

Etude de la modification de dose dans les cancers
cutanés induite par le type de bolus utilisé

Bibliographie

Camilleri Jérémy

Master 2 (R) Radiophysique et Imageries Médicales.

Lieux de stage : Inserm U825, Toulouse-Purpan

Responsables de stage : Elisabeth Moyal (HDR)

Martine Delannes

Xavier Franceries

Anne Laprie

2010 - 2011

Sommaire

Introduction	1
I- Irradiations superficielles en radiothérapie	2
I.1- Les cancers cutanés	2
<i>I.1.a- Les carcinomes basocellulaires</i>	2
<i>I.1.b- Les carcinomes spinocellulaires</i>	3
I.2- Post-mastectomie	4
I.3- Cas particuliers	4
II- Techniques d'irradiations	4
II.1- Irradiation des cancers cutanés	4
II.2- Irradiation de la paroi thoracique	6
III- Caractéristiques des bolus utilisés et hétérogénéités	6
Conclusion	8
Références	9

Introduction

Les modalités d'irradiation des tumeurs sont différentes et propres à chaque pathologie. Elles dépendent notamment de la nature de la lésion, de son histologie, de sa taille, de sa localisation *etc...* En revanche, leurs objectifs thérapeutiques demeurent inchangés: « délivrer la dose prescrite au niveau du volume-cible avec la plus grande précision possible, tout en épargnant au maximum les tissus sains ainsi que les organes à risques se trouvant à proximité ».

Pour des irradiations où le volume-cible se situe à faible profondeur, les faisceaux d'électrons, de part leurs distributions de dose (peu pénétrante), sont couramment utilisés. En plus, il existe une méthode qui consiste à appliquer un bolus compensateur équivalent tissus pendant l'irradiation. La présence de ce bolus permet de déplacer le maximum de dose vers le volume cible (en surface) et donc d'optimiser l'irradiation de la lésion.

L'intégration du bolus dans le plan dosimétrique de traitement consiste donc en partie à adapter l'épaisseur du bolus à la profondeur de traitement souhaitée. Néanmoins, ce bolus sera déposé à même la peau du patient. Il est alors possible que, des irrégularités de surfaces, des surfaces à fortes courbures ou saillantes soient à l'origine de la présence d'une zone d'air importante entre le bolus et la peau.

Ainsi la traversée de ces structures hétérogènes par le faisceau d'électrons modifie la distribution de dose pouvant entraîner des effets délétères pour le traitement des patients.

L'objectif de cette étude est d'une part de quantifier la variation de dose engendrée par ce phénomène, et d'autre part, d'optimiser l'utilisation des bolus lors d'irradiations superficielles, et plus particulièrement pour les cancers cutanés.

Dans la première partie de cette revue bibliographique, il sera fait le détail des indications thérapeutiques pour lesquelles l'application d'un bolus est nécessaire, puis dans une seconde partie, les techniques d'irradiations qui leurs sont associées ainsi que les caractéristiques des bolus utilisés seront développés.

I- Irradiations superficielles en radiothérapie

I.1- Les Cancers cutanés

Les cancers cutanés peuvent être regroupés en deux types qui diffèrent de par leurs histologies : les **mélanomes** et les **carcinomes**. Notre étude se focalisera sur les carcinomes où la place de la radiothérapie externe est importante a contrario des mélanomes [1,2]. De plus, les carcinomes cutanés (appelés également « épithéliomas cutanés ») représentent la majorité des cancers de la peau: Ils se développent à partir de cellules appelés kératinocytes, qui se forment au niveau de la couche basale de l'épiderme et migrent en 3 à 4 semaines vers la couche cornée (*i.e.* vers la surface de la peau.)

Il existe deux groupes de carcinomes [3]: les carcinomes **basocellulaires** et les carcinomes **spinocellulaires**.

I.1.a- Les carcinomes basocellulaires

Décrite pour la première fois par A. Jacob en 1827, [4] c'est une tumeur peu agressive, à croissance lente, qui ne métastase quasiment jamais [5,6] et dont la dangerosité est liée à son potentiel invasif local pouvant entraîner une destruction des tissus avoisinants. On distingue plusieurs types de carcinomes basocellulaires, de morphologies différentes :

- **Le carcinome basocellulaire nodulaire:**

Il représente 78,7 % des carcinomes basocellulaires.

