

COMMENT AMÉLIORER LA RADIOTHÉRAPIE ?

ÉVOLUTIONS TECHNOLOGIQUES ET RADIOTHÉRAPIE DE DEMAIN

COLIN G (1), COUCKE PA (1)

RÉSUMÉ : La radiothérapie s'est installée au 20^{ème} siècle comme une modalité incontournable dans la lutte contre le cancer. Les avancées technologiques majeures des dernières décennies ont permis une amélioration considérable de la fenêtre thérapeutique. Elles ont également ouvert la voie à la radiothérapie stéréotaxique et à de nouvelles indications. Cet article a pour objectif de permettre aux lecteurs de comprendre la radiothérapie externe en 2021 et d'en appréhender les enjeux de demain. Trois axes d'amélioration de la discipline seront décrits, l'optimisation de la dose thérapeutique prescrite, l'amélioration de la distribution de cette dose et, finalement, la meilleure compréhension de la radiobiologie. Pour chacun de ces axes, des implications actuelles seront données ainsi que celles qui pourraient/de devraient avoir un impact sur la radiothérapie future. La radiothérapie FLASH sera, par exemple, abordée.

MOTS-CLÉS : *Radiothérapie externe - Optimisation de la dose - Distribution de la dose - Radiobiologie - Radiothérapie FLASH*

HOW TO IMPROVE RADIOTHERAPY ? TECHNOLOGICAL DEVELOPMENTS AND RADIOTHERAPY OF TOMORROW

SUMMARY : Radiotherapy established itself in the 20th century as an essential modality in the fight against cancer. The major technological advances of the last decades have allowed a considerable improvement in the therapeutic window. They have also paved the way for stereotactic radiotherapy and new indications. The aim of this article is to enable readers to understand external radiotherapy in 2021 and to understand the challenges of tomorrow. Three areas of improvement in the discipline will be described, the optimization of the prescribed therapeutic dose, the improvement of the distribution of this dose and, finally, the better understanding of radiobiology. For each of these axes, the current implications will be described as well as those which could/should have a major impact on the radiotherapy. FLASH radiotherapy will also be discussed.

KEYWORDS : *External beam radiation therapy - Dose optimization - Dose distribution - Radiobiology - FLASH radiotherapy*

INTRODUCTION

La radiothérapie (RT) a fortement évolué lors du siècle dernier (1, 2). Les changements observés ces dernières décennies sont fortement liés aux développements technologiques en parallèle de l'imagerie médicale à laquelle la RT est désormais intimement liée (3).

La RT consiste à utiliser un rayonnement ionisant à visée thérapeutique. Afin d'éviter que le remède ne devienne à son tour poison, l'épargne des tissus sains (organes à risque : OAR) est indispensable, limitant les doses prescrites selon la localisation et les volumes à traiter. La fenêtre thérapeutique est généralement étroite (Figure 1) et une variation de dose, même minime, peut avoir des conséquences majeures.

Améliorer la RT revient donc à améliorer cet index thérapeutique. Différents moyens sont à disposition du radiothérapeute (Figure 2). L'assurance qualité nécessaire durant tout le par-

cours du patient ne sera pas décrite, bien qu'il s'agisse d'une dimension essentielle, de même que l'intelligence artificielle qui s'apprête à révolutionner le métier.

Ces évolutions ont-elles encore un sens à l'ère de l'immunothérapie et autres thérapies ciblées ou géniques en oncologie ? Certes, la radiothérapie ne pourra pas répondre à tous les défis de la discipline, mais son rôle ne fait actuellement pas débat. Encore récemment, elle a montré des résultats en termes d'amélioration de survie chez des patients oligo-métastatiques avec une maîtrise des toxicités, et surtout des coûts, qu'aucune thérapie systémique ne peut pour le moment atteindre (4). Il est remarquable, historiquement, conceptuellement et techniquement, qu'un agent thérapeutique tel que le rayonnement ionisant que l'on ne peut voir, toucher ou sentir, se soit imposé comme un pilier dans la lutte contre le cancer (5).

En 2007, était proposée, dans cette revue, une mise au point sur les innovations technologiques en RT (6). Nous proposons de faire un état des lieux 14 ans plus tard et de donner quelques clefs de lecture pour comprendre la RT externe moderne et en appréhender les enjeux d'aujourd'hui et de demain.

