent 0,5 à 1 % des tumeurs malignes de l'adulte et 12 % sont localisés au niveau du rétropéritoine (1,2).



**Figure 1 :** Répartition anatomique des Sarcomes des Tissus Mous et répartition histologique des Sarcomes du Rétropéritoine d'après *Bonvalot et al*, JCO 2009(1).

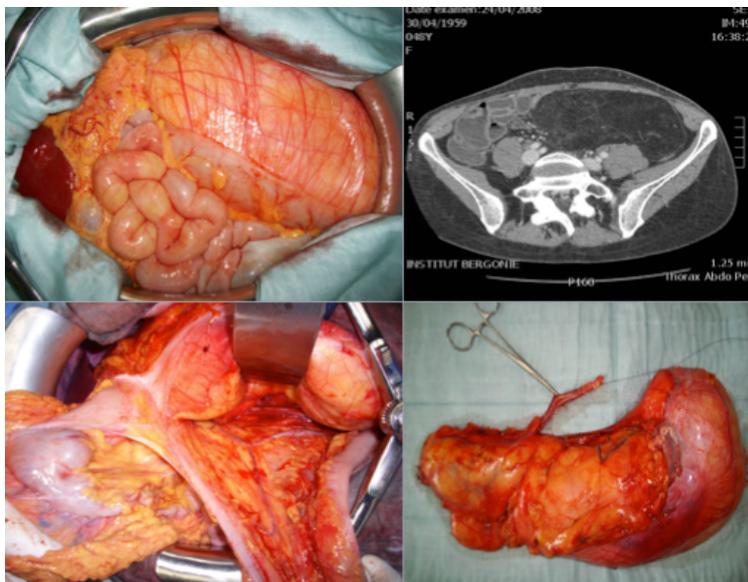
## 2. Histoire naturelle

L'histoire naturelle des sarcomes a été décrite par **Bowden et Booher** en 1958, puis complétée par **Enneking et al.** en 1981(3,4).

Les sarcomes du rétropéritoine sont des tumeurs pour lesquelles, devant l'absence de cloisons aponévrotiques pouvant limiter la croissance tumorale, on retrouve une taille élevée et un franchissement possible des défiles anatomiques. La taille moyenne est de 15-18 cm (1,5,6).

La croissance de la tumeur se fait de façon centrifuge et entraîne une condensation périphérique au niveau de l'interface avec le stroma périphérique. Cette zone correspond à une pseudocapsule qui est toujours envahie et qui peut être traversée par des prolongements tumoraux (appelés Skip métastases) contaminant le compartiment anatomique envahi (7).

Les rapports anatomiques complexes ainsi que la présence de cette pseudo-capsule rendent difficile l'obtention de marge négative (1,5,6,8).



**Figure 2 :** Sarcome du Rétropéritoine (images données par le **Docteur Stoeckle**).

La sarcomatose péritonéale est favorisée par une effraction tumorale provoquée par une chirurgie d'exérèse inadaptée (passage dans le plan de la pseudocapsule)(9).

L'atteinte à distance dépend principalement du grade histo-pathologique et également du type histologique(1). L'extension lymphonodale est rare au diagnostic (moins de 5 % des cas)(10).

### **3. Anatomopathologie**

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont répertoriés en fonction de leur ressemblance avec les tissus sains(11).

La classification utilisée est celle d'Enzinger et Weiss qui se base sur une classification histogénétique fondée sur l'aspect morphologique des cellules qui prolifèrent en comparaison avec les cellules normales.

Dans le rétropéritoine, on retrouve le plus souvent : le liposarcome différencié, le liposarcome dédifférencié, le léiomyosarcome et l'histiocytofibrome malin qui est maintenant rattaché au liposarcome dédifférencié(12).

Outre cette classification selon le type histologique, la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) a élaboré une classification prenant en compte leur index mitotique, la présence de nécrose tumorale et la différenciation cellulaire(13). Le système de grading de la FNCLCC comporte trois critères :

- La différenciation tumorale cotée en 1, 2 ou 3 suivant le type ou le sous-type histologique et le degré de différenciation.
- L'index mitotique coté en 1, 2 ou 3 suivant le nombre de mitoses retrouvées sur 10 champs au fort grossissement.
- La nécrose tumorale cotée de 0 à 2 suivant l'étendue de cette nécrose qui est appréciée macroscopiquement et histologiquement.

L'addition des scores de chaque paramètre donne un total compris entre 2 et 8 pouvant être reparti en grade I, II ou III.

Cela permet d'estimer la survie globale. Pour les grades I, à 10 ans la SG est de 85%, pour les grades II de 55% et pour les grades III de 25%

Deux tiers des SRP sont des sarcomes de grade intermédiaire ou élevé (1,5,6).

Leur diagnostic se fait principalement par l'examen histologique standard. Cela reste délicat avec des discordances entre observateurs pouvant aller jusqu'à 33 % des cas. En cas de difficulté, l'utilisation de techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire est fréquente (11) (tableau1).

Des facteurs génétiques de mauvais pronostic ont également été retrouvés(14).

<b><u>Antigène spécifique</u></b>	<b><u>Intérêt</u></b>
<b>Vimentine</b>	<b>Différenciation conjonctive</b>
<b>Cytokératines, EMA</b>	<b>Différenciation épithéliale</b>
<b>CD 45</b>	<b>Différenciation leucocytaire</b>
<b>Protéine S100</b>	<b>Cellules de Schwann, adipocytes, mélanocytes</b>
<b>HMB 45</b>	<b>Différenciation mélanocytaire</b>
<b>Desmine, actine musculaire lisse</b>	<b>Différenciation musculaire</b>
<b>H-caldesmone</b>	<b>Différenciation musculaire lisse</b>
<b>Myogénine</b>	<b>Différenciation musculaire strié</b>
<b>Facteur VIII, CD31, CD34</b>	<b>Différenciation endothéliale</b>
<b>CD99, Fli-1</b>	<b>Sarcome d'Ewing et PNET</b>
<b>MDM2 ,CDK4</b>	<b>liposarcomes</b>

**Tableau 1:** Anticorps les plus utilisés au diagnostic des sarcomes des tissus mous (issue de l'article d'*Avancès et al*, Prog Urol 2011(9))

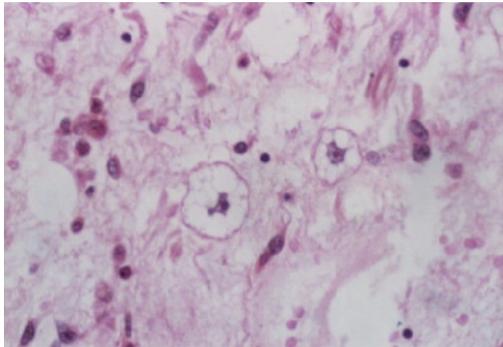
## **A. Les liposarcomes**

Le liposarcome représente 50 % des sarcomes du rétropéritoine et se caractérise par la présence d'adipocytes (figure 1).

Parmi les liposarcomes, on retrouve différents sous types allant de bien différenciés à dédifférenciés qui se caractérisent par une amplification de MDM2 et de CDK4. De façon plus rare, on retrouve des liposarcomes pléomorphes.

Le caractère différencié se doit à la présence d'une composante hétérologue de nature variable ou indifférenciée associée à la composante adipeuse.

Lors de la présence d'une composante indifférenciée type histiocytofibrome malin, il y a un risque de récurrence locale, avec la réduction du délai à la rechute et l'apparition d'un risque métastatique.



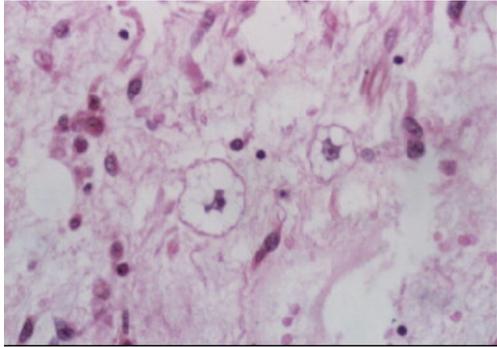
**Figure 3** : liposarcome (image issue de l'article d'*Avancès et al* Prog Urol 2011(9))

## **B. Le léiomyosarcome**

Les léiomyosarcomes constituent 20 % des SRP (figure 2).

Ils se développent en regard d'une structure vasculaire comme la veine cave.

Les léiomyosarcomes rétropéritonéaux sont caractérisés par un pronostic très péjoratif, avec un risque local et surtout métastatique très élevé.

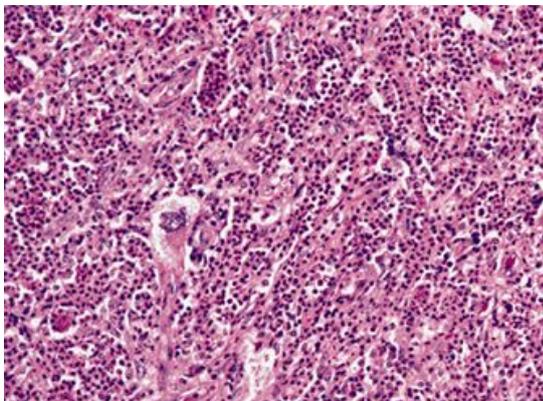


**Figure 4 :** Leiomyosarcome (image issue de l'article d'*Avancès et al* Prog Urol 2011(9))

## **C. L'histiocytofibrome malin**

Il s'agit d'une forme indifférenciée de sarcome dont la fréquence diminue avec l'apparition et le développement de nouvelle technique d'identification tissulaire, immunohistochimique et moléculaire (12) (figure5).

Ces sarcomes se caractérisent par des remaniements chromosomiques spécifiques.



**Figure 5:** Histiocytofibrome malin

## **4. Diagnostic**

### **A. Clinique**

La clinique des SRP est peu spécifique(1,15). Le diagnostic est souvent porté de manière tardive avec un volume tumoral souvent élevé. La symptomatologie est liée à la localisation ainsi qu'au volume tumoral souvent responsable de compression vasculaire, nerveuse ou viscérale.

On retrouve des plaintes à type de douleur abdominale et de pesanteur.

### **B. Imagerie**

Les examens d'imagerie permettent de visualiser la tumeur.

#### **a. TDM**

La tomодensitométrie thoraco-abdominopelvienne (TDM TAP) avec reconstruction 3D nous informe sur les rapports anatomiques du SRP avec les structures digestives ainsi que la présence d'une éventuelle atteinte à distance dont les localisations métastatiques pulmonaires(16) (figure6).

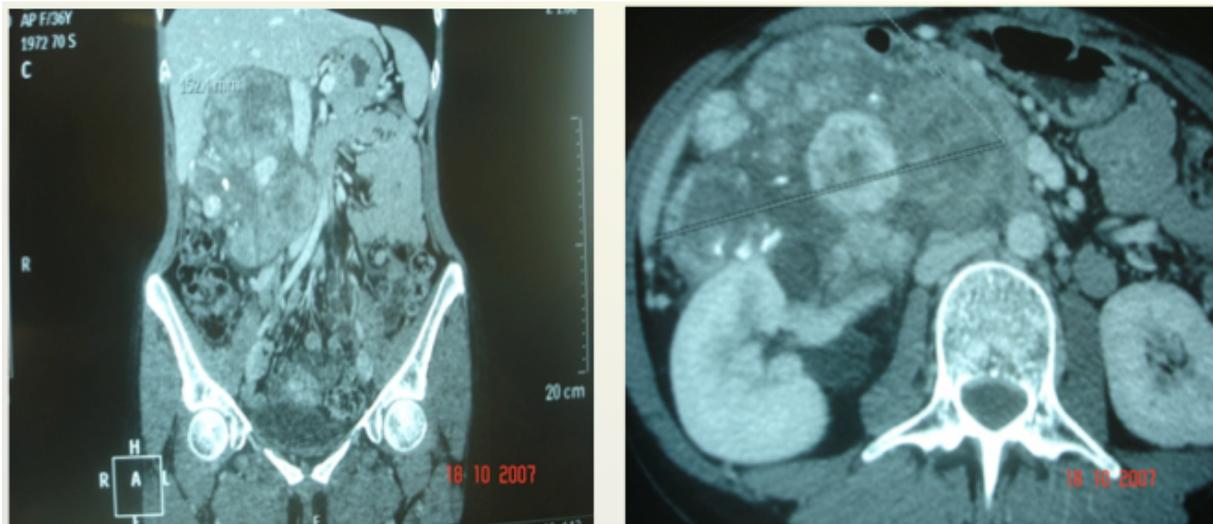
Cet examen permet également de mieux appréhender les rapports avec les axes vasculaires et notamment l'artère mésentérique supérieure pour une éventuelle prise en charge chirurgicale. L'injection se fait de préférence à un temps portal (17).

La densité graisseuse retrouvée au TDM TAP est un élément qui peut permettre d'individualiser différents sous types de liposarcome.

En cas d'absence de densité graisseuse, un liposarcome dédifférencié ou une autre variante histologique peuvent être évoqués (18). Le diagnostic histologique reste obligatoire et constitue la référence (17).

Le risque de franchissement des défilés anatomiques impose des coupes thoraciques et sur la racine des cuisses en cas de lésion pelvienne.

En cas de suspicion de diagnostic différentiel de lésion primitive osseuse étendue au rétropéritoine, la reconstruction avec un filtre osseux des images scanner est utile.



**Figure 6 :** Scanner Thoraco-abdominopelvien avec reconstruction 3D (images fournies par le *Professeur Kantor*)

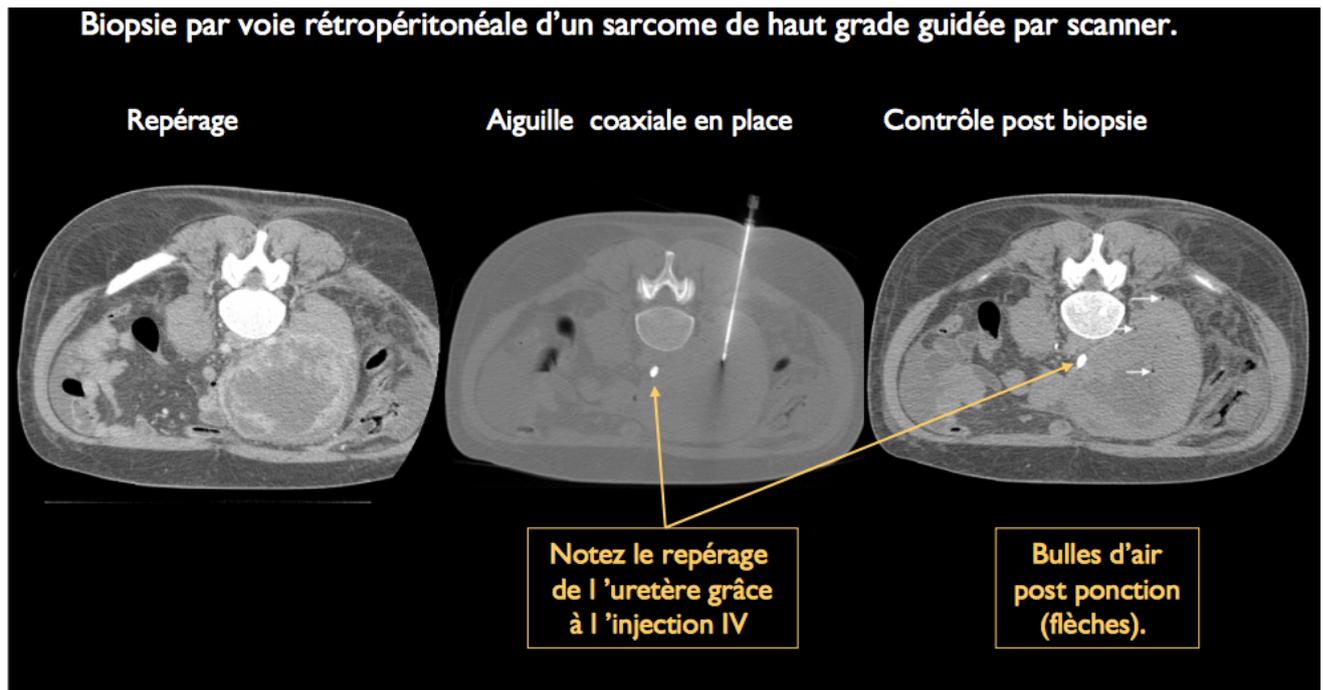
Le diagnostic repose sur un prélèvement histologique via biopsie.

Cette biopsie s'effectue au mieux sous repérage tomодensitométrique par voie rétropéritonéale, limitant le risque de sarcomatose péritonéale ou de contamination de la future voie d'abord chirurgicale (5,15,19)(figure7). La zone de biopsie devra intéresser de préférence une zone d'aspect dédifférencié au scanner ou présentant un hypermétabolisme intense au TEP scanner. L'utilisation de l'échographie est aussi possible.

Ce geste est indispensable pour la prise en charge thérapeutique.

Cela orientera la stratégie chirurgicale et l'indication des traitements adjuvants.

Un matériel suffisant doit être obtenu ce qui contre indique la réalisation d'une cytoponction à l'aiguille(10).