C'est une lésion lisse, translucide et télangiectasique qui croît progressivement pouvant atteindre une taille variable. Sa localisation est pour 89,7% au niveau de la tête et du cou [7].

Ce type de carcinomes peut être coloré dû à la forte présence de pigment mélanique. On parle alors de carcinomes basocellulaires pigmentés ou « tatoués ».

- **Le carcinome basocellulaire superficiel:**

Il est localisé essentiellement au niveau du tronc et sur les membres.

C'est une plaque rouge, plane et bien délimitée.

- **Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme:**

Appelé également morpheiforme, c'est une forme rare, localisée près des orifices de la face. Elle est décrite comme une plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée. Elle est difficile à voir en l'absence d'ulcération.

Ce type de lésion se situe pour 94,8% d'entre elles au niveau de la tête et du cou.

Préférentiellement traitée par chirurgie avec contrôle anatomo-pathologique en raison de ses limites cliniquement imprécises [8].

- **Les carcinomes basocellulaires ulcéreux :**

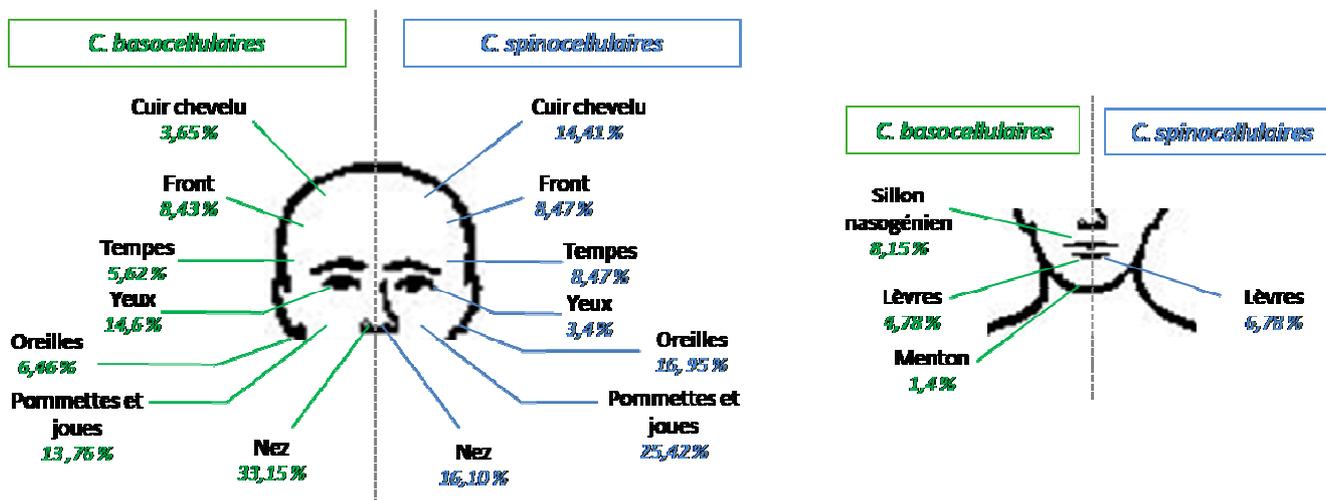
Il s'agit d'une forme citée ci-dessus évoluant vers un état ulcéreux.

I.1.b- Les carcinomes spinocellulaires

Egalement appelés carcinomes épidermoïdes cutanés, ils représentent 20 % des carcinomes cutanés. Il s'agit d'une lésion crouteuse, jaunâtre, indurée présentant une ulcération centrale. Ce type de tumeurs naît à partir de lésions précancéreuses comme les kératoses actiniques.

La principale caractéristique des carcinomes spinocellulaires est liée à son potentiel métastatique beaucoup plus élevé que pour les basocellulaires. La taille, l'épaisseur, la profondeur, la différenciation cellulaire, les lésions présentant une infiltration périnerveuse ainsi que la localisation sont des indicateurs importants sur le risque de survenue de métastases. [5-9]

La majorité des carcinomes se situent au niveau de la tête. La figure ci-dessous représente la topographie des carcinomes au sein du visage suivant leurs histologies (spinocellulaire ou basocellulaire) [10] :



Répartition des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires au niveau de la tête.