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Fenêtre thérapeutique en radiothérapie anti-tumorale. Les probabilités de contrôle tumoral (TCP) et de complication du tissu normal (NTCP) s'expriment pour une population donnée en fonction de la dose. Les possibilités pour améliorer l'index thérapeutique jouent sur un différentiel dans le déplacement de ces courbes (voir dans le texte). Les courbes sigmoïdiennes, à l'échelle d'une population, peuvent se voir comme la superposition de courbes dépendantes de la radiosensibilité d'une sous-population.

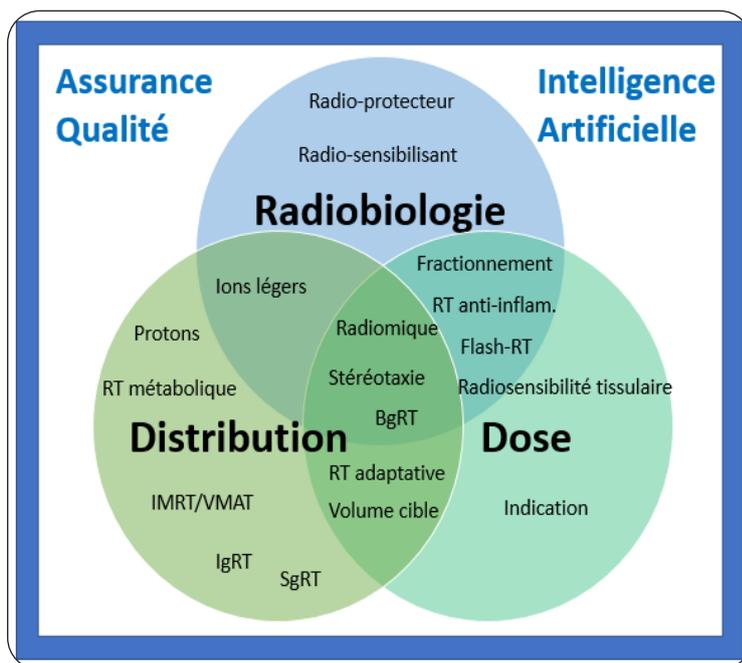
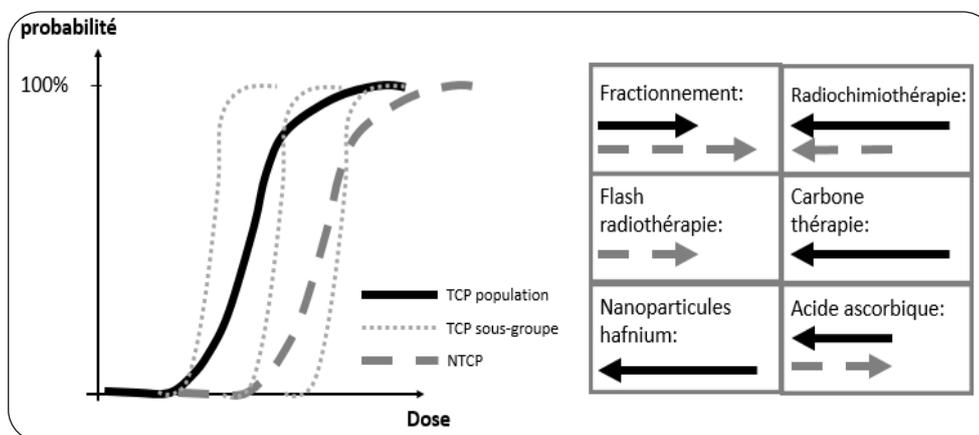


Figure 2. Moyens d'améliorer la radiothérapie. Optimiser la dose prescrite, améliorer la distribution de la dose, comprendre la radiobiologie sous-jacente, l'assurance qualité et l'intelligence artificielle. Les différentes techniques sont brièvement développées dans le texte.

DISCUSSION : LES MOYENS POUR AMÉLIORER LA RT

1. OPTIMISER LA DOSE PRESCRITE

La dose prescrite est celle permettant un effet thérapeutique en limitant les effets secondaires. Elle s'exprime en nombre de Gray (Gy) sur le volume cible. Différents moyens existent pour optimiser la dose parmi lesquels le fractionnement et l'étalement dans le temps (la durée du

traitement), la détermination du volume irradié ou de la radiosensibilité.

