Radiothérapie thoracique du cancer bronchique chez le sujet âgé

7ème Congrès annuel UCOG

Quimper

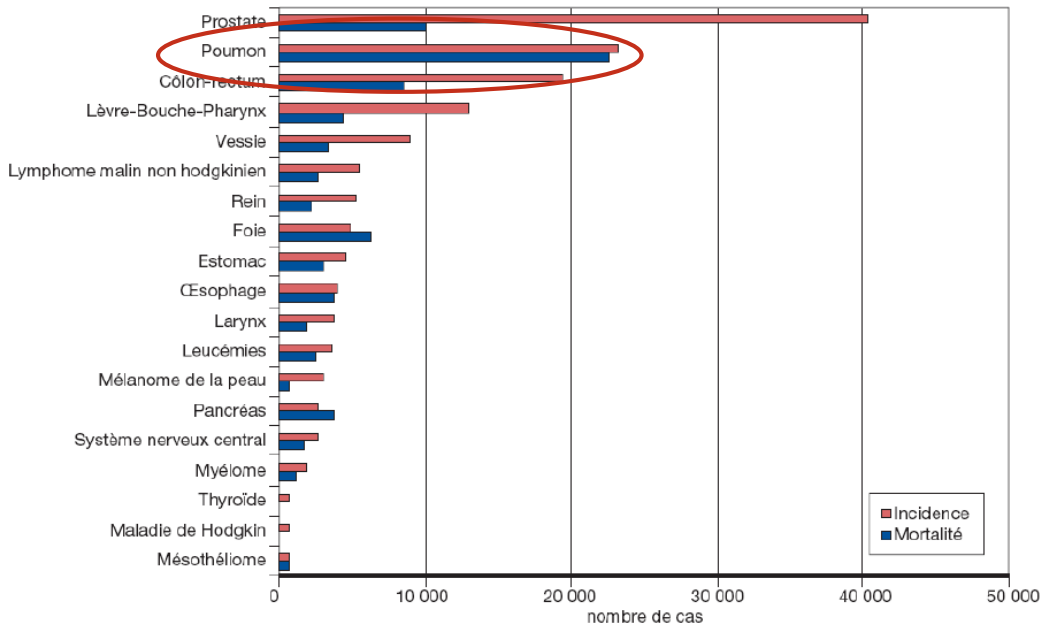
Dr Loïg Duvergé

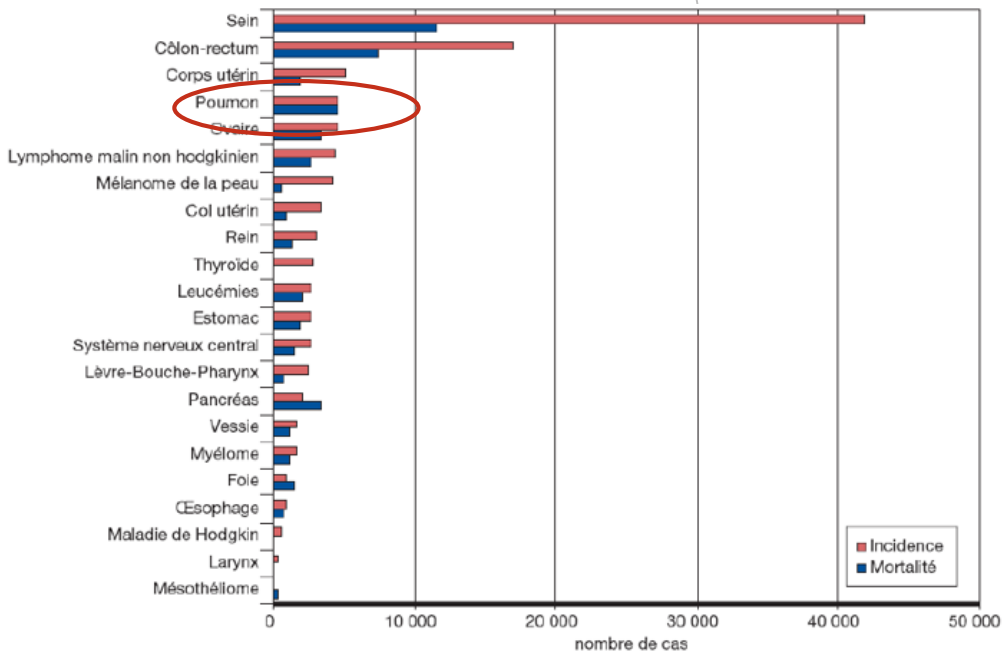
24/03/2022

Plan

- Epidémiologie du Cancer bronchique
- Radiothérapie thoracique
  - Généralités
  - Techniques : IMRT, stéréotaxie
  - Particularité du sujet âgé
- Radiothérapie dans les cancers bronchiques du sujet âgé selon les indications
  - Localisé
  - Localement avancé
    - CBNPC
    - CPC
  - Palliatif