Le tableau ci-dessous rassemble les cas qui, de part leurs morphologies et leurs localisations, sont les plus problématiques dans l'utilisation des bolus.

Type de carcinome	Localisation	Epaisseur de bolus	Energie du faisceau de traitement
Basocellulaire Nodulaire	Arrête nasale	0.5 cm	6 – 9 MeV
	Sillon naso-génien*		
	Oreille		
Spinocellulaire	Arrête nasale	0.5 cm	6 – 9 MeV
	Sillon naso-génien*		
	Pommette		

Tableau 1 : Types et localisations de carcinomes nécessitant l'application d'un bolus

* sillon situé entre le nez et les commissures des lèvres

Ce type de morphologie (irrégulière) nécessitant pourtant l'application d'un bolus lors de leur traitement par radiothérapie externe se retrouve sur d'autres régions anatomiques.

3

I.2- Post-mastectomie

Dans le cas des cancers du sein, après l'ablation de la glande mammaire (appelée « mastectomie »), une option thérapeutique consiste en l'irradiation de la cicatrice chirurgicale au niveau de la paroi afin de diminuer le risque de récurrence [11,12].

Après chirurgie, la paroi thoracique est constituée du revêtement cutané, du grand pectoral, du petit pectoral, de la partie superficielle de la paroi costale ainsi que d'éventuelles cellules qui n'auraient pas été enlevées lors de l'exérèse chirurgicale comme des résidus glandulaires et celluloadipeux sous-cutanés [13].

On note lors d'une mastectomie, la présence de nombreuses irrégularités de surface. Ces irrégularités peuvent rendre difficile l'application d'un bolus compensateur, entraînant la création d'espaces d'air entre la peau et le bolus, lors d'un traitement complémentaire par radiothérapie.

I.3- Cas particuliers

Certaines techniques d'irradiation nécessitent l'utilisation de moyens de contentions afin d'assurer une meilleure reproductibilité de traitement. Les masques thermoformés en sont un exemple. Ils peuvent être utilisés dans le cadre d'un traitement de cancer O.R.L. L'utilisation de bolus combinée à celle du masque thermoformé peut aussi s'avérer délicate.

Dans ce premier chapitre, nous avons mis en avant le fait qu'il existe de nombreux traitements nécessitant l'utilisation d'un bolus dans des conditions d'applications difficiles, notamment pour les cancers cutanés. Ces zones d'air seront susceptibles d'entraîner des modifications de dose qu'il faudra quantifier. Enfin, il convient aussi de noter que les modalités d'irradiations utilisant des bolus ne sont, pour la plupart, pas « standardisées » et sont susceptibles de varier d'un endroit à l'autre, nationalement et internationalement.

II-Techniques d'irradiations

II.1- Irradiation des cancers cutanés

Le traitement de première intention des cancers cutanés reste la chirurgie d'exérèse (notamment pour les petites tumeurs). Dans ce cas, la tumeur est extraite dans sa totalité avec en plus, une marge de sécurité comprise entre 2 et 10 mm selon le grade de la tumeur afin de minimiser le risque de récurrence. La technique de chirurgie microscopique décrite par FE. Mohs en 1941 [14] reste une méthode référence.

4

La radiothérapie est préconisée en tant que traitement de seconde intention [15]. Plusieurs modalités peuvent être alors envisagées :

- La première est la curiethérapie interstitielle : Cette technique utilise des fils radioactifs d'Iridium-192. Elle est indiquée principalement pour des lésions de la lèvre inférieure ou de la pyramide nasale.
- La deuxième possibilité est celle d'un traitement par rayons X basses énergies (le kilovoltage est compris entre 50 et 150 kV). Il sera réservé à des volumes lésionnels n'excédant pas 1 cm.
- La troisième modalité est celle de la radiothérapie par électrons (haute énergie).