A. LE FRACTIONNEMENT ET L'ÉTALEMENT

Le fractionnement et l'étalement influencent le contrôle tumoral et les effets secondaires et constituent la façon la plus commune d'optimiser la dose prescrite (7). Très tôt, les radiothérapeutes avaient compris la nécessité de fractionner pour atteindre des doses physiques curatives, avec une toxicité (essentiellement tardive) acceptable. Les schémas dits «normo-

fractionnés» de 1,8-2 Gy par jour se sont ainsi imposés (empiriquement) comme le juste milieu entre fractionnement et étalement. L'hyper-fractionnement accéléré (dose inférieure à 1,8 Gy) délivré en 2 ou 3 fractions par jour, même le samedi (soit 6 jours de traitement au lieu de 5, schéma habituellement appliqué) constitue l'aboutissement de cette philosophie. Il est cependant peu utilisé pour des raisons essentiellement pratiques et de toxicité aiguë majorée.

B. LA DÉTERMINATION DES VOLUMES

La détermination des volumes et de la dose reçue doit être discutée à la fois pour la tumeur et les OAR.

Dans le cas des OAR, le radiothérapeute dispose de modèles mathématiques permettant d'estimer la probabilité d'un effet secondaire donné en fonction de la dose et du volume - voire même de (sous-)volumes partiels - irradiés.

La détermination des volumes cibles reste un défi. Ils doivent inclure jusqu'à la dernière cellule clonogénique (définie comme celle capable d'entraîner une récurrence). L'imagerie multimodale a permis de préciser ceux-ci (8), mais également les OAR. Le concept de volume tumoral biologique qui définit la cible selon ses caractéristiques biologiques voit également le jour. Il est surtout utile dans le contexte de «dose painting» où la distribution de dose varie spatialement selon les caractéristiques de la tumeur (avidité en glucose, hypoxie, prolifération,...).

C. LA RADIOSENSIBILITÉ ET LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE À LA RT

Trouver des facteurs prédictifs de réponse au traitement est un autre challenge. La radiosensibilité varie en fonction des individus, du type de tissu et de tumeur. Au sein d'un même type histologique de cancer, et même en intra-tumoral, la radiosensibilité peut varier fortement selon le microenvironnement tumoral.

Une courbe de probabilité de contrôle tumoral (ou d'effets secondaires) selon la dose prescrite est exprimée pour une population donnée. Elle peut se voir comme une superposition de courbes dépendantes de la radiosensibilité de chaque individu ou sous-groupe (Figure 1). Ce n'est donc, *in fine*, qu'une moyenne. De nombreux patients sont ainsi sur- ou sous-traités.

D. LES IMPLICATIONS POUR AUJOURD'HUI ET DEMAIN

La sensibilité au fractionnement de certaines tumeurs est actuellement revue. Le traitement standard de RT adjuvante post-tumorectomie

des cancers du sein à faible risque est ainsi passé de 25 x 2 Gy à 15 x 2,67 Gy (schéma dit hypo-fractionné). Des études récentes plaident même pour une équivalence des schémas en 5 fractions de 5,2 Gy délivrées en une semaine (9).

Toujours dans le cancer du sein, 7 patientes sur 10 n'auraient jamais récidivé après tumorectomie seule. Identifier ces patientes est indispensable, mais les analyses multivariées peinent à définir ce sous-groupe (10). L'étude PRIME II montre que l'omission de la RT peut être une option pour des patientes de > 65 ans, éligibles pour un traitement par hormonothérapie en cas de cancers du sein de grades 1-2, dont la taille est inférieure à 3 cm (11). À 10 ans, la RT n'influence pas la survie, ni le risque de métastases. Cependant, le taux de rechute locale passe de 0,9 % à 9,8 % si l'on omet la radiothérapie adjuvante.

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou HPV positif (HPV, Human PapillomaVirus) présentent un meilleur pronostic que leur homologue HPV négatif ainsi qu'une plus grande radiosensibilité (12). Des études de phase III sont actuellement en cours en vue d'une désescalade thérapeutique, tant en matière de RT que de chimiothérapie, chez ces patients.