**Figure 7 :** Ponction biopsie sous repérage tomodensitométrique (issu du site internet [www.sfrnet.fr](http://www.sfrnet.fr))

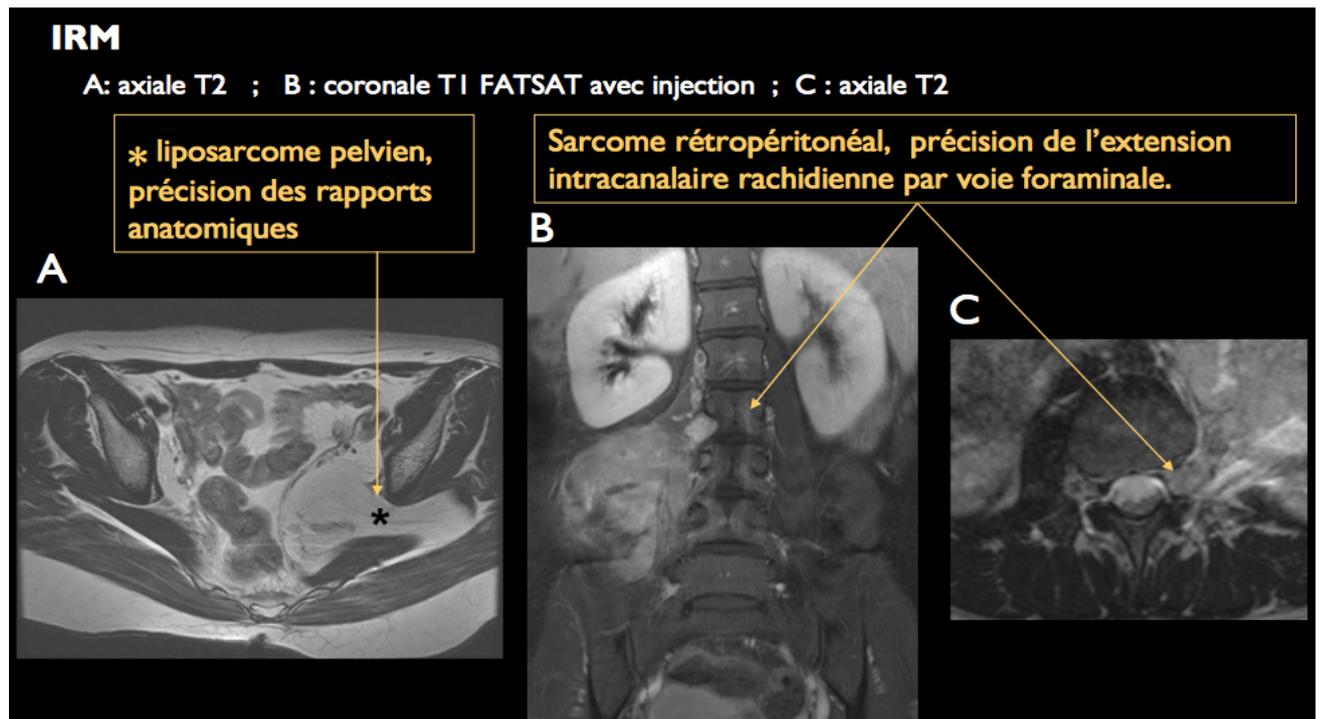
### b. IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée en cas de localisation pelvienne ou de recherche d'une extension intracanalair rachidienne.

Cela nécessite l'utilisation d'une antenne de surface et de l'acquisition de séquences en pondération T1, T2, T1 avec pré-saturation de la graisse (FATSAT) et T1 FATSAT avec injection intraveineuse de chélate de Gadolinium (figure8).

Les séquences T1 et T1 FATSAT ont pour but de rechercher une composante graisseuse avec un hypersignal disparaissant avec la présaturation (20).

La séquence T2 recherche une composante kystique, nécrotique ou un stroma myxoïde caractérisé par un hypersignal T2 franc (21).



**Figure 8** : IRM pelvienne avec différentes séquences T2 et T1 FATSAT injecté (issu du site internet [www.sfrnet.fr](http://www.sfrnet.fr))

### c. Autres examens d'imagerie

La tomodensitométrie encéphalique, l'IRM encéphalique et le TEP scanner ne présentent pas d'intérêt particulier et ne sont pas des examens obligatoires au bilan d'extension (8). Le TEP pourrait permettre néanmoins de mieux cibler les biopsies (22).

## **5. Thérapeutique**

### **A. Chirurgie**

Le traitement et le pronostic dépendent avant tout de la prise en charge chirurgicale.

Leur localisation anatomique rétropéritonéale avec des rapports complexes par rapport aux organes vitaux adjacents ainsi que leur grande taille expliquent souvent des marges de résection microscopiquement atteintes (R1) responsable de rechute locorégionale pouvant atteindre un taux de 40 % à 5 ans et 70 % à 10-20 ans(1,5).

Ces rechutes sont la principale cause de décès chez ces patients dont la probabilité de survie à cinq ans est autour de 50 à 60 % (7). De plus, la reprise chirurgicale est difficile devant la présence souvent associée d'une sarcomatose péritonéale.

Il y a donc intérêt à réaliser une prise en charge première la plus optimale possible (5).

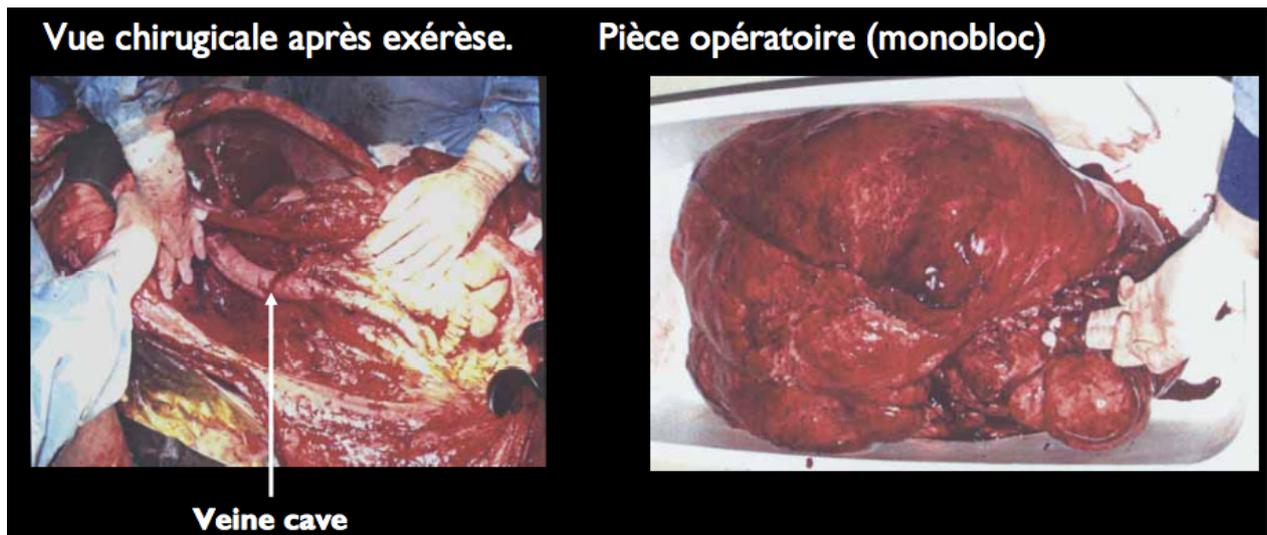
La résection dite en bloc sans effraction tumorale constitue la meilleure garantie d'un traitement curatif (23).

Elle passe par l'exérèse des organes situés au contact de la tumeur et en son sein.

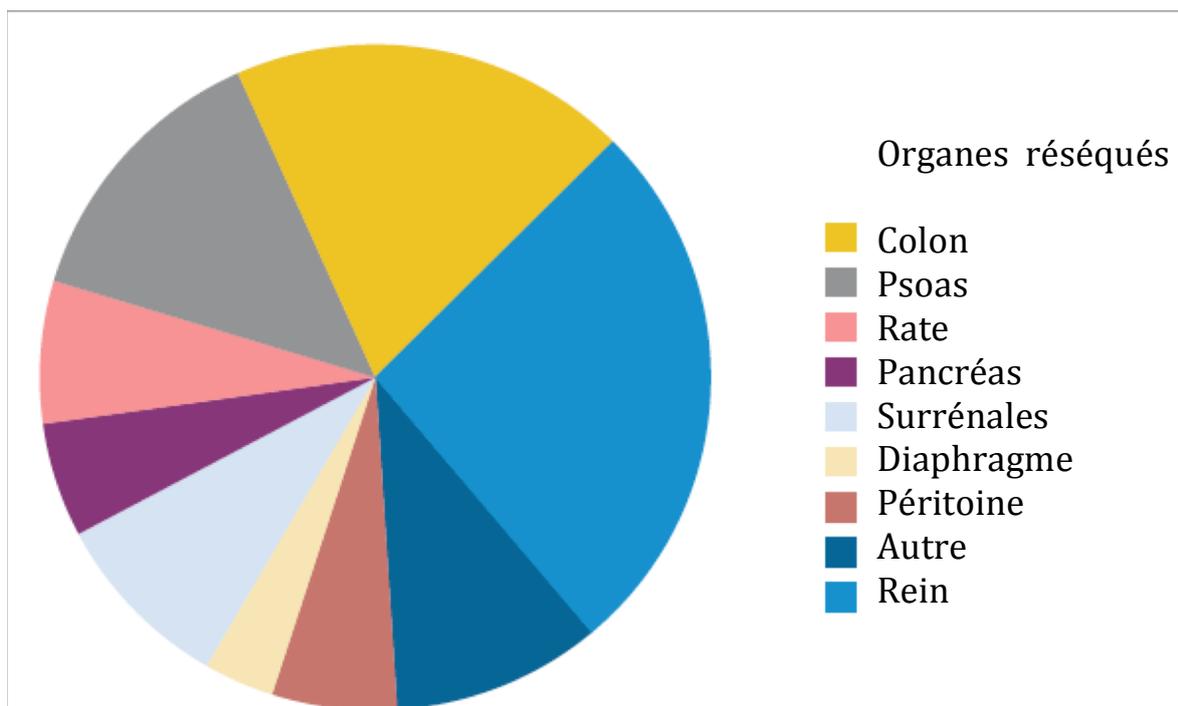
Le rein, la rate, le pancréas ou la surrénale sont les organes les plus souvent réséqués par nécessité.

Cette démarche permet une réduction par un facteur 3 du risque de rechute locale sans s'accompagner d'une toxicité importante si elle est réalisée dans un centre expert (24) .

**Gronchi et al** a montré dans une étude rétrospective un avantage à une chirurgie agressive en terme de survie globale à 5 ans (66,5 % versus 48,2 %) et d'incidence de rechute locale cumulée à 5 ans (27,8 % versus 49,3 %)(5).



**Figure 9** : Photographie d'une chirurgie en bloc (images issues du site [www.sfr.net](http://www.sfr.net))



**Figure 10** : Organes réséqués et leur fréquence d'après *Bonvalot et al*, JCO 2009(1)

Essais			Résultats		
Auteurs	Nb de patients	Suivi (en mois)	SSRL à 5 ans (%)	SSR à 5 ans (%)	SG à 5 ans (%)
Stoeckle,2001(7)	34	47	23	NR	44
Neuhaus,2005(25)	58	26	NR	NR	45
Nishimura,2010(26)	82	24	35,4/10*	NR	62
Strauss,2010(27)	200	29	54,6	68,6	NR
Le Péchoux , 2013(28)	62	45	36	47	NR

**Tableau 2 :** Données publiées sur les objectifs oncologiques de patients traités par chirurgie seule

SSRL : survie sans rechute locale/ SSR : survie sans rechute/ SG : survie globale.  
: donnée portant sur la sous-population de liposarcome

## **B. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est indiquée en situation métastatique, néoadjuvante ou palliative.

### **a. Anthracyclines et ifosfamide**

Les anthracyclines et l'ifosfamide restent les drogues de référence.

L'adriamycine présente une efficacité dans les sarcomes des tissus mous suivant un effet dose-réponse. Sa limite réside dans sa cardiotoxicité bien décrite, partiellement contournable par l'administration continue plutôt qu'en bolus.

L'ifosfamide présente également une relation dose-réponse dans les sarcomes des tissus mous.

<b>Drogues</b>	<b>% réponse objective</b>
<b>Doxorubicine</b>	16 à 29
<b>Methotrexate</b>	13
<b>Ifosfamide</b>	11,5 à 38
<b>Cisplatine</b>	13 à 15
<b>Cyclophosphamide</b>	12
<b>Dacarbzine</b>	14 à 27
<b>Actinomycine</b>	17
<b>Trabectédine</b>	6 à 37

**Tableau 3** : Liste des drogues actives pour les SRP et pourcentage de réponse objective (9).

### b. Chimiothérapie néo-adjuvante

Environ 30 à 50 % des patients porteurs de STM ne répondent pas à la chimiothérapie. En néoadjuvant, le but de la chimiothérapie sera de faciliter le geste chirurgical (en majorant le taux de résection R0 et en diminuant son caractère mutilant) et de sélectionner les patients répondeurs afin de leur proposer un traitement conservateur. Pour les tumeurs d'emblée résécables, il n'y a pas de gain à réaliser une chimiothérapie première. A l'inverse pour les SRP non résécables, la place de la chimiothérapie néo-adjuvante reste recommandée (8,29).

Avec des schémas d'induction associant des anthracyclines à des doses fortes d'ifosfamide, un taux élevé de réponse objective (de 30 à 75 %) est obtenu permettant une réduction dans 30 % des cas de l'importance du geste chirurgical avec cependant un taux de 10 % de progression est observé pendant la chimiothérapie pour les tumeurs tronculaires.

### c. Chimiothérapie adjuvante

En adjuvant, deux études (sur les 13 études randomisées comparant chimiothérapie adjuvante à l'abstention thérapeutique) montrent une amélioration de la survie globale

de manière significative avec une majorité des patients présentant des STM des extrémités (30).

**Angele et al** ont mis en évidence un intérêt à associer une polychimiothérapie (comprenant de l'étoposide, de l'ifosfamide et de la doxorubicine) avec une hyperthermie localisée pour la survie sans rechute et le contrôle local (31).

Néanmoins, il n'y a pas d'indication retenue en cas de résection complète (8).

## **C. Radiothérapie**

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des SRP reste débattue.

En effet, il n'existe dans la littérature qu'un seul essai randomisé concernant le rôle de la radiothérapie peropératoire dans la prise en charge des SRP (32).

Devant l'absence d'essai randomisé disponible, de nombreuses analyses rétrospectives unies ou multicentriques ont été publiées rapportant des résultats dont l'interprétation reste toujours soumise à leur caractère rétrospectif. Un gain en survie sans récurrence a souvent été retrouvé (5,24,33,34). Dans deux études, un gain en survie globale a également été retrouvé (5,35).

**Choi et al** ont publié en 2012 une analyse rétrospective du SEER où, à travers l'utilisation d'un score de propension, il n'a pas été mis en évidence de gain sur la survie sans récurrence et la survie globale à la réalisation d'une radiothérapie (36). Outre son indication qui reste controversée, la place de la radiothérapie dans la séquence thérapeutique multimodale est également source de discussion. Celle-ci peut être préopératoire, per-opératoire ou post-opératoire (par une radiothérapie externe ou par une curiethérapie).

Des associations entre ces différentes modalités d'irradiation ou une potentialisation par une chimiothérapie concomitante ont également été étudiées.

### **a. Radiothérapie adjuvante**

Devant l'efficacité de l'association d'une chirurgie radicale associée à une radiothérapie et par analogie dans les spectres histologiques entre les sarcomes du rétropéritoine et les sarcomes des extrémités, il semble justifier d'utiliser la radiothérapie dans les sarcomes du rétropéritoine.

Néanmoins, en raison d'absence d'essai randomisé étudiant l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des SRP, il n'existe aucune preuve justifiant cette analogie.

Les indications restent posées au cas par cas en se basant sur des résultats d'études rétrospectives qui montrent une division par trois du risque de rechute locale ainsi qu'une amélioration de la survie globale (7,37).

Cette amélioration du contrôle local se fait au prix d'une toxicité digestive importante réduisant les indications de cette dernière. Les SRP sont des pathologies présentant une relation dose-effet en radiothérapie et une dose de 50 Gray (Gy) est nécessaire pour l'obtention d'une efficacité oncologique.

Or la délivrance de cette dose est entravée par la présence de l'intestin grêle au niveau du lit opératoire, exposant à un risque d'entéropathie radio-induite aigue et tardive.

L'autre question posée était celle de l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante après réalisation d'une chirurgie d'exérèse monobloc. Cette attitude chirurgicale s'est développée au début des années 2000 et constitue aujourd'hui la référence pour les SRP en permettant un gain significatif en contrôle local (23,38).

**Le Péchoux et al** ont démontré que la radiothérapie adjuvante après chirurgie agressive en bloc continuait à améliorer le contrôle local des SRP (28).

Essais		RTE seule		Avec RTE pré-op		Avec RTE per-op		CT	Résultats			
Auteurs	Nb de patients	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Suivi (mois)	SSRL 5 ans (%)	SSR 5 ans (%)	SG 5 ans (%)
Lewis,1998(6)	231	66	NP	NP	NP	NP	NP	172	28	59	NR	54
Stoeckle,2001(7)	145	89	50	0	-	-	-	*	47	52	29	49
<a href="#">Gilbeau et Kantor,2002(39)</a>	45	28	49	0	-	14	15	11	53	40	NR	60
Zlotecko,2005(40)	40	25	50	0	-	0	-	NP**	34	65	NR	69/12+
<a href="#">Le Pêcheux,2013(28)</a>	48	48	50.4++	0	-	0	-	28	58	22	60	NR
<a href="#">Trovik, 2014(37)</a>	97	37	50	0	-	0	-	0	56	55	59	60

**Tableau 3** : Données publiées sur les résultats oncologiques de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des SR.