Seule la radiothérapie par électrons est concernée par l'utilisation de bolus. Elle est indiquée pour des tumeurs de type [16] :

- T1 ou T2, dont le diamètre est supérieur à 2 cm.
- T3, T4, récidivantes, volumineuses, non résécables (*i.e.* opérables).
- A reliefs complexes comme le sillon naso-génien, l'arrête nasale, les angles internes et externes de l'œil.

La balistique de traitement est ajustée autour de trois volumes : Le volume tumorale macroscopique (Gross Tumor Volume dit GTV) le volume cible anatomoclinique (Clinical Target Volume dit CTV) et le volume cible prévisionnel (Planning Target Volume dit PTV).

Ces volumes sont définis dans le tableau 2 :

	C. Basocellulaires	C. Spinocellulaires
GTV	Volume tumoral palpable, visible et mesurable	
CTV	Compris entre 0.5 et 2 cm selon la taille de la lésion et de son histoire naturelle	1 cm
PTV	Défini par les marges de sécurité liées aux incertitudes de traitement.	

Tableau 2 : Définition des volumes associés aux deux types de carcinomes cutanés.

La dose délivrée comprend 60 Gy (± 5 Gy), prescrits sur l'isodose 90 %, en fraction de 5 fois 2 Gy par semaine pendant 6 semaines afin d'éviter le risque de radiodystrophies tardives [17].

L'énergie du faisceau pour traiter ces lésions est de 6 MeV. L'épaisseur du bolus associée au traitement est de 0.5 cm.

Plusieurs problématiques liées à l'utilisation du bolus sont alors à prendre en compte :

- L'apparition de gradient de dose en bordure de PTV. Pour éviter ce phénomène, les limites du bolus doivent déborder largement de la surface irradiée.
- Une modification de distribution de dose liée à une éventuelle obliquité ou par la présence d'air. Pour limiter le premier phénomène, on veillera à ce que l'axe du faisceau d'électrons soit le plus perpendiculaire possible par rapport à la surface du bolus.

Une des autres indications thérapeutiques où l'application des bolus est indiquée est celle de l'irradiation de la paroi thoracique.

II.2- Irradiation de la paroi thoracique

Après mastectomie, seul le volume-cible anatomoclinique est considéré, *i.e.* le CTV 1 et le CTV 2 correspondant respectivement au lit d'amputation du sein et à la paroi thoracique homolatérale dans son ensemble.

En 2000, Noël *et al.* [18] ont réalisé une analyse de la littérature concernant la radiothérapie locorégionale post-mastectomie pour cancer du sein. Cette analyse montre que pendant des années, les techniques d'irradiation ont été très différentes selon les établissements de soins et ont donc été très difficiles à « standardiser ». En 1972, Jackson *et al.* [19] ont proposés l'irradiation pariétale et ganglionnaire par des électrons. Cette technique consiste à délivrer une dose comprise entre 45 et 50 Gy à raison de 5 fractions par semaine de 1,8 à 2 Gy. Elle permet un contrôle de la maladie infraclinique dans plus de 95% des cas. [20].

La paroi thoracique peut être traitée selon différents modes :

- 1) Par des photons X. Deux champs tangentiels à la paroi thoracique sont alors utilisés dont les limites postérieures sont coplanaires.
- 2) Par des électrons seuls. L'irradiation peut être réalisée grâce à un, voire deux champs perpendiculaires à la surface de la paroi. Dans ce cas, un bolus dont l'épaisseur est adaptée de façon à délivrer la dose à la peau doit être utilisé. En général il est de 0,5 ou 1 cm.

Certains centres de traitement utilisent d'autres techniques d'irradiations nécessitant une utilisation plus complexe des bolus comme par exemple, l'ajout de pièces additionnelles de bolus afin de compenser les variations d'épaisseurs de la paroi thoracique [21] ou encore l'utilisation de deux couches de bolus superposées dans le but d'éviter d'éventuels surdosages [22].

II.3- Caractéristiques des bolus utilisés et hétérogénéités

L'ICRU (« International Commission on Radiation Units ») définit [23] un bolus comme « un matériau équivalent tissu placé sur la zone à irradier pouvant remplir trois objectifs : une augmentation du diffusé, une atténuation du faisceau ou un déplacement du build-up » [24].