2. AMÉLIORER LA DISTRIBUTION DE DOSE

Alors que l'optimisation de la dose prescrite est essentiellement à mettre en lien avec des considérations radiobiologiques, celle concernant la distribution de dose est avant tout technologique. Il n'est pas étonnant qu'elle s'applique aux avancées majeures de ces dernières années (13). Elle a permis de considérablement réduire l'incertitude sur la position de la cible, c'est-à-dire les marges et donc, la quantité de tissu sain irradié. Évaluer ces innovations n'est pas toujours facile et la clinique a souvent un temps de retard, spécialement en radiothérapie oncologique où les résultats s'évaluent parfois à très long terme.

A. IGRT, RT 4D ET SGRT

L'intégration de l'imagerie a constitué une avancée majeure, particulièrement dans l'élaboration, la planification et l'optimisation du plan de traitement en RT. Le CT-scan a permis la visualisation «directe» des cibles et OAR en 3 dimensions. Aujourd'hui, l'IGRT (Image-guided RT) va plus loin en intégrant les technologies modernes de l'imagerie aux machines/salles de traitement (5). De nombreuses machines de radiothérapie sont ainsi équipées d'un système d'imagerie bi- ou tridimensionnelle permettant

l'acquisition d'images sur la table avant, voire même pendant le traitement.

Le kilovoltage CBCT (Cone Beam CT) est devenu un outil standard utilisé en routine clinique. Il permet de contrôler le positionnement du patient et d'effectuer des corrections par des mouvements de la table (en translation mais aussi en rotation) en comparant l'image acquise avec l'image de référence réalisée lors de la simulation.

La RT 4D est également utilisée. Elle prend en compte le mouvement de la cible pendant le traitement. Si on prend la problématique du mouvement du volume cible (et des OAR) dû à la respiration durant l'irradiation, le radiothérapeute dispose de diverses solutions. Il peut définir un volume cible tenant compte de toutes les positions prises par la tumeur durant le cycle respiratoire, ou se baser sur la position moyenne de la tumeur en y ajoutant des marges. Il peut aussi utiliser des techniques synchronisées à la respiration comme le «breath-holding» (respiration bloquée pendant l'irradiation), le «gating» (irradiation pendant une certaine période du cycle respiratoire qui est alors monitorisé), le «tracking» (suivi de la cible ou d'un repère lui étant associé lors de son déplacement). Ces méthodes peuvent s'accompagner de stratégies pour minimiser/régulariser la respiration (relaxation, compression abdominale, feedback visuel, ventilation assistée).

Une dernière technique concerne la SgRT (Surface guided RT). On peut considérer qu'il s'agit d'une modalité d'IgRT. Elle consiste à générer une image surfacique du patient en temps réel sur la table de traitement. Initialement conçue pour remplacer les points de tatouage et lasers utilisés pour positionner le patient, le rôle de la SgRT va désormais bien au-delà (14). Elle peut, par exemple, totalement remplacer le CBCT dans la radiothérapie mammaire, être utilisée en synergie avec les systèmes IgRT classiques pour des tumeurs profondes, servir d'outils de tracking ou pour la radiothérapie adaptative définie plus loin.

B. IMRT, VMAT

L'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) est une technique de RT conformationnelle à 3 dimensions où l'intensité du faisceau varie en cours d'irradiation. La planification du traitement en IMRT n'est possible que via l'automatisation informatisée afin d'optimiser la distribution des intensités et donc de la dose. Cette optimisation se fait sur base de contraintes imposées au logiciel de planification par l'utilisateur (inverse planning).

La technique permet un plus haut degré de conformation de la cible et une meilleure épargne des OAR. L'avantage de la technique est désormais démontré dans de nombreux cancers. On peut, par exemple, noter la possibilité d'épargner les parotides dans les néoplasies de la sphère ORL (15) ou encore le rectum dans l'irradiation des cancers de la prostate (16). Elle entraîne, cependant, une dose intégrale supérieure par l'intermédiaire d'un «bain de faibles doses» plus important sur les tissus sains.

La technique IMRT s'est améliorée avec la possibilité d'une rotation continue du faisceau pendant l'irradiation. C'est le cas dans la VMAT (Volumetric Modulated Arc-Therapy) ou la tomothérapie hélicoïdale. Elle permet un gain de temps considérable pour l'irradiation. L'IMRT/VMAT concerne la majorité des traitements par radiothérapie en 2021.

C. RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES ET CYBERKNIFE®

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques consiste à délivrer une dose élevée dite «ablative», en une ou peu de fractions, sur un volume (limité en taille) avec un haut degré de précision. Un grand gradient de dose (chute rapide du niveau de dose au-delà du volume cible) permet l'épargne des tissus sains.

Cette technique n'est possible que par la combinaison d'un système IgRT et une délivrance de dose hautement précise permettant l'obtention du gradient. Cette dernière peut s'obtenir par l'utilisation de multiples faisceaux non coplanaires (Cyberknife®, Gammaknife®). C'est également le cas avec des techniques IMRT/VMAT sur des accélérateurs plus classiques, mais avec un degré de précision moindre.

Le CyberKnife® est un exemple d'appareil dédié à la stéréotaxie et/ou à une RT de très haute précision (3). L'utilisation de faisceaux non coplanaires permet de sculpter la dose et de choisir ses points d'entrée (et donc les OAR traversés), tandis que son système de localisation de volume cible permet de limiter les marges. Ce dernier s'obtient à l'aide de deux systèmes d'imagerie orthogonaux permettant le contrôle en temps réel du mouvement, soit par reconnaissance directe de la cible, soit par sa position par rapport à une structure anatomique (ou un marqueur radio-opaque) reconnue par le système.

L'exemple des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules est parfait pour illustrer l'impact de la RT en conditions stéréotaxiques. En effet, la technique est devenue le traitement standard dans les cancers de stades localisés

pour les patients inopérables ou fragiles. Le contrôle local est excellent et comparable à la chirurgie, mais il faut reconnaître un déficit en contrôle régional et à distance (16-18). La RT en conditions stéréotaxiques est également de plus en plus utilisée pour le traitement des oligo-métastases où elle améliore la survie (4). On conduit actuellement de plus en plus d'essais cliniques où on l'associe aux traitements immuno-oncologiques avec des résultats prometteurs (19).

D. HADRON-THÉRAPIE

Les hadrons sont des particules composites (c'est-à-dire non élémentaires) dont les constituants sont liés par l'interaction nucléaire forte. Les plus connus sont les protons et les neutrons.

L'hadron-thérapie consiste, par abus de langage, en l'utilisation d'ions comme source de rayonnement. Les deux ions les plus fréquemment rencontrés sont les protons (proton-thérapie) et les ions carbonés (carbone-thérapie) (20). Les propriétés physiques (interaction avec la matière) confèrent aux hadrons un avantage en termes de conformation de la dose à la cible, tout en réduisant la dose intégrale par rapport aux techniques IMRT/VMAT. Les ions carbonés présentent un avantage biologique incontestable, avec une dose efficace biologique relative plus importante pouvant être mise à profit pour des tumeurs radio-résistantes, notamment les tumeurs hypoxiques.

Les indications d'hadron-thérapie, en l'occurrence de proton-thérapie (car les ions carbonés ne sont pas disponibles en Belgique), restent cependant limitées (citons les tumeurs chez l'enfant (< 20 ans) ou le mélanome uvéal si la brachythérapie est impossible). On peut y voir au moins trois raisons. Premièrement, le haut niveau de précision atteint par les techniques modernes de photon-thérapie. Deuxièmement, la sensibilité de la technique aux variations anatomiques avec un risque de dépôt d'énergie «aux mauvais endroits» découvrant le volume cible et exposant le tissu sain à de hautes doses (besoin d'IgRT et de RT adaptative). Troisièmement, les infrastructures nécessaires et leur coût. Ce dernier est certainement le frein principal du développement de l'hadron-thérapie. Bien que la supériorité *in silico* de la technique soit démontrée, il existe encore peu de preuves cliniques de niveau 1 (essais randomisés de phase III) de la supériorité des hadrons (12, 19).

E. LES IMPLICATIONS POUR AUJOURD'HUI ET DEMAIN

L'ART (adaptative RT) vise à prendre en compte les modifications morphologiques (voire biologiques) pendant toute la durée du traitement. Dans sa forme la plus simple, elle consiste soit à resimuler en cours de traitement, soit à élaborer divers plans de traitement en amont selon, par exemple, divers niveaux de remplissages d'un organe creux (typiquement la vessie). Dans sa version «ultime», un nouveau plan pourrait être automatiquement généré sur base d'images (anatomiques, voire fonctionnelles) réalisées sur la table de traitement avec quantification «réelle» de la dose reçue par la tumeur et les OAR. L'ART engendre, cependant, de nombreuses questions sur sa philosophie (notamment l'objectif recherché) et ses modalités d'utilisation.