RTE : radiothérapie/ RTE pré-op : radiothérapie pré-opératoire/ RTE per-op : radiothérapie per-opératoire/ CT : utilisation chimiothérapie/ SSRL : survie sans rechute locale/ SSR : survie sans rechute/ SG : survie globale.

\* :51 patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante

\*\* : 7 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante

+ : Résultats pour les patients R0 versus R1

++ : 14 des patients ont reçu un complément de dose de 15.5 Gy en regard d'une zone à fort risque de rechute

## b. Radiothérapie pré-opératoire

En raison d'une toxicité digestive importante avec la radiothérapie adjuvante, la radiothérapie préopératoire s'est développée.

Cette chronologie thérapeutique s'est développée pour plusieurs raisons (41) :

- La présence de la tumeur en place permet une meilleure délimitation.
- Cela repousse également d'éventuels organes adjacents hors du champ d'irradiation.
- La dose biologique nécessaire pourrait être moins importante en raison de l'absence de phénomène d'hypoxie post chirurgie.
- Une dose plus importante peut être délivrée devant l'éloignement des organes à risque et ainsi théoriquement majorer l'efficacité (42,43).

L'objectif de cette radiothérapie est également de favoriser la prise en charge chirurgicale première.

Essais		RTE pré-op		RTE pré-op + C post-op		RTE pré-op et RTE per-op		RTE post-op+ CT	Résultats			
Auteur	Nb patients	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Suivi	SSRL à 5 ans	SSR à 5 ans	SG à 5 ans
Gieschen,2001(44)	37	17	45	0	-	20	10-20	0	38	59	38	50
Tzeng,2006(45)	16	16	57,5	0	-	0	-	0	28	80*	NR	NR
Pisters,2004(46)	35	13	50,4	0	-	22	15	35	NR	NR	NR	NR
White,2007(47)	38	25	46,5	0	-	0	-	0	57	NR	80+	74+
Bossi, 2007(48)	18	18	50	0	-	0	-	0	27	NR	NR	NR
<u>Paryani</u> , 2011(49)	42	42	50 (20-70Gy)	0	-	0	-	0	28	62	NR	46
<u>Alford</u> ,2012(50)	24	18	45-50,4	0	-	0	-	0	NR	NR	48,9	53,7
Mac Bride, 2013(51)	33	33	50	10	NP	0	-	0	33	NR	45++	64++
Smith, 2014(52)	40	21	45/50**	19	45/50-20-25	0	-	0	106	66,5	69	70
Gronchi, 2014(53)	83	60	50,4	0	-	14	12	0	57	44	NR	59

**Tableau 4** : Données publiées sur les résultats oncologiques de la radiothérapie pré-opératoire dans la prise en charge des SRP

\* à deux ans

\*\* 6 patients ont eu une dose d'irradiation de 50 Gy

+ pour les patients avec prise en charge première

++ données à 3 ans

### c. Radiothérapie per-opératoire

La radiothérapie per-opératoire a également été étudiée. Cette dernière pouvait se faire à travers deux modalités techniques : une irradiation via une curiethérapie haut débit de dose ou une irradiation via l'utilisation d'un accélérateur externe présent au bloc opératoire.

Des associations à une radiothérapie pré ou post-opératoire ont été étudiées.

Ceci nécessitait une logistique lourde rendant son usage réservé à quelques centres.

Essais		RTE per-op		RTE + per-op		RTE per-op et curie post-op		RTE per-op+ CT	Résultats			
Auteurs	Nb de patients	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Suivi	SSRL à 5 ans	SSR à 5 ans	SG à 5 ans
Alektiar, 2000(54)	32	7	12-15	25	50,4/12-15	2	14-16	4	33	62	55	45
Gieschen, 2001(44)	37	0	-	20	45/10-20	0	-	0	38	59	38	50
Petersen, 2002(55)	87	10	8,75-30	77*	47,6/15	0	-	10	42	59	29	48
Bobin, 2003(56)	24	0	-	22**	45-50/15	0	-	5	53	NR	28	56
Pierie, 2006(57)	103	0	-	14	10-20	0	-	NP	27	NR	NR	48
Krempien, 2006(58)	67	22	15	45	45/15	0	-	0	30	40	28	64
Ballo, 2007 (59)	83	0	-	18 ☐	50-55/15	0	-	NP	47	40☐☐	39☐☐	NR
Dziewirski, 2010(60)	57	22	20	34	50	0	-	0	40	65	NR	50

**Tableau 5 :** Données publiées sur les résultats oncologiques de la radiothérapie pré-opératoire dans la prise en charge des SRP

\* 53 avec une radiothérapie pré-opératoire et 12 avec une radiothérapie postopératoire

\*\* 7 avec radiothérapie pré-opératoire et 15 avec une radiothérapie postopératoire

☐ 50 avec une radiothérapie pré-opératoire et 32 avec une radiothérapie postopératoire

☐☐ données à 10 ans

## **II. Toxicité radio-induite de l'intestin grêle**

### **1. Toxicité radio-induite**

Cela regroupe l'ensemble des toxicités imputables au traitement par radiation ionisant.

Selon le délai d'apparition, on parle de toxicité radio-induite aiguë ou tardive.

Cette classification chronologique permet de subdiviser en deux groupes des toxicités dont la physiopathologie est très différente.

#### **A. Toxicité radio-induite aiguë**

La toxicité radio-induite aiguë survient en cours de traitement et dans les suites immédiates. La définition varie selon les auteurs et peut aller de trois à six mois après la fin de la radiothérapie.

Il s'agit de la conséquence de l'atteinte des tissus à renouvellement rapide localisés autour du volume cible.

Leur intensité varie selon les patients pouvant aller de la simple plainte ne nécessitant pas de thérapeutique à des symptômes justifiant d'une interruption de traitement.

Elle se caractérise par une régression spontanée à la fin du traitement dans un délai allant de quatre à six semaines.

#### **B. Toxicité radio-induite tardive**

La toxicité radique tardive survient dans un délai plus tardif allant de six mois à trois ans après la fin de la radiothérapie. Cette toxicité est en rapport avec deux phénomènes distincts.

Tout d'abord, une atteinte des tissus conjonctifs où une fibrose interstitielle apparaît de manière progressive. Cela se doit à un état d'inflammation chronique persistant entretenu par la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires.

Associé à cela, on retrouve également une atteinte vasculaire via des lésions endothéliales. Une mort cellulaire apoptotique au niveau des cellules endothéliales est observée en rapport avec la synthèse d'un sphingolipide, le céramide.

Ces lésions se caractérisent par leur caractère irrévocable.

### **C. Echelle de cotation des toxicités radio-induites**

Afin de caractériser au mieux la toxicité radio-induite, il a été élaboré différentes échelles.

Elles permettent de classer les événements retrouvés en grade allant de 0 à 4 ou 5 selon la référence choisie.

Pour la cotation des effets aigus radio-induits, l'échelle du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI) sont utilisées.

La dernière présente l'avantage d'individualiser chaque situation et de la rapporter à un système de cotation identique basé sur le niveau de la prise en charge thérapeutique.

<b>Echelle RTOG</b>					
<b>grade</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	Pas d'évènement	Anorexie avec une perte de poids ≤5% Nausée et/ou inconfort abdominal ne nécessitant pas de TTT	Anorexie avec perte de poids ≤15% Nausée et/ou inconfort abdominal nécessitant un TTT	Anorexie avec perte de poids >15% avec nécessité pose SNG Nausée et/ou inconfort abdominal nécessitant TTT IV Distension abdominale visualisée à l'imagerie	Iléus, syndrome sub-occlusif ou occlusif nécessitant une chirurgie

<b>Echelle CTCAE v4.0</b>					
<b>grade</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Fistule duodénale	Ne nécessitant pas de traitement médical et/ou asymptomatique	Nécessitant un traitement médical et/ ou symptômes modérés	Nécessitant une intervention invasive et/ ou symptômes sévères	Intervention chirurgicale en urgence et/ou menace de mort	Décès
Hémorragie duodénale					
Obstruction duodénale					
Perforation duodénale					
Sténose duodénale					
Ulcère duodénale					
Fistule iléo jéjunale					
Hémorragie iléo jéjunale					
Obstruction iléo jéjunale					

**Tableau 6 :** Echelle de toxicité digestive CTCAE v4.  
Rajouter nausée vomissement

## 2. Toxicité radio-induite de l'intestin grêle

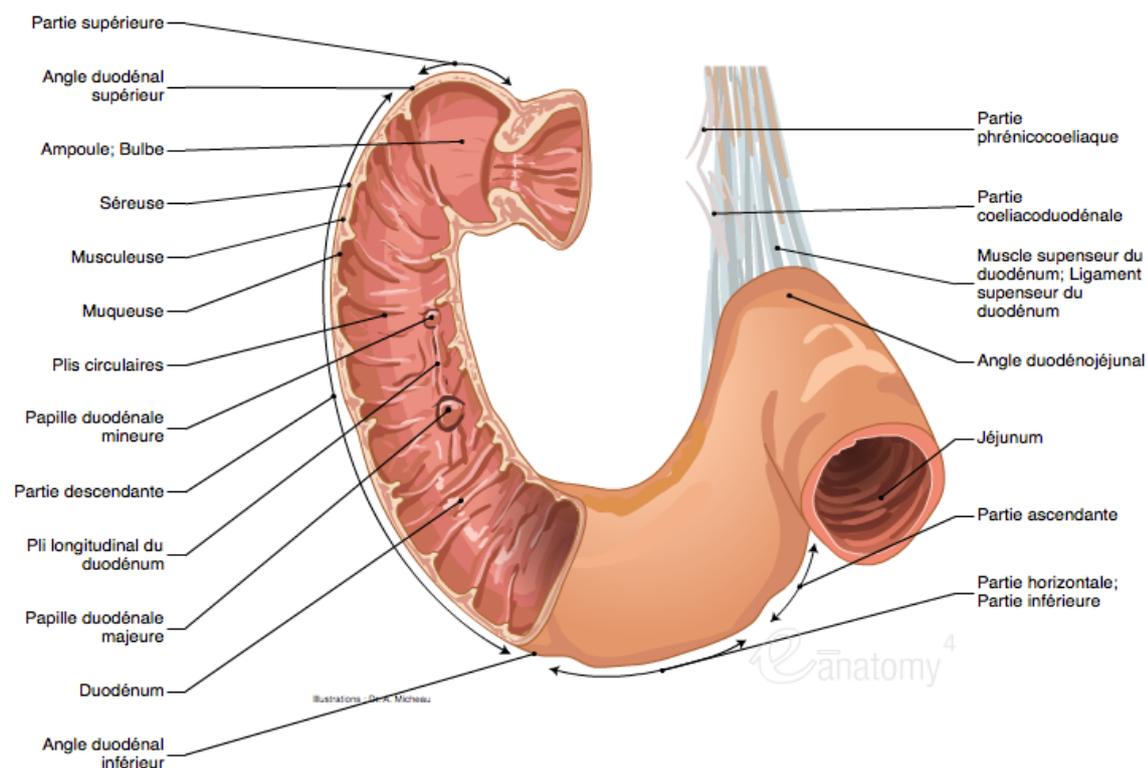
### A. Anatomie de l'intestin grêle

L'intestin grêle est un organe qui fait partie de l'appareil digestif.

Il fait suite à l'estomac, auquel il est rattaché par le pylore et précède le côlon. Il s'agit d'un tube de 5 à 6 m de long.

On y retrouve deux segments :

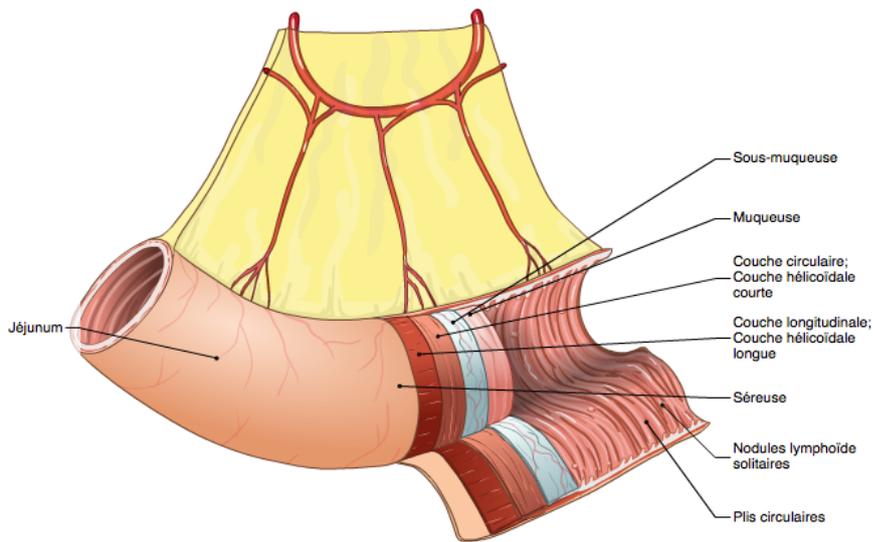
- Un segment fixe qui constitue la partie proximale de l'intestin : le duodénum. D'une longueur de 24 à 30 cm pour un diamètre de 2 à 3 cm, il forme un coude autour du pancréas.



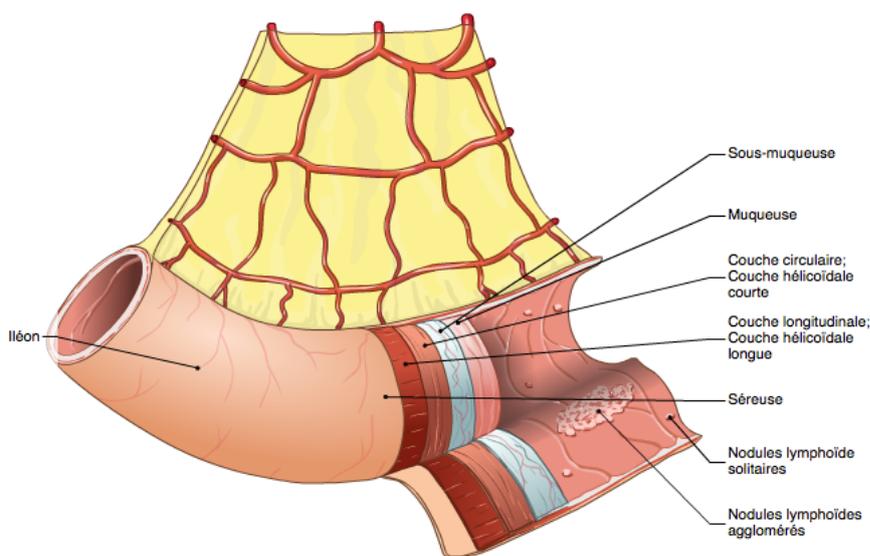
**Figure 11 :** Duodénum (issue du site [www.imaios.com](http://www.imaios.com))

- Un segment mobile qui constitue la partie moyenne et distale de l'intestin : le jéjuno-iléon.

Ce segment est appendu dans la cavité abdominale par le mésentère dont la longueur varie chez l'homme de 0 cm, aux niveaux de ses points d'attachement proximaux et distaux, à 18 cm dans sa partie moyenne. Il permet la formation de 15 à 16 anses intestinales dont le diamètre varie de 2 à 3 cm en proximal puis décroît progressivement sur la longueur du tube pour aboutir à 1 cm dans la partie distale.



**Figure 12 :** Jéjunum (issue du site [www.imaios.com](http://www.imaios.com))



**Figure 13 :** iléon (issue du site [www.imaios.com](http://www.imaios.com) )

## **B. Histologie de l'intestin grêle**

L'absorption des nutriments est la fonction principale de l'intestin.

Ainsi, une structure histologique et cellulaire optimisée se met en place au sein de cet organe pour augmenter au maximum la surface d'échange entre le bol alimentaire riche en nutriments et l'organisme.

Des villosités sont formées par l'intestin afin de permettre d'augmenter le nombre de cellules en contact avec le bol alimentaire.

De plus, la majorité des cellules constituant l'épithélium vont présenter une structure apicale en microvillosité (ou plateau strié) qui permettent d'accroître encore la surface de contact avec le bol alimentaire.

L'inconvénient de cette architecture est une exposition plus importante à d'éventuels agents pathogènes extérieurs.

L'intestin doit donc assurer une fonction de barrière. Cette barrière physique entre l'intérieur et l'extérieur de l'organisme se matérialise d'une part par des jonctions intercellulaires fortes au niveau des cellules qui composent l'épithélium et d'autre part par la sécrétion d'un mucus riche en protéines hautement glycosylées qui forment un réseau apte à « emprisonner » les éléments pathogènes.

Au niveau de l'organisation histologique, la paroi intestinale se compose de 4 strates principales : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse.