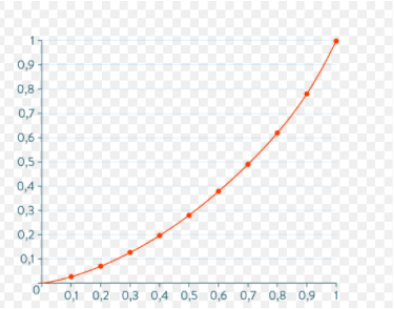
Épidémiologie du cancer du poumon





Incidence: 2 ème cancer chez l'homme et 4ème chez la femme
Mortalité : 1er chez l'homme;3ème chez la femme

Épidémiologie

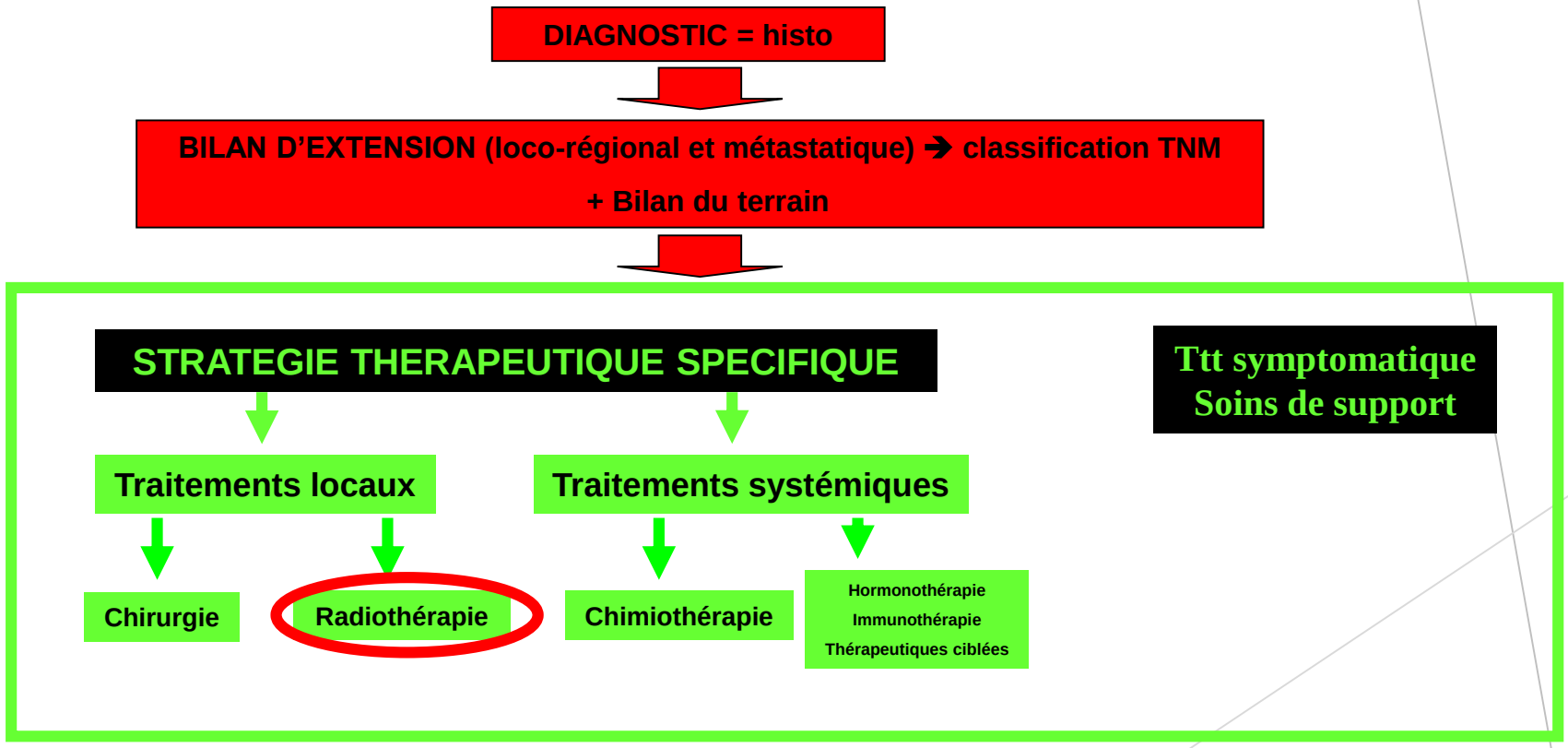


- Age médian au diagnostic : **71 ans**
- 69% des patients > 65 ans, **36% > 75 ans**