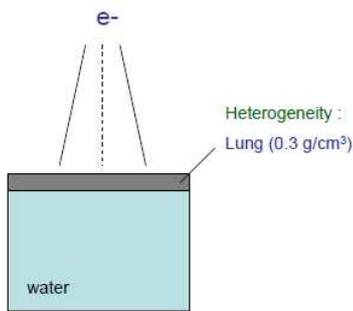
Comporter une densité équivalente à celle des tissus ne constitue pas la seule des conditions que doivent remplir les bolus utilisés dans les irradiations superficielles. En effet, ils doivent également répondre à certaines caractéristiques et performances comme avoir une épaisseur définie et uniforme, être assez transparent pour pouvoir vérifier la bonne position du faisceau d'irradiation, être malléable et déformable de manière à épouser correctement les contours de la peau, être stable dans le temps pour permettre une mise en place aisée et reproductible. Enfin, il doit répondre aux exigences réglementaires en matière d'hygiène hospitalière [24-25].

Diverses solutions ont pu être proposées dans le passé, mais ne répondaient pas aux exigences énoncées ci-dessus, comme les tissus éponges, les compresses enduites de gras *etc.*

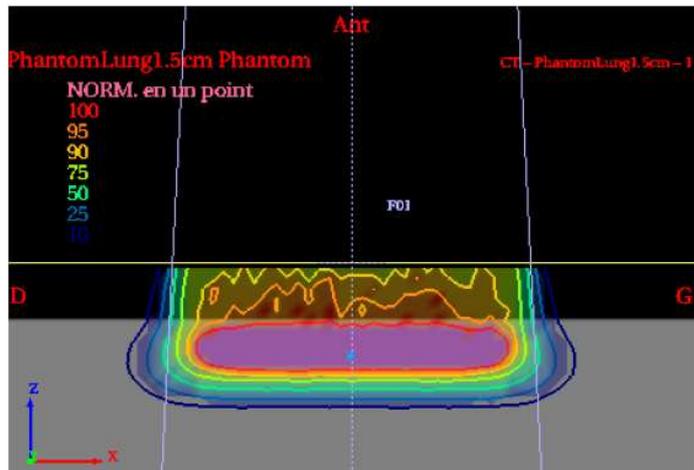
Aujourd'hui, des produits relativement performants ont fait leurs apparitions sur le marché, comme des plaques de cire à modeler directement sur la peau du patient, ou encore des plaques composées de gel synthétique. Les bolus qui seront utilisés pour notre étude sont de la marque bolusil® et sont composés de silicone. Ils ne contiennent pas de latex et ont la même densité que l'épiderme.

Dans le cas idéal, un bolus compensateur placé correctement sur la peau du patient ne doit pas engendrer de variation brutale de dose. En effet, le bolus étant équivalent tissus, il ne perturbera pas le faisceau de particule. La présence d'une hétérogénéité entre la peau du patient et le bolus, comme la présence d'une couche d'air peut modifier la distribution de dose du faisceau.

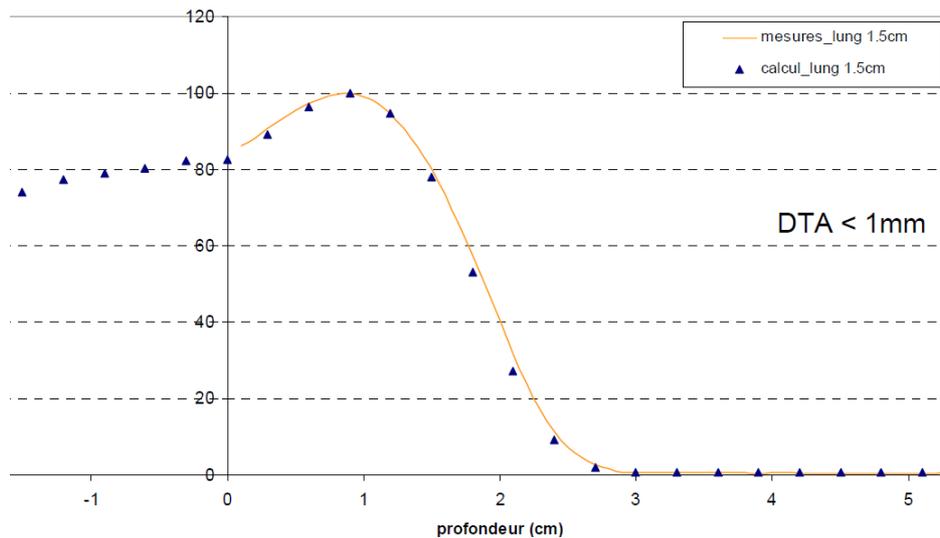
Les figures suivantes montrent qu'une hétérogénéité quasi équivalente à l'air (0.3 g/cm^3) déplace la zone de mise à l'équilibre en profondeur. Le montage [26] est schématisé sur la figure qui suit. Ici, l'épaisseur de l'hétérogénéité est de 1.5 cm.