### **a. La muqueuse**

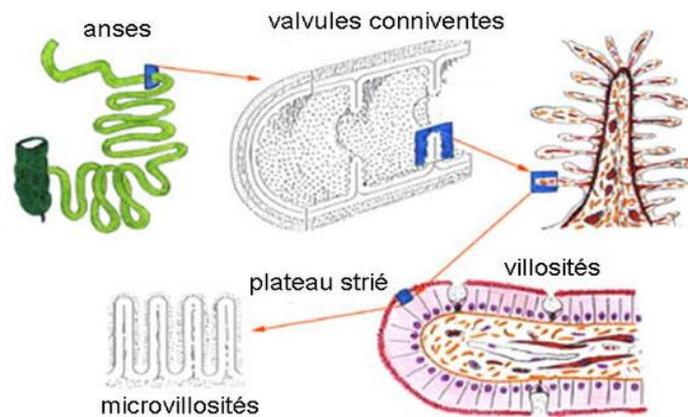
On individualise 4 composants dans la muqueuse :

- **Les villosités.**

Elles mesurent en moyenne 550  $\mu\text{m}$  ce qui représente jusqu'à 3/4 de la hauteur de la muqueuse. Leur hauteur varie en fonction de la qualité de la nutrition. Elles sont recouvertes d'un épithélium composé par trois types cellulaires : les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules entéro-endocrines. Les entérocytes présentent à leur pôle apical un plateau strié formant les microvillosités.

Leur rôle est double ; assurer une barrière et assurer l'absorption des nutriments issus des processus digestifs. Les cellules caliciformes sécrètent du mucus en grande quantité

assurant le rôle de barrière chimique pour les agents pathogènes. Les cellules entéro-endocrines assurent la sécrétion d'hormones régulant la physiologie intestinale comme le peptide YY ou la substance P.

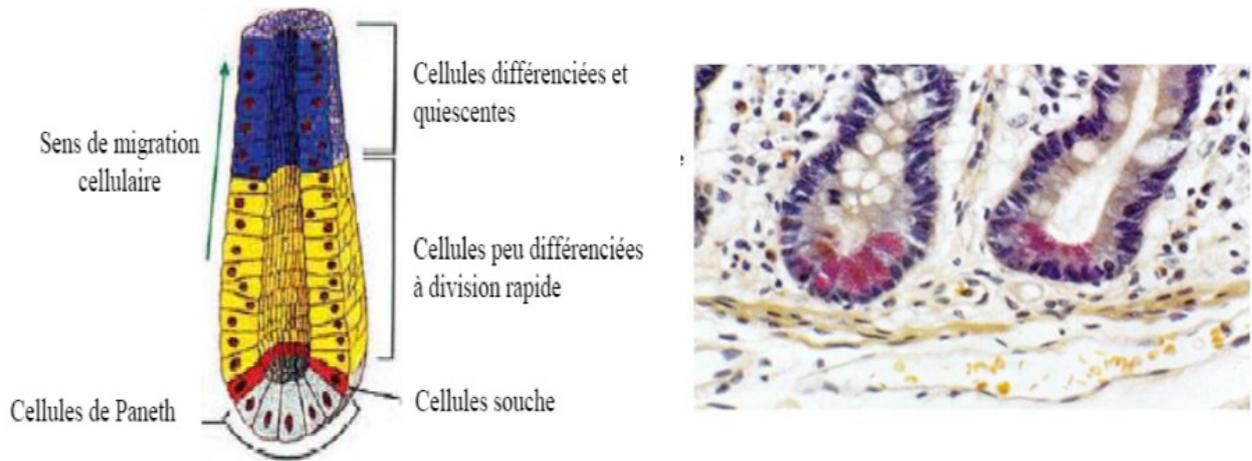


**Figure 14 :** Histologie de l'intestin grêle

- **Les glandes de Lieberkühn.**

Elles se situent à la base des villosités et sont composées d'un tube cylindrique de 200 à 300  $\mu\text{m}$  de haut. Quatre à cinq d'entre eux débouchent sur une zone élargie et forme un vestibule. Dix vestibules fusionnent pour former une tranchée à la base d'une villosité. Chaque glande est recouverte d'un épithélium comprenant 4 types cellulaires : les cellules de Paneth dont le rôle est de protéger les cellules souches adjacentes par une sécrétion de mucus ; les cellules souches à division asymétrique et lente; les cellules peu différenciées à division rapide ; les cellules quiescentes regroupant les cellules caliciformes, entéro-endocrines et les entérocytes. Cette architecture permet un renouvellement permanent de l'épithélium avec des cellules indifférenciées produites par les glandes de Lieberkühn qui migrent le long de l'axe villositaire.

## glandes de LIEBERKUHN



**Figure 15 :** Glandes de Lieberkühn

- **Le chorion.**

Il correspond à l'axe conjonctivo-vasculaire des villosités permettant un soutien des microvaisseaux artériels et veineux alimentant l'organe en oxygène et permettant une évacuation des nutriments. Un réseau lymphatique complexe est présent et assure une fonction digestive en solubilisant les graisses alimentaires et une fonction immunitaire. Ce réseau assure un rôle de drainage continu des lymphocytes et des cellules présentatrices de l'antigène vers les ganglions périphériques. Ceci permet d'assurer un rôle de défense immunitaire de l'intestin. Associé à cela, on retrouve une matrice extracellulaire et des cellules myofibroblastiques sub-épithéliales dont le rôle serait de réguler la prolifération et la différenciation des cellules de l'épithélium.

- **La musculaire muqueuse.**

Elle est composée de 2 couches minces de cellules musculaires lisses.

### b. La sous-muqueuse

Il s'agit d'un tissu conjonctif dense comprenant des fibres élastiques, des adipocytes, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. On y retrouve les plexus de Meisner dont la fonction est de contrôler la contraction des cellules musculaires lisses de la musculature muqueuse afin de faciliter la propulsion du bol alimentaire(61).

### c. La musculuse

On y retrouve deux couches musculaires dont les fibres sont orientées de manière perpendiculaire.

Ces deux couches restent fermement interconnectées par la présence de faisceaux musculaires en commun aux 2 strates. Entre elles, on retrouve les plexus d'Auerbach qui sont composés de fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques.

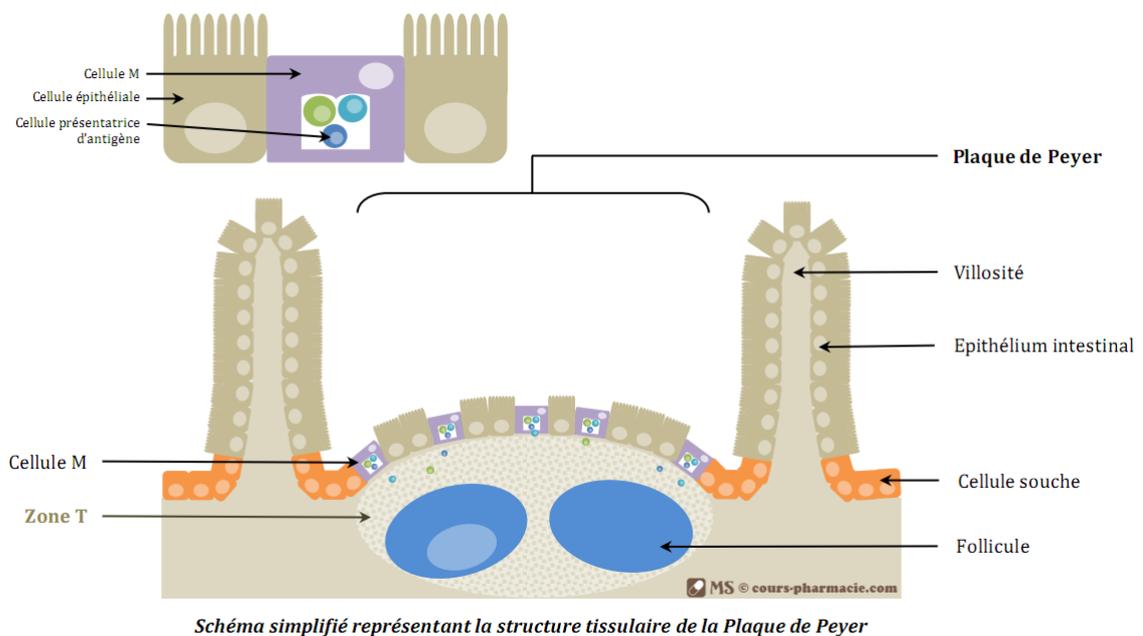
Dans la musculuse, on retrouve également les cellules de Cajal qui assurent une contraction autonome et spontanée des cellules musculaires lisses. Le péristaltisme est assuré par les cellules de Cajal et les plexus d'Auerbach.

### d. La séreuse

Elle correspond au feuillet viscéral du péritoine et se compose d'une mince couche conjonctive dans laquelle circulent les vaisseaux et les nerfs qui vont desservir les tissus de la paroi intestinale.

### e. Les plaques de Peyer

Les plaques de Peyer sont localisées dans la partie terminale de l'iléon. Elles renferment des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et secondaires siégeant dans le chorion de la muqueuse. Elles ont pour but d'assurer une vigilance immunitaire de l'organe tout en instaurant une tolérance par rapport aux bactéries de la flore intestinale.



**Figure 13 :** Plaques de Peyer

### f. Les glandes de Brunner

Le duodénum a pour rôle principal de neutraliser l'acidité et la pepsine du chyme. Pour cela, on retrouve les glandes de Brunner qui sécrètent un matériel muqueux alcalin permettant une protection de la paroi duodénale par rapport à l'acidité gastrique.

## **C. Physiopathologie de l'entérite radio-induite.**

L'entéropathie radio-induite est un terme regroupant deux groupes de pathologies : les entéropathies aiguës et les entéropathies chroniques.

### a. Entéropathie aiguë

On dénombre 4 types histologiques d'entérites qui se succèdent en fonction de leurs gravités(62).

- **Entéropathie catarrhale.**

Elle correspond à la phase initiale du développement de l'entérite. On retrouve une muqueuse rouge. Une hypersécrétion est retrouvée en rapport avec une forte activité des cellules caliciformes. Le chorion est également congestionné et œdématié. Des plages d'ulcérations hémorragiques vont apparaître à force.

- **Entéropathie pseudo-membraneuse.**

Le chorion est mis à nu par des desquamations de l'épithélium villositaire provoquant une exsudation fibrino-leucocytaire importante. On retrouve d'importantes membranes composées de fibrine, de mucus et de débris nécrotique.

- **Entéropathie ulcéreuse.**

Dans l'évolution des lésions, des larges plaques d'ulcération peuvent apparaître. Leur profondeur est variable et elles exposent à un risque infectieux.

- **Entéropathie folliculaire.**

Il s'agit d'une entéropathie ulcéreuse touchant exclusivement les plaques de Peyer.

L'entéropathie aigue se caractérise par l'apparition d'une fibrose radio-induite précoce dont la genèse fait suite à une atteinte de l'ensemble des compartiments.

- **Rôle du compartiment épithélial**

Les cellules souches qui se trouvent au fond des cryptes et qui se divisent lentement sont surplombées par des cellules précurseurs et des cellules épithéliales qui se divisent plus rapidement.

Paradoxalement, il a été mis en évidence une plus grande radiosensibilité des cellules souches qui entrent en apoptose dès une dose de 0.01 Gy (63,64).

Ainsi, suite à une irradiation, la majorité des cellules à l'origine de la constitution de l'épithélium intestinal disparaît par apoptose. A cela, s'ajoute la desquamation naturelle des cellules épithéliales différenciées en fin de vie.

On retrouve une atrophie villositaire qui se produit 2 à 4 jours après l'irradiation avec des plages d'ulcération. Un syndrome gastro-intestinal sera observé en cas de lésion diffuse ou si les lésions sont localisées, une perte de la fonction de barrière de l'épithélium.

Un déséquilibre des échanges d'électrolytes et d'eau apparaîtra et se manifestera via une diarrhée.

Au niveau du duodénum, la radiothérapie entraîne une atteinte au niveau des cellules épithéliales mucosécrétantes présentes. Les muqueuses sont de nature très radiosensible, de faibles doses (1.8 Gy) et leur irradiation entraîne une diminution persistante de plus de 50 % des sécrétions sur un délai de un an.

L'ensemble des symptômes reste cependant réversible en raison d'une grande capacité de régénération de l'épithélium. Ce phénomène entraîne quand même une exposition des cellules de la musculaire muqueuse et de la musculature aux bactéries de la flore intestinale favorisant une exacerbation de l'inflammation radio-induite.

- **Rôle du compartiment vasculaire**

Les travaux de Paris et al ont démontré que l'entéropathie aigue n'était pas induite que par une atteinte épithéliale, mais que les cellules endothéliales microvasculaires faisaient partie des premières cibles du rayonnement via une activation de la voie des céramides.

L'atteinte de l'endothélium entraîne l'émission de signaux de mort cellulaire vers les cellules souches épithéliales.

- **Rôle du système immunitaire**

Le système immunitaire est activé par l'interaction des rayonnements ionisants avec un tissu vivant via différents mécanismes :

- La production de radicaux libres entraîne l'apparition de nouveaux antigènes qui vont stimuler la réponse immunitaire.
- Les cellules épithéliales et endothéliales lésées par l'irradiation vont produire des cytokines qui vont stimuler le recrutement de cellules inflammatoires. Des polynucléaires neutrophiles suivis par des macrophages vont être appelés suivi de lymphocytes et d'éosinophiles.
- La perméabilité vasculaire est augmentée devant la sécrétion d'agents vaso-actifs et pro-coagulants.

- L'irradiation va stimuler l'expression de molécules d'adhésion favorisant le recrutement de cellules inflammatoires.

Le rôle de cette réaction inflammatoire est double :

- Lutter contre l'invasion pathogène de la flore intestinale qui participe aussi à la radiosensibilité de l'intestin.
- Installer un tissu de cicatrisation. Cette intervention fait appel à une phagocytose des polynucléaires neutrophiles par les macrophages qui vont sécréter le TGF-  $\beta$ 1. Ce facteur va favoriser la différenciation des cellules du mésenchyme vers un phénotype de myofibroblastes.

- **Rôle du mésenchyme**

Le mésenchyme est le compartiment à l'origine de la sécrétion massive de matrice extracellulaire permettant le développement de la fibrose.

Le mésenchyme intestinal comporte principalement 3 types cellulaires : les myofibroblastes sub-épithéliaux, des fibroblastes sous-muqueux et les cellules musculaires lisses de la musculaire muqueuse et de la musculuse.

La sécrétion massive de TGF-  $\beta$ 1 favorise le phénotype myofibroblaste chez les cellules du mésenchyme.

### b. Entéropathie chronique

Elle se caractérise par l'apparition de modifications secondaires et tardives dues à des complications symptomatiques et cliniques de certaines entérites. La confluence des zones d'ulcération peut faire apparaître des pseudo polypes. On retrouve également l'apparition d'une sclérose du tissu provoquée par un dépôt massif de matrice extracellulaire (constituant une fibrose).

Cela s'accompagne d'une atrophie des autres compartiments cellulaires de l'organe aboutissant à une perte de fonctionnalité de l'intestin.

Un syndrome occlusif peut apparaître si les lésions deviennent trop importantes empêchant la progression du bol alimentaire.

L'entéropathie chronique se doit à l'entretien de la fibrose intestinale radio-induite dans lequel les acteurs participant à la genèse de la fibrose radio-induite sont présents.

## **D. Clinique de l'entérite radio-induite.**

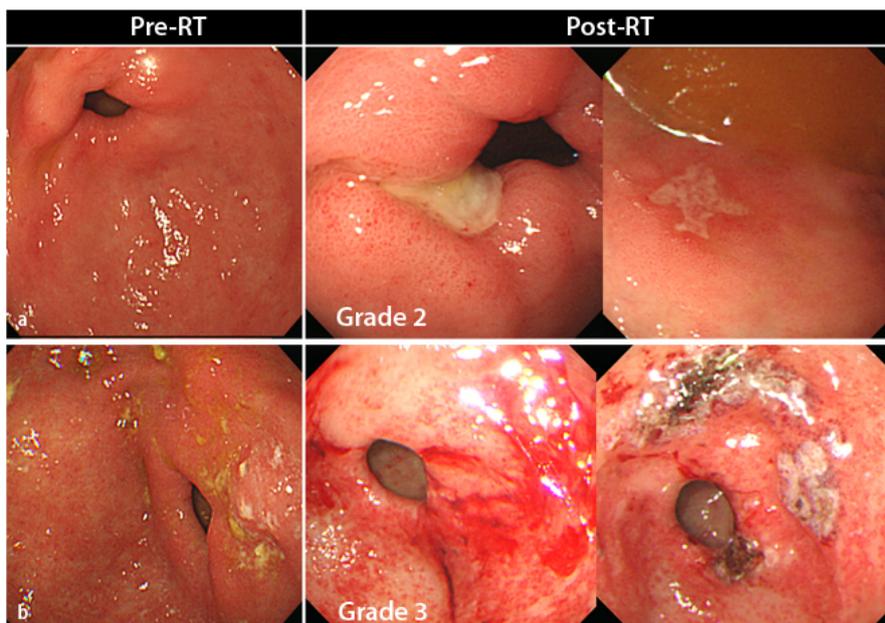
### **a. Entérite radio-induite aigue**

Les nausées, vomissements et douleurs abdominales sont les premiers symptômes qui peuvent survenir pendant les deux premières semaines suivant la radiothérapie abdominale, et peuvent être induits par la libération de cytokines inflammatoires après radiothérapie (65).