- Tendance des dernières années : **Augmentation incidence pour les >70ans**

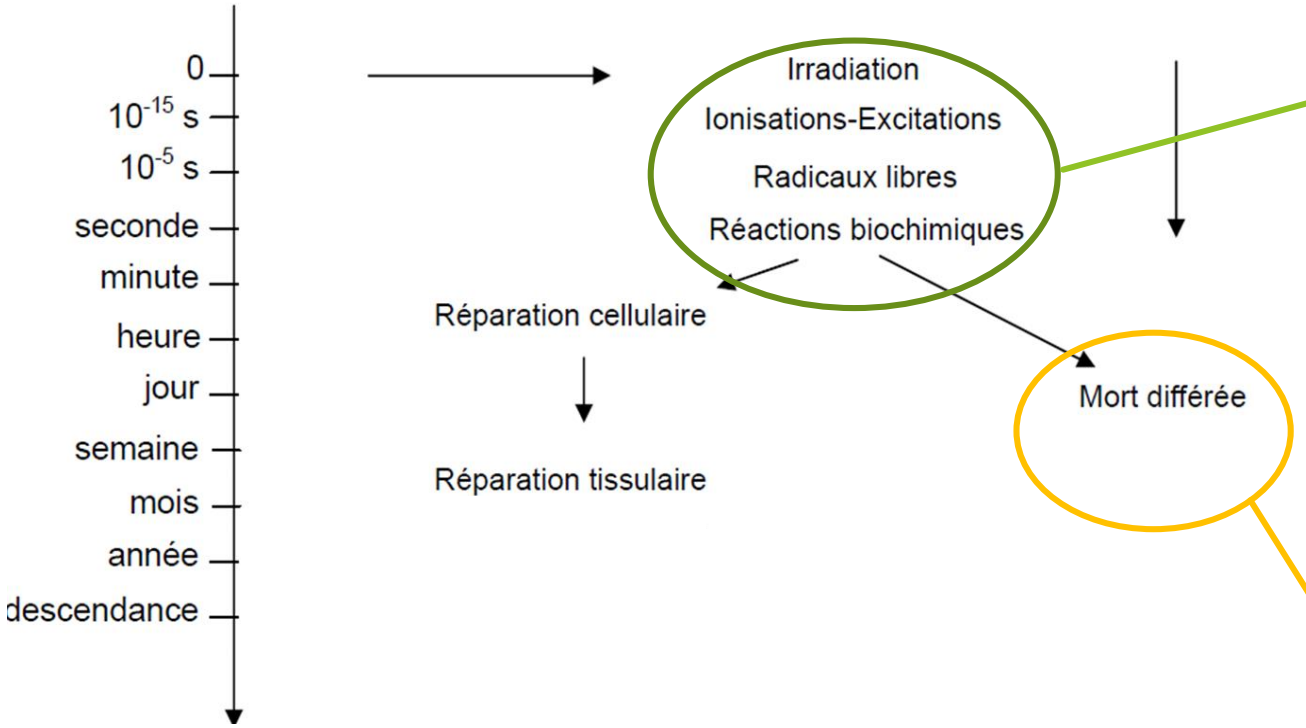
- **>80 ans (14% des patients) : moins de probabilité de recevoir un traitement local (Chirurgie ou radiothérapie)**
- **Moins bonne survie à 5 ans (même histologie et stade)**