Représentation schématique du montage représentant l'hétérogénéité (0.3 g/cm^3)



La présence d'air sur le trajet du faisceau d'électron a pour conséquence un dépôt maximal de dose sous la peau et non plus en surface. Il en résulte une « annulation » de l'effet bolus. On peut donc en déduire que si la tumeur était située en surface, elle serait sous dosée de 20 %. Par ailleurs, les effets secondaires seraient maximisés à la peau.



Courbes isodoses (12) et rendements en profondeur associées (13), d'un champ d'irradiation $10 \times 10 \text{ mm}^2$ pour un faisceau d'électron de 6 MeV obtenus par chambre d'ionisation (Wellhöfer, 6mm diamètre, 0.13 cm^3 , ROOS, PTW chambre plate) et par calcul de dose Monte Carlo (MC ISOgray MC2-10b) dans le cas d'une hétérogénéité de 1,5 cm d'épaisseur équivalent poumon.

Conclusion

La pertinence des traitements des carcinomes cutanés par radiothérapie externe a été démontrée au cours de ces dernières années. La maîtrise des outils mis à disposition pour garantir un traitement de qualité se doit cependant d'être optimale. Parmi ces outils, les bolus compensateurs dont l'utilité n'est plus à démontrer, sont couramment utilisés. La précision du positionnement du bolus est très importante car elle peut modifier de manière significative la précision de la dose délivrée et ainsi le traitement prescrit lui-même.

L'étude de Sharma *et al.* [27], montre que la variation de dose engendrée par la présence d'air située entre la peau du patient et la plaque de silicone est réelle. Cependant, les conditions dans lesquelles les mesures ont été réalisées ne permettent pas de rendre compte de la **réalité d'un cas clinique**. C'est pourquoi, notre recherche, par l'utilisation d'un fantôme anthropomorphe ainsi que par une bonne reproduction des conditions d'irradiation permettrait de remplir plusieurs objectifs, notamment la quantification de cette variation de dose en clinique et ses implications possibles. Enfin, ce travail permettrait également de proposer des solutions concrètes afin d'éviter ce phénomène et ainsi optimiser la précision de la prescription de dose au patient.