La diarrhée et des douleurs abdominales ont lieu pendant les deux premières semaines de radiothérapie de tumeurs malignes abdominales ou pelviennes chez 20 % à 70 % des patients.

Les symptômes aigus se déposent habituellement dans les trois semaines après l'achèvement de la radiothérapie et l'épithélium intestinal régénère à partir des cellules souches à la base des cryptes.

Au niveau endoscopique, on retrouve des lésions sur le duodénum pouvant aller jusqu'à une ulcération.



**Figure 14 :** Lésions duodénales en endoscopie (issus de *Yoon et al* 2013)

### b. Entérite radio-induite tardive

Le tableau clinique des entérites radio-induites tardives est très peu spécifique. Les symptômes retrouvés peuvent aussi être en rapport avec d'autres causes. Sur le long terme des épisodes occlusifs, sub-occlusifs, des sténoses, des hémorragies et des ulcères (66).

## **E. Facteurs de risque d'entérite radio-induite**

L'entérite radio-induite est retrouvée dans la prise en charge de cancers avec une localisation abdominale et/ou pelvienne. A travers différentes études, il a été individualisé différents facteurs cliniques, dosimétriques et thérapeutiques influençant sur sa survenue.

Plusieurs éléments liés au patient ou au traitement prédisposent à la survenue de toxicité digestive radio-induite.

### a. Liés au patient

- **Sexe**

Le genre sexuel est un facteur souvent suspecté d'être un facteur de risque de toxicité radio-induite. Néanmoins, beaucoup d'études ne retrouvent pas de corrélation entre le sexe et la survenue d'entérite radio-induite (67). *Yang et al* ont démontré à travers une population de patient traité par radiochimiothérapie concomitante pour des cancer du rectum une corrélation entre le sexe féminin et la survenue de toxicité digestive radio-induite grade 2 à type de diarrhée pendant le traitement (33 vs 12 %) (68).

- **Antécédent de chirurgie**

La notion de chirurgie abdominopelvienne antérieure constitue un élément favorisant la survenue de toxicité digestive. Des 1988, avec les travaux de *Cosset et al*, il avait été retrouvé une corrélation entre toxicité radio induite de l'intestin grêle et antécédents de laparotomie ( 2,7% vs 11,5%) (69). *Huang et al*, à travers le suivi de patientes atteintes

d'un cancer gynécologique avec et sans antécédents de chirurgie, ont démontré que les contraintes dosimétriques devaient être plus strictes dans le groupe opéré (70). En effet, une diminution des contraintes de plus de 50 % des valeurs était retrouvée (V40 Gy : 56 cm<sup>3</sup> vs 132 cm<sup>3</sup>). Ce facteur reste cependant assez débattu. **Baglan et al** et **Roeske et al** n'avaient pas trouvé de corrélation significative entre des chirurgies antérieures et le risque de toxicité digestive radio-induite ultérieure (71,72).

- **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**

Les MICI (et en particulier la maladie de Crohn) représentent une contre-indication absolue à la réalisation d'une radiothérapie pelvienne lorsqu'elles sont en phase active et une contre-indication relative. Par rapport aux toxicités aiguës, **Willet et al** ont reporté jusqu'à 46 % de toxicités radio-induites digestives chez les patients avec une MICI irradiés pour un cancer abdominal ou pelvien (73).

Cette susceptibilité à une toxicité digestive radio-induite a été retrouvée par **Song et al** avec une plus grande incidence chez les patients traités avec une chimiothérapie concomitante (72).

- **Age**

L'âge des patients est également un élément à prendre en compte pour le risque de toxicité digestive radio-induite. La définition d'un âge exact reste cependant assez floue avec des valeurs variables selon les données de la littérature. **Roeske et al** ont mis en évidence un risque plus accru de toxicité digestive au-delà de 50 ans alors que **Longobardi et al** ont retrouvé une valeur seuil autour de 66 ans (72,75). **Perna et al** n'ont pas individualisé de valeur seuil mais un effet continu avec un Odd-Ratio à 1,14 (76). A l'inverse, **Yang et al** ont démontré qu'un âge inférieur à 60 ans exposait à un risque plus élevé de toxicité digestive (21% vs 9%)(68).

- **Autres**

L'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité sont des éléments qui peuvent être pris en compte par rapport au risque de survenue de toxicité digestive radio-induite.

	<b>Facteur de risque</b>	<b>Non déterminés</b>
<b>ATCD chirurgie</b>	Cosset, 1988(77) Huang, 2007(70)	Baglan, 2002(71) Roeske, 2003 (72) Fiorino, 2009 (78) Longobardi, 2011(75)
<b>MICI</b>	Willet, 2000(73)	Baglan, 2002(71)
<b>Age</b>	Perna, 2010(76) Longobardi, 2011(75) Nakamura, 2012(79) Bartlett, 2014(80)	Baglan, 2002(71) Tho, 2006(81) Huang, 2007(70) Fiorino, 2009(78) Isohashi, 2013(82) Banerjee, 2013(83)
<b>HTA</b>		Baglan, 2002(71) Huang, 2007(70) Fiorino, 2009(78) Bartlett, 2014(80)
<b>IMC</b>	Huang, 2007(70)	Tho, 2006(81) Isohashi, 2013(82) Bartlett, 2014(80)
<b>Tabac</b>	Isohashi, 2013(82)	Baglan, 2002(71) Bartlett, 2014(80)
<b>Sexe</b>	Barnejee, 2013(83) Yang, 2014(68)	Tho, 2006(81) Bartlett, 2014(80)
<b>Diabète</b>	Vavassori, 2007(84)	Baglan, 2002(71) Huang, 2007(70) Fiorino, 2009(78) Bartlett, 2014(80)

**Tableau 7 :** Facteurs de risque clinique de toxicité radio-induite de l'intestin grêle

## b. Liés à la Radiothérapie

L'irradiation d'un large volume intestinal à une dose de 45 à 50 Gy entraîne une toxicité digestive aiguë modérée à sévère chez un certain nombre de patients. Cependant, il n'y a pas encore de relation dose-volume publiée qui soit complètement reproductible. Plusieurs raisons sont avancées pour l'expliquer :

- L'élaboration de contrainte dosimétrique nécessite en premier de définir un volume. Or l'intestin grêle est un organe difficile à individualiser impliquant une grande intervariabilité entre différents opérateurs. Ceci est majoré dans le cadre des SRP en raison d'une découverte tardive et d'une compression tumorale souvent présente. Afin de permettre une reproductibilité des volumes et donc des contraintes, plusieurs référentiels existent. **Jabbour et al** ont publié en 2012 un atlas permettant de contourer de façon reproductible les organes de l'appareil digestif et notamment l'intestin grêle (85).
  - Pour le duodénum, celui-ci se divise en 4 parties. La première section débute juste après le pylore, est rétropéritoneale et est suspendue par le ligament hépato-duodéal. La deuxième est la partie descendante du duodénum et se situe à droite de la veine cave inférieure en regard de L1-L3. La troisième se situe en devant de l'aorte et la veine cave inférieure et en arrière de l'artère mésentérique supérieure et de la veine mésentérique supérieure. La quatrième partie remonte jusqu'en regard de la partie inférieure du corps pancréatique. Elle présente un contact intime avec la veine mésentérique inférieure jusqu'à ce que cette dernière redevienne plus médiale au niveau de la transition duodéno-jéjunale.
  - Pour le jéjunum et l'iléon, la définition radio-anatomique est plus difficile en raison d'une mobilité très importante qui relativise la réalité des volumes définis. **Banerjee et al** ont démontré récemment que la délimitation d'un volume comprenant la cavité péritonéale moins le Planning Target Volume (PTV) pouvait, pour la recherche de relation

dose-volume, être pris à la place de la délinéation propre du jéjunum et de l'iléon(83). *Sanguinetti et al* avaient également étudié les différentes options pour le contourage du jéjunum et de l'iléon et leur conclusion rejoignait celle de l'équipe précédente. Ceci s'oppose aux travaux de *Perna et al* qui en 2010 avaient retrouvé une relation dose-volume avec la délinéation du jéjunum et de l'iléon seuls mais pas avec le contourage de la cavité abdominale (76). Malgré les définitions anatomiques existantes, la délinéation de chaque organe peut être compliquée par la localisation et le volume tumoral entraînant une modification importante des volumes.

- Des populations très hétérogènes étudiées avec des cancers nécessitant des niveaux de doses différents. De part leurs localisations anatomiques, le duodénum, le jéjunum et l'iléon sont des organes irradiés lors de la prise en charge de plusieurs cancers abdominopelviens où la radiothérapie prend place dans de nombreux et variables schémas thérapeutiques (en néoadjuvant ou en adjuvant, en association avec une chimiothérapie ou exclusive).
- L'apparition de la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) et le développement de techniques permettant un repositionnement plus précis durant les dix dernières années ont permis d'augmenter les doses prescrites au volume cible et viennent ajouter de la confusion sur les contraintes dose-volume issues de la littérature.
- Des échelles de cotations différentes ont été utilisées dans de nombreuses études ce qui agrandit le biais de confusion.

Néanmoins de nombreuses données dosimétriques ont été publiées :

- Données dosimétriques duodénales

Les relations dose-volume données sur le duodénum proviennent principalement d'articles portant sur la prise en charge de cancer de la tête du pancréas où une chimiothérapie est associée et/ou lors d'irradiation des relais ganglionnaires lombo-aortiques dans la prise en charge de cancers gynécologiques. **Verma et al** ont démontré, sur une série de 105 patientes traitées pour un cancer gynécologique, une corrélation entre le risque de toxicité duodénale (grade 2 à 5) et le volume de duodénum irradié à plus de 55 Gy (V55). 48,6 % des patients ayant un V55 Gy supérieur à 15 cm<sup>3</sup> contre 7,4 % pour ceux avec un V55 inférieur à 15 cm<sup>3</sup> ont présenté une toxicité duodénale ( $p < 0,1$ ). En utilisant une population similaire, **Poorvu et al** n'avaient pas retrouvé de corrélation entre paramètre dose-volume et toxicité duodénale sur une série de 43 patientes.

Sur des patients suivis pour une pathologie pancréatique, **Kelly et al** avaient également mis en évidence une relation entre V55Gy et toxicité duodénale (grade 2 à 5) avec pour valeur seuil 1 cm<sup>3</sup> (48% vs 9 %). **Huang et al** ont quant à eux retrouvé une corrélation entre toxicité duodénale supérieure ou égale à 3 et un volume duodéal recevant 25 Gy (V25) de plus de 45 % du volume duodéal ( 48 vs 8 %). **Cattaneo et al**, à travers une étude sur la radio chimiothérapie concomitante avec hypo-fractionnement, ont retrouvé que la valeur de 16 % du duodénum recevant plus de 40 Gy (V40 Gy) était la valeur seuil ( 26 % vs 3 %). En 2004, **Milano et al** n'avaient pas retrouvé de relation dose-volume et toxicité duodénale significative. Néanmoins, ils avaient retrouvé des cas de fistules duodénales parmi leur population.

La toxicité duodénale a également été étudiée à travers les essais portant sur la radiothérapie en condition stéréotaxique ou en radiochirurgie pour les cancers du pancréas.

**Murphy et al** en 2010 à travers une population traitée par radiochirurgie pour un cancer du pancréas ont retrouvé qu'un volume recevant plus de 15 Gy (V15) supérieur à 9,1cm<sup>3</sup> était un paramètre dose-volume significatif pour prédire le risque de toxicité

duodénale. Ces valeurs ne peuvent pas être prises en compte dans des schémas de radiothérapie normo-fractionnée.

Etude	Nb de patient	Dose (Gy)	relation Dose-volume / toxicité	Cancer/ TTT associé	Technique d'irradiation
Nakamura, 2012(79)	40	54	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V50 > 33cc*	Pancréas/ RCC gemcitabine	3D
Cattaneo, 2013(86)	61	48-58	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V40% > 16% V45 > 2.6%	pancréas / RCC( LV5 FU2)	3D/ hypofractionné
Yoon, 2013(87)	90	30-50	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V35 > 5.4%	Carcinome hépatocellulaire	3D gating hypofractionné
Kelly, 2013(88)	106	50.4-75.4	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V55 > 1cc	Pancreas/ RCC Gemzar	3D
Xu, 2014(89)	76	45-55	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V55 > 15 cc	Cancer gynécologique	RCMI
Verma, 2014(90)	105	45-66	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V55 > 13.94%	Cancer gynécologique	RCMI

**Tableau 8** : contraintes dosimétriques publiées sur le duodénum

- Données dosimétriques sur le jéjunum et l'iléon

Les données sur la toxicité sur ces organes sont plus nombreuses car elles concernent un plus grand nombre de cancers dont ceux à localisation pelvienne. A travers la littérature, deux types de contraintes semblent émerger selon les équipes : celles portant sur les faibles ou les fortes doses.

Tout d'abord celles portant sur les relations dose-volume à faible dose avec les travaux de **Baglan et al** qui avaient mis en évidence une corrélation significative entre le risque de toxicité digestive aigue à type de diarrhée grade 3 et le volume intestin grêle irradié à plus de 15 Gy (V15) supérieur à 150 cm<sup>3</sup>. Ces résultats avaient été retrouvés ultérieurement par la même équipe et par **Tho et al. Sanguinetti et al** avaient retrouvé

une corrélation entre le volume intestin grêle à faible dose (15 Gy) et la toxicité mais également une relation avec des plus fortes doses (30 et 40 Gy). Cette équipe avait cependant trouvé une plus grande significativité avec le volume irradié à 15 Gy rejoignant les conclusions de **Robertson et al** qui avaient retrouvé une corrélation entre diarrhée de grade 3 et plus et le volume intestinal irradié à 15, 20 et 25 Gy ( V15, V20, V25).

A l'inverse, d'autres équipes ont retrouvé des contraintes portant sur les fortes doses. En premier, **Roeske et al** puis Defoe et al ont retrouvé un lien entre le volume intestin grêle irradié à 30 Gy (V30) supérieur à 310 cm<sup>3</sup> et irradié à 40 Gy supérieur à 70 cm<sup>3</sup> (V40) et le risque de toxicité digestive grade 3 et plus ( 38,9 % vs 9,1 % et 35,7 % vs 6,32 %). **Perna et al** ont retrouvé sur une série de patients irradiés après prostatectomie qu'un volume intestin grêle irradié à plus de 45 Gy, 50 Gy et 55 Gy supérieur à 50 cm<sup>3</sup>, 13 cm<sup>3</sup> et 3 cm<sup>3</sup> était associé à un risque de toxicité aigue digestive de grade 2 et plus

<b>Etude</b>	<b>nb de patient</b>	<b>Dose</b>	<b>relation Dose-volume / toxicité</b>	<b>Cancer/ TTT associé</b>	<b>Technique d'irradiation</b>
Baglan, 2002(71)	40	45	<b>pour <math>\geq 3</math> grade diarrhée ctc 3.0</b> V15 > 150 cc V40 > 125 cc	Rectum/ RCC capécitabine	3 D
Roeske, 2003(72)	40	45	<b>pour <math>\geq 2</math> grade RTOG</b> V45 > 150-200cc	Cancers gynécologiques	IMRT
Tho, 2006(81)	41	45	<b>pour <math>\geq 2</math> grade ctc3.0</b> V15Gy > 100 cc	Rectum/ RCC capécitabine	3D
Robertson, 2008(67)	91	45	<b>pour <math>\geq 3</math> grade diarrhée ctc 3.0</b> V15 > 120cc V25 > 105cc V40 > 71cc	Rectum/ RCC capécitabine	3D
Sanguineti, 2009(91)	149	0-54	<b>pour <math>\geq 2</math> grade ctc2.0</b> v15 > 1186cc	prostate sans et avec aire gg	IMRT
Fiorino, 2009(78)	175	50.4-54	<b>pour <math>\geq 2</math> grade RTOG</b> V50 > 35-100 V45 > 100/250cc V40 > 150/300 V30 > 300/500cc	prostate	IMRT
Perna, 2010(76)	96	50.4 pelvis et 72	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V45 > 50cc V50 > 13cc V55 > 3cc	prostate	IMRT
Defoe, 2013(92)	58	50-64.8	<b>pour <math>\geq 2</math> grade</b> V30 > 310cc V40 > 70cc	cancers pelviens/ RCC	IMRT

**Tableau 9** : contraintes dosimétriques publiées sur le jéjunum e l'iléon

### **3. Toxicité radio-induite de l'intestin grêle et prise en charge des SRP**

La prise en charge des SRP nécessite une séquence thérapeutique associant une chirurgie agressive associée à une radiothérapie.

Plusieurs possibilités existent selon la place de la radiothérapie par rapport à la chirurgie.

Chacune de ces possibilités s'accompagnent de profil et d'incidence de toxicités variables.

La technique de radiothérapie est également un élément à prendre en compte dans l'analyse de la toxicité.

#### **A. Radiothérapie adjuvante**

La radiothérapie adjuvante des SRP s'est développée par analogie avec la prise en charge des sarcomes des tissus mous. Ceci peut se faire à travers une radiothérapie externe seule ou par l'association avec de la curiethérapie bas débit.

Son spectre de toxicité est principalement digestif.

##### **a. Radiothérapie externe seule**

Néanmoins, l'absence de repère et la proximité des organes à risques digestifs ainsi que la nécessité d'atteindre un niveau de dose suffisant font de la toxicité digestive un facteur limitant.