Une des dernières innovations majeures de type IgRT concerne l'apparition d'un accélérateur linéaire couplé à un appareil de résonance magnétique (MR-LINAC). Il permet d'envisager des avancées en termes d'IgRT, de RT 4D, et d'ART, notamment. Son impact clinique doit, cependant, encore être démontré (21), mais il pourrait améliorer considérablement certaines RT abdomino-pelviennes, par exemple. Le PET/CT-LINAC est également en développement avec le concept de BgRT (Biological guided RT).

Les techniques modernes permettent d'envisager la RT comme un geste «quasi-chirurgical non invasif» et son utilisation dans des pathologies non tumorales. Le Cyberknife® est, par exemple, utilisé avec succès dans les tachycardies ventriculaires réfractaires aux traitements conventionnels en ciblant le foyer arythmogène (22).

3. LA COMPRÉHENSION DE LA RADIOBIOLOGIE SOUS-JACENTE

La radiobiologie et les conséquences de l'irradiation, en particulier sur le tissu tumoral, ne sont encore que partiellement comprises. Son impact clinique reste limité, voire décevant, particulièrement dans la recherche de molécules radio-sensibilisantes et/ou radio-protectrices.

A. RADIO-SENSIBILISANTS

À l'heure de la RT de haute précision spatiale, la recherche de molécules radio-sensibilisantes d'utilité clinique est de plus en plus importante. Les seules molécules actuellement utilisées sont celles appliquées dans les schémas de radio-chimiothérapies concomitantes, au prix d'une plus grande toxicité.

Les radio-sensibilisants à l'hypoxie (par exemple oxygène hyperbare, dérivés imidazolés) sont recommandés dans les cancers ORL (23). Cependant, ils sont peu ou pas utilisés dans la pratique. Le premier cité voit son utilisation limitée à cause des contraintes logistiques, le second parce que le composant pharmaceutique (le nimorazole) est une drogue orpheline non supportée par l'industrie pharmaceutique.

B. RADIO-PROTECTEURS

Les radiobiologistes et radiothérapeutes ont cru pouvoir prévenir les effets secondaires radio-induits en comprenant leurs mécanismes moléculaires (24). Aucune des molécules proposées n'a pu s'établir comme un standard actuellement.

C. LES IMPLICATIONS POUR AUJOURD'HUI ET DEMAIN

L'utilisation de nanoparticules radio-sensibilisantes est en cours d'investigation. C'est le cas des nanoparticules d'or ou de hafnium. Ce dernier a, par exemple, montré des résultats prometteurs dans la radiothérapie néoadjuvante de sarcomes localement avancés, tumeurs connues pour être hétérogènes, arborant fréquemment de larges zones hypoxiques radio-résistantes. Le taux de réponse pathologique complète est doublé en cas d'injection intratumorale de nanoparticules avant les rayons (25).

Encore très loin d'une translation en routine clinique, l'injection d'acide ascorbique pendant l'irradiation a montré des résultats intéressants dans une étude de phase I sur le cancer du pancréas, avec une augmentation de l'effet cytotoxique tumoral et une protection des tissus sains lors de l'irradiation (26).

La radiobiologie de l'effet anti-inflammatoire du rayonnement ionisant possède une longue histoire et est exploitée couramment en Allemagne (27). À faible dose (de 0,5-1 Gy), les rayons ont un effet immuno-modulateur mis à profit, tout récemment, pour la prévention d'un syndrome de détresse respiratoire aigu lié à la COVID-19 (28). Aux doses utilisées, le risque de toxicité est quasi-nul et seul le cancer radio-induit à long terme est à considérer. À l'heure de la RT de précision et de la révision «à la baisse» des doses anti-inflammatoires, il est peut-être temps de repenser le rapport risque/bénéfice, par exemple pour des sujets âgés cortico-dépendants ou chez qui les AINS sont contre-indiqués ou inefficaces (27).