Références

- [1] L. Thomas, AJ. Cochran « Prise en charge du mélanome cutané » *Cancer/Radiothérapie*, 2 :732-46, 1998.
- [2] A. Testori, P. Rutkowski, J. Marsden, L. Bastholt, V. Chiarion-Sileni, A. Hauschild, AMM Egermont ; « Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma » *Ann Oncol.* vol. 20 (suppl 6), vi22-vi29, Août 2004.
- [3] N. Basset-Seguín, B. Dreno, JJ. Grob « Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : Carcinomes épithéliaux » *Ann Dermatol Venereol*, 129 : 2S132-2S136, 2002.
- [4] A. Jacob « Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face » *Dublin Hospital Representative*, vol. 4, pp. 232-239, 1824.
- [5] JS. Lo, SN. Snow, GT. Reizner, FE. Mohs, PO. Larson, GJ. Hruza «Metastatic basal cell carcinoma: Report of 12 cases with a review of the literature» *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 24, no. 5, pp.715-719, 1991.
- [6] M. Nakayama, K. Tabuchi, Y. Nakamura, A. Hara « Basal cell carcinoma of the head and neck » *Journal of Skin Cancer*, vol. 2011, 2001.
- [7] Y. Scrivener, E. Grosshans, B. Cribier « Variations of basal cell carcinoma according to gender, age, location and histopathological subtype » *British Journal of Dermatology*, vol. 147, pp. 41-47, 2002.
- [8] E. Calitchi, Y. Kirova, JP. Le Bourgeois « Radiothérapie et tumeurs cutanés », *Cancer/Radiothérapie*, 2 : 556-65, 1998.
- [9] MJ Veness « High-Risk Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck » *Journal of biomedicine and biotechnology*, vol.2007, 2007.
- [10] Présentation de C. Lambert « Le traitement du cancer de la peau » Université de médecine de Montréal, Fév. 2002.
- [11] M. Overgaard, PS. Hansen, J. Overgaard, C. Rose, M. Andersson, F. Bach, M. Kjaer, CC. Gadeberg, HT. Mouridsen, MB. Jensen, K. Zedeler «Post-operative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy » *N Engl J Med*, 337:949-955, 1997.
- [12] TJ. Whelan, L. Julian, J. Wright, AR. Jadad, ML. Levine « Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A Meta-analysis » *J Clin Oncol*, 18: 1220-1229, 2000.
- [13] JM. Dilhuydy, E. Bussièrès, P. Romestaing « La radiothérapie du sein et de la paroi thoracique : les volumes à traiter » *Cancer/Radiothérapie*, 5 : 550-9, 2001.
- [14] FE Mohs « Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision » *Archives of Surgery*, vol. 42, pp. 279-295, 1941.

- [15] Rapport de l'ANAES «Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte : Argumentaire » Mars 2004.
- [16] JJ. Mazon, A. Maugis, C. Barret, F. Mornex, Techniques d'irradiations des cancers : la radiothérapie conformationnelle, Edition Maloine, Octobre 2005.
- [17] H. Pourquier, JB Dubois, E. Michel, R. Delard, M. Resbeut, S. Gely et al, Radiothérapie et électronthérapie des épithéliomas cutanés. *J Eur Radiother* ; 3 : 257-68.
- [18] G. Noël, JJ. Mazon « La radiothérapie locorégionale post-mastectomie pour cancer du sein : analyse de la littérature » *Cancer/Radiothérapie*, 4 : 3-26, 2000.
- [19] SM. Jackson, R. Gibb, « Electron beam therapy of the post mastectomy chest wall » *Br J Radiol*; 45:117-22. 1972.
- [20] LW. Brady, GH. Fletcher, SH. Levitt, « Cancer of the breast. The role of radiation therapy after mastectomy » *Cancer*, 39: 2868-74. 1977.
- [21] MM. Spierer, LX. Hong, RT. Wagman, MS. Katz, RL. Spierer, B. McCormick, « Postmastectomy CT-based electron beam radiotherapy: dosimetry, efficacy, and toxicity in 118 patients » *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol.60 no.4, pp 1182-1144, 2004.
- [22] YM. Kirova, F.Campana, N. Fournier-Bidoz, A. Stilhart, R. Dendale, MA. Bollet, A. Fourquet « Postmastectomy electron beam chest wall irradiation in women with breast cancer: a clinical step toward conformal electron therapy » *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol.69 no.4, pp 1139-1144, 2007.
- [23] ICRU Report no. 35: Radiation Dosimetry: Electron Beams with Energies Between 1 and 50 MeV (ICRU Publications), Bethesda, p. 116, 1984.
- [24] SC. Sharma, FC Deibel, FM Khan « Tissue Equivalence of Bolus Materials for Electron Beams. Letter to the Editor » *Radiol* 146: 854-855, 1982.
- [25] E. Moerschel, J-P. Dillenseger « Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : Quand la théorie éclaire la pratique », Editions Elsevier Masson, 2009.
- [26] Présentation de A. Isambert, I. Ferreira « Système de planification de traitement par Monte Carlo », 2007.
- [27] SC Sharma, MW Johnson « Surface dose perturbation due to air gap between patient and bolus for electron beams » *Med. Phys.* 20 (2), Pt 1, Mar/Apr 1993.