Le taux de toxicité intestinale aiguë allait jusqu'à 50 % dans certaines cohortes de patients traités par radiothérapie en technique conformationnelle (37).

Cette toxicité est majoritairement modérée (grade 2) avec un retour à un état normal à distance de la radiothérapie (39).

L'utilisation de la RCMI a permis de réduire cette toxicité (93).

A travers des études dosimétriques et sans donnée clinique, il a été démontré une supériorité de la RCMI par tomothérapie par rapport à une RCMI en Step and Shoot ou dynamique pour l'homogénéité de la dose et une épargne du volume intestinal irradié aux faibles doses (5 Gy)(94,95). Par rapport à l'épargne du volume intestinal aux fortes doses (45 Gy), il n'y a pas de différence (94).

## b. Curiethérapie bas débit

L'utilisation de la curiethérapie bas débit en adjuvant associée à une radiothérapie externe (néoadjuvante ou adjuvante) entraîne une toxicité duodénale et de l'intestin grêle importante rendant son utilisation limitée aux SRP pelviens (96).

Essais		RTE seule		Avec RTE pré-op		Avec RTE per-op		CT	Toxicité
Auteurs	Nb de patients	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Toxicité aigue de l'intestin grêle
Gilbeau,2002(39)	45	28	49	0	-	14	15	11	Grade 2 : n 18(42%) Grade 3 : n 1 (2%)
Zlotecko,2005(40)	40	25	50	0	-	0	-	NP**	2 cas de sténose du grêle.
Le Péchoux ,2013(28)	48	48	50.4++	0	-	0	-	28	Grade 1-2 : n 23(23%)
Trovik, 2014(37)	97	37	50	0	-	0	-	0	Nausée Grade 1 : n 15 Nausée Grade 3 : n 1 Diarrhée Grade 1-2 : n 13 Diarrhée Grade 3 : n 1

**Tableau 10** : Données publiées sur la toxicité aigue de l'intestin grêle de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des SR.

## B. Radiothérapie per-opératoire

Devant les toxicités importantes et dans un but de mieux cibler le lit tumoral, la radiothérapie per-opératoire s'est développée.

Elle peut être réalisée à travers deux techniques : par irradiation en per-opératoire avec l'utilisation d'électrons ; par l'utilisation de curiethérapie haut débit en per-opératoire.

L'irradiation en per-opératoire par électrons entraîne des complications sévères dans 37 % des cas. Elles concernent la sphère digestive (et notamment l'intestin grêle), urinaire et neurologique (neuropathie)(44,55,57).

La curiethérapie haut débit de dose se traduit par un spectre de toxicité plus tardive avec un risque accru d'obstruction ou de fistule.

Essais		RTE pre-op		RTE + per-op		RTE per-op et curie post-op		RTE per-op+ CT	Toxicité
Auteurs	Nb de patients	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Toxicité aiguë de l'intestin grêle
Alektiar, 2000(54)	32	7	12-15	25	50,4/12-15	2	14-16	4	Sténose Grade 3 : n 5 (15%) Sténose Grade 4 : n 1 (3%) Fistule Grade 3 : n 2 (9%) Fistule Grade 5 : n 1 (3%)
Petersen, 2002(55)	87	10	8,75-30	77*	47,6/15	0	-	10	Grade 3 : n 15 (18%)
Pierie, 2006(57)	103	0	-	14	10-20	0	-	NP	Sténose Grade 3 : n 2 (2%)
Krempien, 2006(58)	67	22	15	45	45/15	0	-	0	Grade 3-4-5 : n 13%

**Tableau 11** : Données publiées sur la toxicité de la radiothérapie pré-opératoire dans la prise en charge des SRP

## **C. Radiothérapie pré-opératoire**

La radiothérapie pré-opératoire s'est développée afin :

- De mieux cibler les volumes cibles
- De protéger les organes à risque et les écarter des zones cibles par la présence du SRP
- D'avoir des taux de toxicité digestive moindre
- De majorer la dose

Cette séquence thérapeutique se développe et représente en 2011 10 % des radiothérapies associées à une chirurgie pour les SRP contre 3 % en 2005 (97).

A travers les différentes cohortes publiées, le taux de toxicité digestive est faible. Jusqu'à 11 % des patients ont présenté une toxicité grade 3-4 lors d'une radiochimiothérapie concomitante (46). *Nussbaum et al* n'ont pas trouvé de différence en terme de toxicité entre radiothérapie préopératoire associée à une chirurgie versus chirurgie seule.

Essais		RTE pré-op		RTE pré-op + C post-op		RTE pré-op et RTE per-op		RTE post-op+ CT	Toxicité
Auteur	Nb patients	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Dose (Gy)	Nb	Toxicité aigue de l'intestin grêle
Tzeng,2006(45)	16	16	57,5	0	-	0	-	0	Nausée Grade 3 : n 1
Pisters,2004(46)	35	13	50,4	0	-	22	15	35	Nausée Grade3-4 : n 2
Bossi, 2007(48)	18	18	50	0	-	0	-	0	Anorexie Grade 3 : n 2
<u>Alford</u> ,2012(50)	24	18	45-50,4	0	-	0	-	0	Sténose du grêle Grade 3 : n 1
Jones, 2002(96)	40	21	45/50**	19	45/50-20-25	0	-	0	Grade 3 n : 3 Grade 4 n : 1
<u>Paryani</u> , 2011									
Gronchi, 2014(53)	83	60	50,4	0	-	14	12	0	Nausée Grade 3 n : 8(9,6%) Nausée grade 4 n : 1 (1,2%) Diarrhée Grade 3 : 1(1,2%)

**Tableau 12** : Données publiées sur toxicité digestive de la radiothérapie pré-opératoire dans la prise en charge des SRP



# **Partie II : ANALYSE DES TOXICITES AIGUES DE L'INTESTIN GRELE RECENSEES DANS LE PHRC TOMOREP**

Cette partie Représente un travail de thèse article.

Ce travail a parallèlement été soumis au congrès de la Société Française de Radiothérapie et Oncologie ( SFRO) où il a été sélectionné en tant que poster, mais également au congrès de l'American Society for Radiotherapy and Oncology (ASTRO) où il été sélectionné en présentation orale (résumé ci-dessous).

## **Analyse des toxicités aiguës de l'intestin grêle recensées dans le PHRC TOMOREP**

### **Introduction:**

Les sarcomes du rétropéritoine (SRP) sont des pathologies rares dont le pronostic est locorégional. La radiothérapie préopératoire (RTP) présente plusieurs avantages théoriques. L'objectif de cet article est d'analyser la toxicité aiguë duodénale et jéjunoiléale associée à une RTP et une chirurgie en bloc à travers la population du PHRC TOMOREP.

### **Matériels et methods:**

TOMOREP est un essai de phase 2 multicentrique incluant 48 patients. La RTP était réalisée par tomothérapie hélicoïdale. Une dose de 54 Gy était délivrée en fractionnement standard 6 à 8 semaines avant la chirurgie. La toxicité était gradée via l'échelle CTCAE V4.0 à travers les consultations de suivi à 2 et 6 mois après la chirurgie.

### **Résultats:**

Deux des 48 patients n'ont pas pu être analysés : un en rapport avec une évolution métastatique; l'autre a été perdu de vue. Cinq patients sont morts dont trois dans les 6 mois suivants la chirurgie. A deux mois, deux patients présentaient une toxicité duodénale supérieure à 3. L'un d'entre eux a présenté une sténose duodénale. L'autre était en rapport avec une fistule duodénale en lien avec une résection partielle du duodenum. Trois patients ont présenté une toxicité jéjunoiléale supérieure à 3 dont un grade 4 en rapport avec une fistule jéjuno-iléale. A six mois, aucune toxicité supérieure ou égale à 3 n'a été retrouvée.

### **Conclusion:**

La séquence thérapeutique RTP (54 Gy) suivie par une chirurgie en bloc est réalisable avec une toxicité acceptable.

## **Acute small bowel toxicities analysis encountered at TOMOREP PHRC**

### **Background and purpose :**

Soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum (RPS) are rare tumors whose prognosis is locoregional. Neoadjuvant radiation therapy (NRT) has several theoretical benefits. The purpose of this abstract was to evaluate the acute duodenal and jejunoileal toxicity associated with NRT and "en bloc" surgery for RPS through TOMOREP's population.

### **Material and Methods:**

TOMOREP was a national phase 2 trial including 48 patients. NRT was realized by Helical Tomotherapy radiotherapy. A dose of 54 Gy was delivered in daily fractions 6 to 8 weeks before surgery. Toxicity was assessed using the NCI Common Terminology Criteria for adverse Events through follow up consultation at two and six months after surgery.

### **Results:**

Two of the 48 patients were not analyzed, one of which was due to a metastatic evolution during radiotherapy; the other was lost of view. Five patients died including three during the six months following surgery. After two months, two patients presented a duodenal toxicity of at least grade three. One of them was due to a grade three duodenal stenosis. The other one was a grade five linked to a duodenal fistula due to a partial resection. Three patients presented jejunoileal toxicity superior or equal to grade three including one grade four linked to a jejunoileal fistula. At six months no toxicity above grade 3 was found.

### **Conclusion:**

Combination of Helical Tomotherapy Radiotherapy (54Gy) followed by en bloc surgery for RPS is feasible with acceptable toxicity.

## **Introduction**

Les sarcomes rétropéritonéaux primitifs de l'adulte (SRP) sont un groupe de pathologies rares représentant moins de 15 % des sarcomes des tissus mous. Les liposarcomes sont le sous type histologique le plus fréquent. La qualité de la chirurgie en « bloc », et notamment le statut des marges, reste le facteur pronostic le plus important pour le contrôle locorégional ainsi que pour la survie (1,7).

En raison d'une localisation anatomique complexe rendant l'obtention de marges R0 difficile, la radiothérapie est utilisée en complément de la chirurgie dans la prise en charge des SRP (98). Sa validation reste controversée. Sa réalisation en post-opératoire provoque une toxicité digestive importante (39). Sa réalisation en préopératoire permettrait de mieux définir les volumes cibles et d'écartier les organes à risque (41). L'utilisation de la radiothérapie de conformation par modulation d'intensité (RCMI) hélicoïdale ainsi que l'utilisation d'imagerie de repositionnement semblerait aussi être une solution pour obtenir des gradients de dose importants. (95).

L'étude TOMOREP est un essai de phase 2, prospectif, français, multicentrique référencé (cf annexe 1 / n° NCT01841047) et dont l'objectif principal est d'analyser la faisabilité de la radiothérapie préopératoire à fort niveau de dose (54 Gy) en utilisant la tomothérapie hélicoïdale (HT).

Nous rapportons ici les résultats de la tolérance digestive aiguë (<6mois) de la séquence thérapeutique évaluée dans cet essai ainsi que les facteurs prédictifs corrélés à celle-ci. Ce travail constitue une analyse complémentaire précoce dans un but de sécurité. Le but principal est d'analyser les toxicités digestives hautes recensées durant l'étude TOMOREP à deux et six mois ainsi que de rechercher une éventuelle relation dose-volume en rapport avec la toxicité digestive haute.

## **Matériels et méthodes**

- **Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir un sarcome du rétropéritoine opérable et une espérance de vie de plus de 6 mois. Une preuve histologique avec la classification de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) était obligatoire(13). Les critères de non inclusion étaient de présenter une forme métastatique d'emblée, une atteinte extension intra-péritonéale ou mésentérique, une forme bilatérale ou une contre-indication à la chirurgie ou à la radiothérapie. Pour cette étude, l' « institutional board approval » a été obtenu. Chaque patient bénéficiait d'une information orale et écrite. Un consentement écrit était nécessaire pour l'inclusion.

- **Protocole de traitement**

Le schéma thérapeutique comprenait une radiothérapie préopératoire par RCMI hélicoïdale. Un scanner dosimétrique en coupes de 3 mm était réalisé en 2 temps, avant et après injection de produit de contraste, afin d'identifier les axes vasculaires. La définition des volumes cibles se faisait de façon conjointe entre le radiothérapeute et le chirurgien. Le Clinical Target Volume (CTV) correspondait à la zone tumorale de haute densité identifiée ainsi que les structures graisseuses adjacentes envahies. Les zones à risque de résection non saine microscopique étaient également incluses. Une expansion iso-tropique de 5mm était appliquée au volume cible afin de définir le Planning Target Volume (PTV). Les contraintes dosimétriques étaient celles publiées par la SFRO(99). Le plan de traitement a été réalisé sur le Tomotherapy HiArt dedicated inverse planning System. Une dose de 54 Gy (30 fractions de 1.8 Gy, 5 jours sur 7) était prescrite à la médiane du PTV. Pendant la radiothérapie, un contrôle quotidien de position par MVCT et une surveillance hebdomadaire étaient réalisés. Deux à huit semaines séparaient la fin de la radiothérapie et la chirurgie durant lesquelles un scanner thoraco-abdominopelvien (TDM TAP) était réalisé. La chirurgie effectuée était dite « en bloc ». La qualité de ce geste était classée selon le statut des marges (UICC).

- **Critères cliniques et paracliniques**

Plusieurs critères cliniques ont été recueillis en raison de leurs possibles implications dans la survenue de toxicité radio-induite digestive (83). Ces critères sont des critères

soit imputables aux patients soit au protocole thérapeutique. La perte de poids en cours d'irradiation a été collectée en raison de son impact probable sur la dosimétrie(100).

<i>Critères cliniques</i>	
<b>Imputable aux patients</b>	<b>Imputable au protocole thérapeutique</b>
Sexe(83)	Perte de poids en cours de radiothérapie(95)
Age(76)	Résection per-opératoire d'anses grêles
OMS	Résection per-opératoire du duodénum
Tabagisme(82)	
Maladie athéromateuse(101)	
Antécédent d'ulcère gastroduodéal(102)	
Diabète de type 2(84)	
Localisation tumorale	
Dépassement de la ligne médiane	

Tableau 1 : critères cliniques recueillis

- ***Délinéation et critères dosimétriques***

Les données dosimétriques ont été recueillies de façon rétrospective à travers l'individualisation sur les scanners de centrage de l'intestin grêle.

Pour le jéjunum et l'iléon, les travaux de Banerjee et al ont été utilisés comme stimulés dans le protocole de l'étude TOMOREP (83).

Pour le duodénum, la délinéation s'est basée sur l'atlas de Jabbour et al (85).

Différentes valeurs dosimétriques seuil publiées lors de travaux antérieurs ont été collectées antérieures concernant le duodénum ou l'intestin grêle (voir tableau 1).

Les volumes du Clinical Target volume (CTV) et du Planning Target Volume (PTV) ont également été recueillis.

<b>Duodénum</b>	Volume D2%-D98% D1cc-D2cc-D3cc-D4cc-D5cc-D6cc-D7cc-D8cc-D10cc-D15cc-D20cc-D25cc-D30cc- D35cc-D40cc-D45cc-D50cc V55Gy-V54Gy-V50Gy
<b>Jéjunum et Iléon</b>	D2%-D98% D2cc-50cc-D100cc-D150cc-D186cc-D200cc-D300cc-D500cc D15%-D20%-D50% V55Gy-V54Gy-V50Gy
<b>Volume Cible</b>	CTV PTV

Tableau 2 : Données dosimétriques recueillies.

DX cc : dose maximale reçue dans X cc

VY Gy : Volume recevant Y Gy

- ***Evaluation des toxicités***

Des consultations de surveillance étaient réalisées à deux et six mois après la chirurgie. Un bilan biologique et un TDM TAP étaient réalisés au préalable. La toxicité de l'intestin grêle était séparée en deux groupes : celle en rapport avec le duodénum et celle en rapport avec le jéjunum et l'iléon. L'échelle du CTCAE v4.0 classait en 5 grades, selon la gravité, les toxicités(103). Toute toxicité aiguë digestive haute supérieure ou égale à 3 était recueillie.

- ***Analyse statistique***

Notre objectif premier était de décrire les toxicités aiguës radio-induites de l'intestin grêle retrouvées lors du PHRC TOMOREP. Les données ont été réparties en 2 groupes selon leur grade. L'objectif secondaire était de rechercher une relation dose-volume pour ces toxicités. La médiane et la moyenne des valeurs dosimétriques retrouvées ont été analysées. Les méthodes de la statistique descriptive ont été appliquées. L'analyse a été réalisée en utilisant STATA.