Pour des raisons radiochimiques et radiobiologiques encore inconnues et à l'état d'hypo-

thèses, l'utilisation d'un débit de dose 1.000 à 10.000 fois plus élevé que ceux utilisés classiquement, et délivrant de hautes doses par fraction, a montré un effet radio-protecteur au niveau des tissus sains avec une efficacité antitumorale conservée chez la souris (29). Ces résultats ont pu être confirmés dans d'autres modèles précliniques. Des études de phases I et II chez l'homme sont en cours. La technique n'est actuellement possible, cliniquement, que pour des tumeurs superficielles en irradiant avec des électrons, mais des projets sont en phase de maturation pour son utilisation en photon-thérapie conformationnelle (30). Cette RT FLASH pourrait avoir un impact majeur dans les prochaines années, notamment en «gelant» le mouvement intra-fraction, étant donné que la durée d'irradiation devient inférieure à 100 millisecondes.

CONCLUSION

La RT a fortement évolué ces dernières années, principalement dans sa façon de délivrer la dose. Elle atteint certaines limites techniques en matière de précision spatiale et, comme dans de nombreux domaines médicaux, les prochaines innovations devraient venir de technologies telles que l'imagerie, la biologie moléculaire et les révolutions «-omiques». Ceci permettra d'ajouter une dimension «biologique» à la personnalisation anatomique actuelle des traitements de RT.

En cherchant à exploiter la précision spatiale, à personnaliser les doses thérapeutiques et à jouer sur le différentiel de réponse entre tumeur et OAR, la RT externe moderne reste en pleine évolution. Accompagné d'une gestion de la qualité et en utilisant la pleine puissance des possibilités informatiques, cet outil thérapeutique, à la fois curatif, non invasif et maîtrisant les coûts, devrait garder un rôle central dans l'arsenal thérapeutique en oncologie, mais pas seulement...

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: A century of achievements. *Nat Rev Cancer* 2004;4:737-47.
2. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, et al. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:52-60.
3. Coucke PA, Withofs N, Jansen N, Janvary ZL, Hustinx R. Vers une radiothérapie chirurgicale : nécessité d'une radiothérapie guidée par l'imagerie. *Rev Med Liege* 2010;65:17-22.

4. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET Phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;**38**:2830-8.
5. Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: From current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;**9**:688-99.
6. Bolle S, Louis C, Coucke PA. Innovations technologiques en radiothérapie-oncologie. *Rev Med Liege* 2007;**62**:399-404.
7. Coucke P, Martinive P. La radiobiologie pour les néophytes. *Rev Med Liege* 2014;**69**:16-9.
8. Lallemand F, Lakosi F, Hustinx R, Withofs N, Meunier P, Tshibanda L, et al. Utilisation de l'imagerie fonctionnelle en radiothérapie. *Rev Med Liege* 2014;**69**:20-8.
9. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;**395**:1613-26.
10. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**11**:CD000563.
11. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;**16**:266-73.
12. Kimple RJ, Smith MA, Blitzer GC, et al. Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;**73**:4791-800.
13. Baumann M, Krause M, Overgaard J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer* 2016;**16**:234-49.
14. Batista V, Meyer J, Kügele M, Al-Hallaq H. Clinical paradigms and challenges in surface guided radiation therapy: Where do we go from here? *Radiother Oncol* 2020;**153**:34-42.
15. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;**12**:127-36.
16. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**70**:1124-9.
17. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012;**13**:802-9.
18. Cao C, Wang D, Chung C, et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**157**:362-73.
19. Theelen WS, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2020;**2600**:1-9.
20. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: Clinical uses and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;**14**:483-95.
21. de Mol van Otterloo SR, Christodouleas JP, Blezer ELA, et al. The MOMENTUM study: an international registry for the evidence-based introduction of MR-guided adaptive therapy. *Front Oncol* 2020;**10**:1328.
22. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2017;**377**:2325-36.
23. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;**31**:1462-75.
24. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 2006;**6**:702-13.
25. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:1148-59.
26. Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, et al. Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2018;**78**:6838-51.
27. Cosset JM, Deutsch E. Low-dose irradiation of non-malignant diseases: Did we throw the baby out with the bathwater? *Cancer Radiother* 2021;**25**(3):279-282.
28. Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W, et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer* 2020;**126**:5109-13.
29. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med* 2014;**6**:245ra93.
30. Maxim PG, Tantawi SG, Loo BW. PHASER: A platform for clinical translation of FLASH cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019;**139**:28-33.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. P.A. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

Email : pcoucke@chuliege.be