---

## Résultats

---

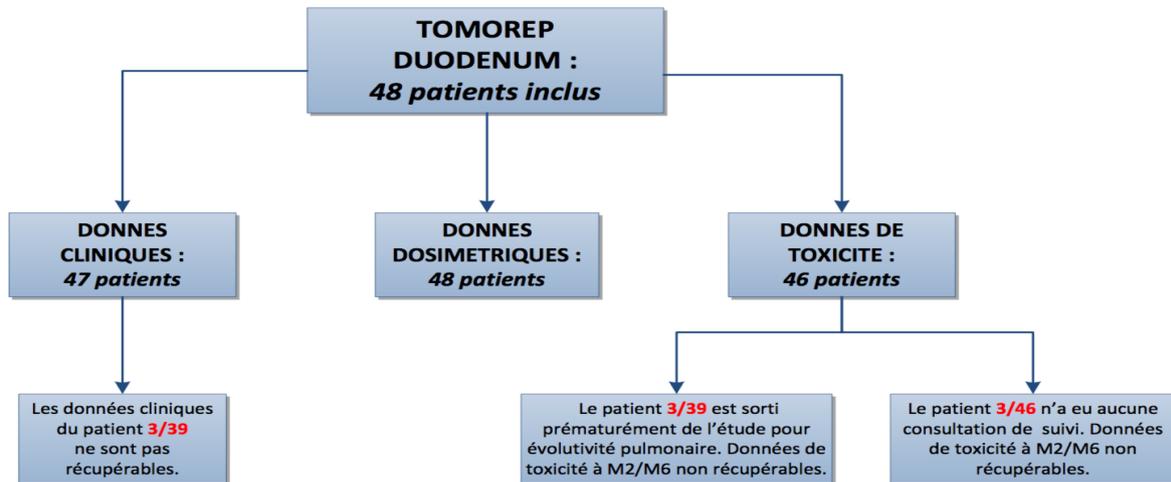


Schéma 1 : Répartition des patients

- ***Patients***

Entre Avril 2009 et Juin 2013, le protocole TOMOREP a inclus 48 patients sur trois centres (Bordeaux, Toulouse, Nantes). 46 ont pu être évalués. Sur les deux patients exclus, l'un l'a été sur une sortie prématurée de l'étude en raison d'une évolution métastatique pulmonaire entre la radiothérapie et la chirurgie. L'autre a été perdu de vue.

- ***Critères cliniques***

La population comportait 22 femmes et 44 hommes dont l'âge médian était de 63 ans (36 -82). L'index OMS était inférieur ou égal à deux pour l'ensemble des patients excepté un. Les autres critères cliniques sont répertoriés dans le tableau 2.

Critères cliniques/paracliniques	
Tabagisme	Non : 36 Oui : 8 dont 4 sevrés
Maladie athéromateuse	Oui : 4 Non : 43
Antécédent d'ulcère gastroduodénal	Oui : 4 Non : 43
Diabète de type 2	Oui : 4 Non : 43
Localisation tumorale	Droite :26 Gauche : 22
Dépassement ligne médiane	Oui : 23 Non : 23 Non précisé : 2
Résection duodénale	Oui : 1 (partielle) Non : 28 Non précisé :18
Résection d'anses grêles	Oui : 4 (partiel) Non : 25 Non précisé :18

Tableau 3 : critères cliniques/paracliniques recueillis.

- **Toxicités**

- **Généralités**

A 6 mois, trois patients sont décédés. Deux décès sont rattachés à des complications post-opératoires et un à une cause inconnue

Aucune interruption de traitement n'a été constatée. 47 des 48 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Une perte de poids de 5,4 Kg en moyenne a été observée entre le début et la fin de la radiothérapie. A deux et six mois après la prise en charge chirurgicale, on retrouvait une perte de poids de 14 et 8 kg en moyenne.

Durant les 30 jours suivant la chirurgie, 33 ont présenté des complications allant des grades 1 à 5. 16 présentaient des troubles digestifs dont trois grade 4, six grade 3 et sept grade 1.

- **Pour le duodénum**

- A deux mois

Quatre patients ont présenté une toxicité duodénale à deux mois dont un grade 1 et un grade 2. Un patient a présenté une toxicité grade 5 en rapport avec des complications post-opératoires dues à une résection partielle du duodénum lors de la chirurgie. Un patient a présenté une toxicité grade 3 en rapport avec une sténose duodénale.

- A six mois

Aucune toxicité duodénale significative n'a été retrouvée.

- **Pour le jéjunum et l'iléon**

- A deux mois

Dix patients ont présenté une toxicité jéjuno-iléale à deux mois dont sept grade 1-2. Un patient a présenté une toxicité grade 4 en rapport avec une fistule. Une reprise chirurgicale a été réalisée. Deux patients ont présenté une toxicité grade 3 en rapport avec une fistule et une entérite radio-induites.

- A six mois

Aucune toxicité jéjuno-iléale n'a été retrouvée.

- **Dosimétrie**

Par rapport aux structures duodénum et jéjunum-iléon, le faible nombre d'évènements n'a pas permis de rechercher des relations doses-volumes

- **Pour le duodénum**

La structure duodénale présentait un volume moyen de 73cc. Pour 13 patients, le duodénum était en contact proche avec le PTV.

Onze patients présentaient une valeur D1 cc duodénum supérieure à 55 Gy dont le patient avec une toxicité duodénale grade 3 (D1cc :55.3Gy). Seize patients présentaient une valeur de D2cc duodénum supérieure à 54 Gy, dont 14 une valeur de D5cc supérieure à 54 Gy.

Aucune dose supérieure à 50 Gy n'a été délivrée au patient ayant présenté une toxicité duodénale grade 5. Les autres données sont retranscrites dans le tableau 3.

Critères dosimétriques	Nombre de données récupérées	Moyenne de l'ensemble de la population	Médiane de l'ensemble de la population	Moyenne des patients avec toxicité duodénale>3	Moyenne des patients sans toxicité duodénale>3
Vol duodénum (cc)	48	73	63,5		
V50Gy(cc)	48	10,7	2,3	13,5	10,6
V55Gy(cc)	10	4,15	2,3	2,6	4,3
D2%(Gy)	48	43,7	51	49,5	43,5
D98%(Gy)	48	15,1	11,5	22,5	14,8
D5cc(Gy)	48	40,9	44,6	47,5	40,6
D10cc(Gy)	48	38,2	40,8	45,4	37,9
D20cc(Gy)	48	33,4	35,2	43,3	33
D45cc (Gy)	48	24,4	24,8	27,1	24,4

Tableau 3 : Données dosimétriques pour la structure duodénum.

▪ **Pour le jéjunum et l'iléon**

La dose moyenne délivrée en regard de la structure « intestin grêle » était de 19.5 Gy avec une médiane à 18 Gy. La D2 % présentait une valeur moyenne de 51.5 Gy et une médiane de 53.1Gy. Pour la D98 %, on retrouvait une valeur moyenne de 3.9 Gy et une médiane de 20.5 Gy. Sept patients présentaient une dose maximale supérieure à 50 Gy dans un volume de 500cc. Les 3 patients avec toxicité aiguë de l'intestin grêle supérieure ou égale à 3 n'en faisaient pas partie. Parmi les sept, deux patients ont présenté à deux

mois des toxicités classées grade 1-2 et présentaient une valeur D2cc supérieure à 57 Gy. Les autres critères dosimétriques sont retranscrits dans le tableau suivant.

Critères dosimétriques	Nombre de données récupérées	Moyenne de l'ensemble de la population	Médiane de l'ensemble de la population	Moyenne des patients avec toxicité jéjuno-iléale>3	Moyenne des patients sans toxicité jéjuno-iléale>3
V50(cc)	48	8,6	6	9,4	8,5
V55(cc)	48	0,7	0	0,5	0,7
D2%(Gy)	48	51,5	53,1	53,2	51,4
D98%(Gy)	48	3,9	2,5	4,1	1,6
D2cc(Gy)	48	54,8	54,9	53,4	54,9
D50cc(Gy)	48	51,5	53,5	52	51,5
D100cc(Gy)	48	49,5	52,2	50,6	49,4
D150cc(Gy)	48	47,4	49,8	48,8	47,4
D300cc(Gy)	48	42,3	44,3	46,3	41,5

Tableau 4 : Données dosimétriques pour la structure jéjunum-iléon.

○ **Pour le volume cible**

Le CTV et le PTV présentaient respectivement un volume moyen de 2954.4cc et 3805cc. Les volumes médians de ces structures étaient de 2537cc et de 3217cc

## ***Discussion***

Notre étude est la première à rapporter les toxicités aiguës digestives hautes suite à une RCMi hélicoïdale préopératoire (54Gy) associée à une chirurgie compartimentale pour les SRP chez 47 patients. Tous les patients ont été traités de manière homogène.

### Par rapport à la toxicité digestive

La chirurgie « en bloc » reste le traitement de référence des SRP. La radiothérapie est une modalité thérapeutique dont l'association et la chronologie par rapport à la chirurgie restent débattues. L'objectif de son association avec la chirurgie reste un gain sur le contrôle local . L'absence d'efficacité oncologique prouvée nécessite une

surveillance accrue des toxicités. Plusieurs possibilités existent selon la place de la radiothérapie par rapport à la chirurgie. Chacune de ces possibilités s'accompagne de profil et d'incidence de toxicité variable. Par rapport à la radiothérapie préopératoire, Jones et al n'ont rapporté aucune toxicité aiguë digestive haute grade 3 ou plus dans le groupe radiothérapie préopératoire seule (50 Gy) (96). Pisters et al à travers leur série portant sur la radiochimiothérapie préopératoire (50.4 Gy) ont eu deux patients avec des toxicités digestives hautes grade 3-4(104). Zlotecki et al ont rapporté une toxicité plus importante dans le bras radiothérapie adjuvante que néo-adjuvante (80 % vs 36 % p=0,98)(40). Dans leur série de 18 patients bénéficiant d'une irradiation préopératoire par RCMI à 50 Gy limitée sur les zones à risque de résection non saine, Bossi et al ont constaté une toxicité digestive faible avec un seul grade 3 en rapport avec une anorexie(48). Nussbaum et al n'ont quant à eux pas trouvé de toxicité surajoutée par la radiothérapie préopératoire par rapport à la chirurgie seule(97). Sargos et al n'avaient également pas rapporté de toxicité digestive supérieure ou égale à grade 3 avec une irradiation préopératoire par tomothérapie à 54 Gy(95). Dans notre étude, nous avons constaté un taux de 10,4 % de toxicité digestive aiguë de grade supérieur à deux. Deux patients ont présenté une toxicité aiguë en rapport avec le duodénum. Un des deux patients avait bénéficié d'une résection partielle du duodénum pendant la chirurgie et est décédé. Le deuxième patient a présenté une sténose duodénale grade 3 à 2 mois non retrouvée à 6 mois. Au niveau de la toxicité touchant le jéjunum et l'iléon, à 2 mois, un patient a présenté une toxicité grade 4 et deux patients une toxicité grade 3. L'absence de toxicité surajoutée malgré une dose plus importante peut s'expliquer par l'utilisation de la RCMI hélicoïdale, dont l'avantage dosimétrique dans l'irradiation de volume complexe (comme c'est le cas pour les SRP) a déjà été démontré (95). La perte de poids constatée pendant l'irradiation est responsable de modification spatiale et volumétrique des volumes cibles ainsi que des organes à risque. Ces variations modifient le plan de traitement initialement validé et entraînent probablement des sur ou sous dosages (105). A protocole thérapeutique similaire, la perte de poids dans notre série prospective était plus importante (5.4Kg vs 2.5Kg) pouvant expliquer une différence en terme de taux de toxicité(95).

*Par rapport à la corrélation dose-volume, critères cliniques et toxicité pour les structures duodénum et iléon-jéjunum*

L'absence d'un nombre suffisant de patients présentant une toxicité digestive haute supérieure ou égale à 3 n'a pas permis d'effectuer des analyses pertinentes.

Les données dosimétriques publiées sur ces deux organes sont nombreuses mais leur reproductibilité est entravée en raison de situations thérapeutiques très différentes dont elles sont issues. Néanmoins, à travers le respect des recommandations publiées, le nombre d'événement reste minime.

## **Conclusion**

Le SRP reste une pathologie rare pour laquelle les options thérapeutiques validées hors chirurgie ne sont pas formellement validées inexistantes. L'utilisation de la radiothérapie préopératoire pour la prise en charge des SRP est une stratégie thérapeutique non validée de plus en plus réalisée, dont l'incidence de pratique a quadruplé entre 2005 et 2010(97). Son bénéfice oncologique sera évalué à travers l'essai de phase III randomisé de l'EORTC (EORTC 660092- 22092). L'absence d'essai randomisé entre radiothérapie préopératoire, peropératoire et post-opératoire ne permet pas de privilégier une séquence thérapeutique par rapport à une autre en regard de la toxicité. L'avènement de nouvelles techniques d'irradiation et de contrôle de position ne peuvent qu'améliorer cette tolérance.

# Bibliographie

1. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Cesne AL, Blay JY, et al. Primary Retroperitoneal Sarcomas: A Multivariate Analysis of Surgical Factors Associated With Local Control. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):31-7.
2. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, Cance WG. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):669-75.
3. Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery*. 1958 Dec;44(6):963-77.
4. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer*. 1981 Mar 1;47(5):1005-22.
5. Gronchi A, Vullo SL, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive Surgical Policies in a Retrospectively Reviewed Single-Institution Case Series of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma Patients. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):24-30.
6. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):355-65.
7. Stoeckle E, Coindre J-M, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma. *Cancer*. 2001 juillet;92(2):359-68.
8. Group T-ARW. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach From the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct 15;1-8.
9. Avancès C, Camparo P, Quenet F, Durand X, Culine S, Sèbe P, et al. Histoire naturelle et prise en charge des sarcomes du rétropéritoine : état des lieux par le comité de cancérologie de l'association française d'urologie sous comité Organes génitaux externes. *Prog En Urol*. 2011 Jul;21(7):441-7.
10. Avancès C, Mottet N, Mahatmat A, Chapuis E, Serre I, Culine S. Prognostic factors for first recurrence in patients with retroperitoneal sarcoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2006 Mar;24(2):94-6.
11. Coindre JM. [Recommendations for anatomo-pathologic management of soft tissue sarcomas in the adult. Pathologists of the FNCLCC Sarcoma Group (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)]. *Ann Pathol*. 1998 Dec;18(6):505-11.
12. Coindre J-M, Mariani O, Chibon F, Mairal A, De Saint Aubain Somerhausen N, Favre-Guillevin E, et al. Most malignant fibrous histiocytomas developed in the retroperitoneum are dedifferentiated liposarcomas: a review of 25 cases initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2003 Mar;16(3):256-62.
13. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1986 Jul 15;58(2):306-9.
14. Mariani O, Brennetot C, Coindre J-M, Gruel N, Ganem C, Delattre O, et al. JUN oncogene amplification and overexpression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas. *Cancer Cell*. 2007 Apr;11(4):361-74.
15. Dalton RR, Donohue JH, Mucha P, van Heerden JA, Reiman HM, Chen SP. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery*. 1989 Oct;106(4):725-32; discussion 732-3.

16. Nishino M, Hayakawa K, Minami M, Yamamoto A, Ueda H, Takasu K. Primary Retroperitoneal Neoplasms: CT and MR Imaging Findings with Anatomic and Pathologic Diagnostic Clues. *RadioGraphics*. 2003 Jan 1;23(1):45–57.
17. Morosi C, Stacchiotti S, Marchianò A, Bianchi A, Radaelli S, Sanfilippo R, et al. Correlation between radiological assessment and histopathological diagnosis in retroperitoneal tumors: Analysis of 291 consecutive patients at a tertiary reference sarcoma center. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2014 décembre;40(12):1662–70.
18. Kim T, Murakami T, Oi H, Tsuda K, Matsushita M, Tomoda K, et al. CT and MR imaging of abdominal liposarcoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Apr;166(4):829–33.
19. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, Hayes AJ, Thomas JM, Strauss DC. Percutaneous Core Needle Biopsy in Retroperitoneal Sarcomas Does Not Influence Local Recurrence or Overall Survival. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep 5;
20. Drevelegas A, Pilavaki M, Chourmouzi D. Lipomatous tumors of soft tissue: MR appearance with histological correlation. *Eur J Radiol*. 2004 Jun;50(3):257–67.
21. Galant J, Martí-Bonmatí L, Sáez F, Soler R, Alcalá-Santaella R, Navarro M. The value of fat-suppressed T2 or STIR sequences in distinguishing lipoma from well-differentiated liposarcoma. *Eur Radiol*. 2003 Feb;13(2):337–43.
22. Hicks RJ, Toner GC, Choong PFM. Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2005;5:66–72.
23. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, Rutkowski P, Strauss DC, Hayes AJ, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2981–91.
24. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, Causeret S, Colombo C, Mariani L, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1507–14.
25. Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, Hayes AJ, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):246–52.
26. Nishimura J, Morii E, Takahashi T, Souma Y, Nakajima K, Doki Y, et al. Abdominal soft tissue sarcoma: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2010 Aug;15(4):399–405.
27. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, Moskovic EC, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2010 May;97(5):698–706.
28. Le Péchoux C, Musat E, Baey C, Al Mokhles H, Terrier P, Domont J, et al. Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Mar;24(3):832–7.
29. Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A, Penel N, Isambert N, Bompas E, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Jun;23(6):1601–7.
30. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration*. *Lancet*. 1997 Dec 6;350(9092):1647–54.
31. Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, Hohenberger P, Abdel-Rahman S, Dieterle N, et al. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study. *Ann Surg*. 2014

Nov;260(5):749-56.

32. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1993 Apr;128(4):402-10.
33. Chiappa A, Zbar AP, Biffi R, Bertani E, Biella F, Viale G, et al. Effect of resection and outcome in patients with retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg*. 2006 Jun;76(6):462-6.
34. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JYC. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol*. 2010 Apr 1;101(5):345-50.
35. Hassan I, Park SZ, Donohue JH, Nagorney DM, Kay PA, Nasciemento AG, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg*. 2004 Feb;239(2):244-50.
36. Choi AH, Barnholtz-Sloan JS, Kim JA. Effect of radiation therapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma: a propensity score-adjusted SEER analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Sep;23(9):2449-57.
37. Trovik LH, Ovrebo K, Almquist M, Haugland HK, Rissler P, Eide J, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2014 Sep;53(9):1165-72.
38. Gronchi A, Pollock RE. Quality of Local Treatment or Biology of the Tumor: Which are the Trump Cards for Loco-regional Control of Retroperitoneal Sarcoma? *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul 1;20(7):2111-3.
39. Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, Lagarde P, Thomas L, Kind M, et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2002 Dec;65(3):137-43.
40. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Lind DS, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol*. 2005 Jun;28(3):310-6.
41. Pisters PWT, O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. *Curr Opin Oncol*. 2002 Jul;14(4):400-5.
42. Fein DA, Corn BW, Lanciano RM, Herbert SH, Hoffman JP, Coia LR. Management of retroperitoneal sarcomas: Does dose escalation impact on locoregional control? *Int J Radiat Oncol*. 1995 Jan 1;31(1):129-34.
43. Tepper JE, Suit HD, Wood WC, Proppe KH, Harmon D, McNulty P. Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984 Jun;10(6):825-30.
44. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 May 1;50(1):127-31.
45. Tzeng C-WD, Fiveash JB, Popple RA, Pablo Arnoletti J, Russo SM, Urist MM, et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. *Cancer*. 2006 Jul 15;107(2):371-9.
46. Pisters PWT, Patel SR, Prieto VG, Thall PF, Lewis VO, Feig BW, et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3375-80.
47. White JS, Biberdorf D, DiFrancesco LM, Kurien E, Temple W. Use of Tissue Expanders and Pre-operative External Beam Radiotherapy in the Treatment of

- Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb 1;14(2):583–90.
48. Bossi A, De Wever I, Van Limbergen E, Vanstraelen B. Intensity modulated radiation-therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jan 1;67(1):164–70.
  49. Paryani NN, Zlotecki RA, Swanson EL, Morris CG, Grobmyer SR, Hochwald SN, et al. Multimodality Local Therapy for Retroperitoneal Sarcoma. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Mar 1;82(3):1128–34.
  50. Alford S, Choong P, Chander S, Henderson M, Powell G, Ngan S. Outcomes of preoperative radiotherapy and resection of retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg*. 2013 May;83(5):336–41.
  51. McBride SM, Raut CP, Lapidus M, Devlin PM, Marcus KJ, Bertagnolli M, et al. Locoregional recurrence after preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: adverse impact of multifocal disease and potential implications of dose escalation. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul;20(7):2140–7.
  52. Smith MJF, Ridgway PF, Catton CN, Cannell AJ, O’Sullivan B, Mikula LA, et al. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: Long-term results of a prospective trial. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):165–71.
  53. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, Merlo DF, Quagliuolo V, Grignani G, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: A phase I–II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):784–92.
  54. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, Brennan MF, Harrison LB. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol*. 2000 Apr 1;47(1):157–63.
  55. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, Nagorney DM, Grill JP, Sargent DJ, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Feb 1;52(2):469–75.
  56. Bobin JY, Al-Lawati T, Granero LE, Adham M, Romestaing P, Chapet O, et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2003 Oct;29(8):676–81.
  57. Pierie J-PEN, Betensky RA, Choudry U, Willett CG, Souba WW, Ott MJ. Outcomes in a series of 103 retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2006 Dec;32(10):1235–41.
  58. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley FW, Timke C, et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):773–9.
  59. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, Benjamin RS, Feig BW, Cormier JN, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jan 1;67(1):158–63.
  60. Dziewirski W, Rutkowski P, Nowecki ZI, Sałamacha M, Morysiński T, Kulik A, et al. Surgery combined with intraoperative brachytherapy in the treatment of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2006 Feb;13(2):245–52.
  61. Graham MF, Willey A, Adams J, Diegelmann RF. Corticosteroids increase procollagen gene expression, synthesis, and secretion by human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology*. 1995 Nov;109(5):1454–61.
  62. Potet F. *Histopathologie du tube digestif*. masson. 1988.
  63. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodiecchi P, Juan G, Ehleiter D, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001 Jul

13;293(5528):293-7.

64. Potten CS. Radiation, the ideal cytotoxic agent for studying the cell biology of tissues such as the small intestine. *Radiat Res.* 2004 Feb;161(2):123-36.

65. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol.* 2007 Nov;8(11):1007-17.

66. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2010 Feb;22(1):70-83.

67. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):413-8.

68. Yang B, Wei X-D, Zhao Y-T, Ma C-M. Dosimetric evaluation of integrated IMRT treatment of the chest wall and supraclavicular region for breast cancer after modified radical mastectomy. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim.* 2014 Feb 3;

69. Cosset JM, Henry-Amar M, Burgers JM, Noordijk EM, Van der Werf-Messing B, Meerwaldt JH, et al. Late radiation injuries of the gastrointestinal tract in the H2 and H5 EORTC Hodgkin's disease trials: emphasis on the role of exploratory laparotomy and fractionation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 1988 Sep;13(1):61-8.

70. Huang E-Y, Sung C-C, Ko S-F, Wang C-J, Yang KD. The Different Volume Effects of Small-Bowel Toxicity During Pelvic Irradiation Between Gynecologic Patients With and Without Abdominal Surgery: A Prospective Study With Computed Tomography-Based Dosimetry. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Nov 1;69(3):732-9.

71. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jan 1;52(1):176-83.

72. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, Lujan AE, Mundt AJ. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2003 Nov;69(2):201-7.

73. Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, Menon V, Goldberg S, Sands BE, et al. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Mar 1;46(4):995-8.

74. Song DY, Lawrie WT, Abrams RA, Kafonek DR, Bayless TM, Welsh JS, et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Oct 1;51(2):455-9.

75. Longobardi B, Berardi G, Fiorino C, Alongi F, Cozzarini C, Deli A, et al. Anatomical and clinical predictors of acute bowel toxicity in whole pelvis irradiation for prostate cancer with Tomotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2011 Dec;101(3):460-4.

76. Perna L, Alongi F, Fiorino C, Broggi S, Cattaneo Giovanni M, Cozzarini C, et al. Predictors of acute bowel toxicity in patients treated with IMRT whole pelvis irradiation after prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2010 Oct;97(1):71-5.

77. Cosset JM, Henry-Amar M, Girinski T, Malaise E, Dupouy N, Dutreix J. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1988;27(2):123-9.

78. Fiorino C, Alongi F, Perna L, Broggi S, Cattaneo GM, Cozzarini C, et al. Dose-volume relationships for acute bowel toxicity in patients treated with pelvic nodal

- irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Sep 1;75(1):29–35.
79. Nakamura A, Shibuya K, Matsuo Y, Nakamura M, Shiinoki T, Mizowaki T, et al. Analysis of Dosimetric Parameters Associated With Acute Gastrointestinal Toxicity and Upper Gastrointestinal Bleeding in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Treated With Gemcitabine-Based Concurrent Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* 2012 Oct 1;84(2):369–75.
80. Bartlett EK, Roses RE, Meise C, Fraker DL, Kelz RR, Karakousis GC. Preoperative radiation for retroperitoneal sarcoma is not associated with increased early postoperative morbidity. *J Surg Oncol.* 2014 May;109(6):606–11.
81. Tho LM, Glegg M, Paterson J, Yap C, MacLeod A, McCabe M, et al. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Oct 1;66(2):505–13.
82. Isohashi F, Yoshioka Y, Mabuchi S, Konishi K, Koizumi M, Takahashi Y, et al. Dose-volume histogram predictors of chronic gastrointestinal complications after radical hysterectomy and postoperative concurrent nedaplatin-based chemoradiation therapy for early-stage cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):728–34.
83. Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I, Sinha R. Small bowel dose parameters predicting grade  $\geq 3$  acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: an independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Apr 1;85(5):1225–31.
84. Vavassori V, Fiorino C, Rancati T, Magli A, Fellin G, Baccolini M, et al. Predictors for rectal and intestinal acute toxicities during prostate cancer high-dose 3D-CRT: results of a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Apr 1;67(5):1401–10.
85. Jabbour SK, Hashem SA, Bosch W, Kim TK, Finkelstein SE, Anderson BM, et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: a Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol.* 2014 Apr;4(2):82–9.
86. 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.
87. Yoon H, Oh D, Park HC, Kang SW, Han Y, Lim DH, et al. Predictive factors for gastroduodenal toxicity based on endoscopy following radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al.* 2013 Jul;189(7):541–6.
88. Kelly P, Das P, Pinnix CC, Beddar S, Briere T, Pham M, et al. Duodenal toxicity after fractionated chemoradiation for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):e143–9.
89. Xu KM, Rajagopalan MS, Kim H, Beriwal S. Extended Field Intensity Modulated Radiation Therapy for Gynecologic Cancers: Is the Risk of Duodenal Toxicity High? *Int J Radiat Oncol.* 2014 Sep 1;90(1, Supplement):S472.
90. Verma J, Sulman EP, Jhingran A, Tucker SL, Rauch GM, Eifel PJ, et al. Dosimetric Predictors of Duodenal Toxicity After Intensity Modulated Radiation Therapy for Treatment of the Para-aortic Nodes in Gynecologic Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2014 février;88(2):357–62.
91. Sanguineti G, Endres EJ, Sormani MP, Parker BC. Dosimetric predictors of diarrhea during radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch*

Röntgenges Al. 2009 Jun;185(6):390–6.

92. DeFoe SG, Kabolizadeh P, Heron DE, Beriwal S. Dosimetric parameters predictive of acute gastrointestinal toxicity in patients with anal carcinoma treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *Oncology*. 2013;85(1):1–7.

93. Paumier A, Bonvalot S, Beaudré A, Terrier P, Rimareix F, Domont J, et al. Radiothérapie avec modulation d'intensité dans le traitement postopératoire des sarcomes rétropéritonéaux: profil de toxicité aiguë. *Cancer/Radiothérapie*. 2011 août;15(5):413–20.

94. Pezner RD, Liu A, Han C, Chen Y-J, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy of retroperitoneal sarcoma. *Radiother Oncol*. 2006 Oct;81(1):81–7.

95. Sargos P, Dejean C, de Figueiredo BH, Brouste V, Nguyen Bui B, Italiano A, et al. High-dose pre-operative helical tomotherapy (54 Gy) for retroperitoneal liposarcoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2012;7:214.

96. Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B, Couture J, Heisler RL, Kandel RA, et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2002 May 1;9(4):346–54.

97. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Ganapathi AM, Keenan JE, Stinnett SS, et al. The effect of neoadjuvant radiation therapy on perioperative outcomes among patients undergoing resection of retroperitoneal sarcomas. *Surg Oncol*. 2014 Sep;23(3):155–60.

98. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):197–203.

99. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. *Cancer/Radiothérapie*. 2008 mai;12(3–4):143–313.

100. Pair ML, Du W, Rojas HD, Kanke JE, McGuire SE, Lee AK, et al. Dosimetric effects of weight loss or gain during volumetric modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim*. 2013;38(3):251–4.

101. Gabriels K, Hoving S, Gijbels MJ, Pol JF, te Poele JA, Biessen EA, et al. Irradiation of existing atherosclerotic lesions increased inflammation by favoring pro-inflammatory macrophages. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Mar;110(3):455–60.

102. Yoon H, Oh D, Park HC, Kang SW, Han Y, Lim DH, et al. Predictive factors for gastroduodenal toxicity based on endoscopy following radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 2013 Jul;189(7):541–6.

103. US Department of Health And Human Services NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.

104. Pisters PWT, Ballo MT, Fenstermacher MJ, Feig BW, Hunt KK, Raymond KA, et al. Phase I Trial of Preoperative Concurrent Doxorubicin and Radiation Therapy, Surgical Resection, and Intraoperative Electron-Beam Radiation Therapy for Patients With Localized Retroperitoneal Sarcoma. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3092–7.

105. Wong P, Dickie C, Lee D, Chung P, O'Sullivan B, Letourneau D, et al. Spatial and volumetric changes of retroperitoneal sarcomas during pre-operative radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Aug;112(2):308–13.

# Annexe

## Assessment of Helical Tomotherapy Radiotherapy (54 Gy) Followed by Surgery in Retro-peritoneal Liposarcoma (TOMOREP)

**This study is ongoing, but not recruiting participants.**

**Sponsor:**  
Institut Bergonié

**Information provided by (Responsible Party):**  
Institut Bergonié

**ClinicalTrials.gov Identifier:**  
NCT01841047

First received: November 5, 2012  
Last updated: March 3, 2015  
Last verified: March 2015  
[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

### ▶ Purpose

Retro peritoneal liposarcomas are rare (less than 15% of sarcomas) whose prognosis is locoregional.

In the treatment of retroperitoneal liposarcomas main prognostic factor is the quality of the surgical resection. The effect of radiotherapy combined with surgery is uncertain and until now limited perhaps because of limited prescribed doses (of the order of 45Gy to 50Gy) due to high risk of organ toxicity nearby.

The helical tomotherapy is an innovative equipment radiotherapy to make conformational radiotherapy modulation intensity and is particularly suitable for irradiations precision (imaging mode associated with daily scanner) in large complex volumes. Increasing doses (increase of the prescribed dose to 54 Gy, thus potentially curative), the helical tomotherapy should allow to improve the efficacy of radiotherapy.

Condition	Intervention	Phase
Liposarcoma	Radiation: Radiotherapy	Phase 2

Study Type: Interventional

Study Design: Endpoint Classification: Efficacy Study

Intervention Model: Single Group Assignment

Masking: Open Label

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Assessment of Helical Tomotherapy Radiotherapy (54 Gy) Followed by Surgery in Retro-peritoneal Liposarcoma

**ASTRO**  
Abstract Control Panel

ID: 2756

9 Steps to Submit an Abstract:

- ✓ 1. Title
- ✓ 2. Track
- ✓ 3. Keywords
- ✓ 4. Author(s)
- ✓ 5. COI Disclosure
- ✓ 6. Awards
- ✓ 7. Abstract Text
- ✓ 8. Payment
- ✓ 9. Confirmation

Options:

[View Submission](#)

[Withdraw](#)

[Transfer](#)

Help:

[Report a Technical Problem](#)

## Pre-operative Tomotherapy for Retroperitoneal Liposarcoma: Analysis of Acute Gastro-intestinal Toxicities from a Phase II Prospective Multicenter Study

G. Kantor<sup>1</sup>, B. Henriques<sup>1</sup>, C. Kintzinger<sup>1</sup>, E. Stoeckle<sup>1</sup>, M. Delannes<sup>2</sup>, G. Ferron<sup>2</sup>, A. Giraud<sup>1</sup>, C. Dupouy<sup>1</sup>, F. Picaud<sup>2</sup>, M. A. Mahe<sup>3</sup>, A. Mervoyer<sup>3</sup>, M. Antoine<sup>1</sup>, B. N. Bul<sup>1</sup>, C. Bellera<sup>1</sup>, and P. Sargos<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Institut Bergonie, Bordeaux, France, <sup>2</sup>Institut Claudius Regaud, Toulouse, France, <sup>3</sup>Université de Nantes, Nantes, France

### Abstract Text:

**Purpose/Objective(s):** To evaluate the acute gastro-intestinal (GI) toxicities of pre-operative intensity-modulated radiotherapy (RT) with tomotherapy followed by surgery, and to evaluate safety of treatment, especially regarding the high level of prescribed dose (54Cy/30 fractions/6weeks).

### Materials/Methods:

From April 2009 to September 2013, 48 patients were included in a prospective multicenter study. Feasibility of tomotherapy, acute toxicities and local control at 3 years were the principal and secondary objectives. Inclusion criteria included operable, biopsy-proven, retroperitoneal liposarcoma. Patients with non-operable tumors validated after a multi-disciplinary team evaluation, histologies other than liposarcoma, or metastases were excluded.

Clinical Target Volume (CTV) and main organs at risk (contralateral kidney, duodenum, bowel bag) were systematically discussed with the surgeon. Surgery was planned 4 to 8 weeks after RT. Dose constraints to the bowel bag were defined as V45Cy <33% and V30Cy <50%. Clinical visits were performed weekly during RT, before surgery, and 2 and 6 months after surgery. Toxicity was recorded prospectively according to the CTCAE V4.0 scale.

### Results:

46/48 patients were evaluable for acute GI toxicity and 2/48 were excluded. All patients completed the radiosurgical schedule without dose reduction. Mean age was 62 years (36-82). All patients were OMS ≤ 2 except one (OMS=3). Mean CTV was 2954cc (920-4989). Mean small bowel and duodenal volumes were 2725cc (1355-409) and 73cc (33-113), respectively.

Monobloc exeresis was systematically achieved and all patients underwent homolateral nephrectomy. Twenty-nine patients underwent bowel resection, including large bowel (28/29), small bowel (4/29) and duodenum (1/29). Mean weight loss during RT was 5.4 kg (about 8% of mean body weight) and 8.9 kg at the first visit following surgery.

At 2 months, grade 3 toxicities included duodenal stenosis (1/46), gastro-intestinal fistula (1/46), and enterocolitis (1/46) and grade 4 toxicity was gastro-intestinal fistula (1/46). At 6 months, no GI toxicities were observed.

Three patients died within 6 months after surgery, two of which were related to treatment: one respiratory disorder 6 days after surgery and one duodenal perforation with necrosis and infection 4 months after surgery.

**Conclusion:** For patients with retroperitoneal liposarcoma, preoperative 54Cy RT appears feasible. Due to the low rate of severe complications, no statistic correlation with dose in digestive structure was performed.

# Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.