Owonikoko T.K.,JCO,2007

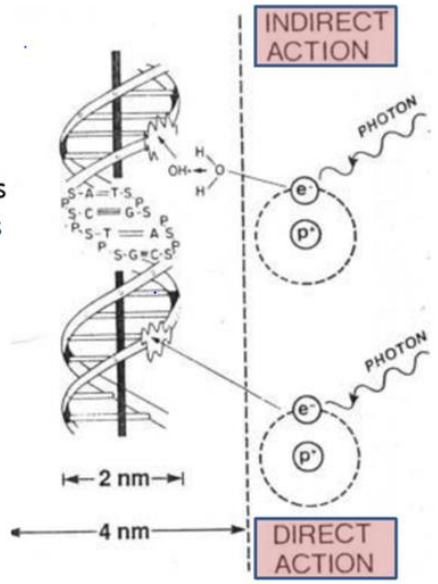
Généralités : radiothérapie



4 étapes successives : physique, chimique, cellulaire, tissulaire



- Action indirecte : formation de radicaux libres par radiolyse des molécules d'eau (mécanisme prépondérant)
- Action directe : transfert d'énergie directement sur les macromolécules (15-20%)



Plusieurs jours à plusieurs semaines après l'irradiation :

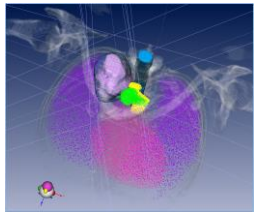
➔Cela explique le délai d'apparition:

- De l'effet anti tumoral
- Des effets secondaires (tissus sains)

Parcours en radiothérapie

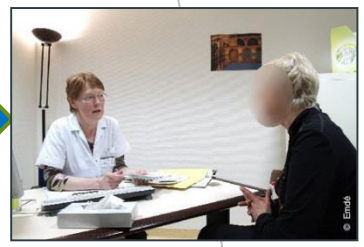
Cs médicale

Acquisition images



Contourage

Dosimétrie



Consultation d'accompagnement

Traitements

Imagerie de contrôle

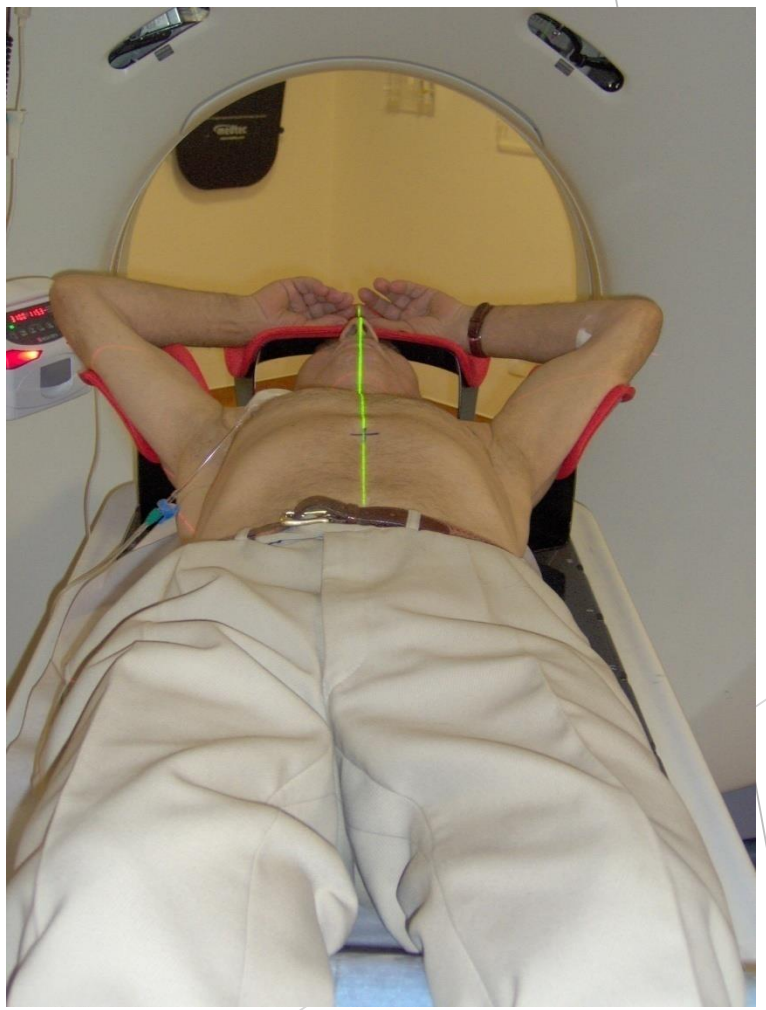
Cs médicale hebdomadaire

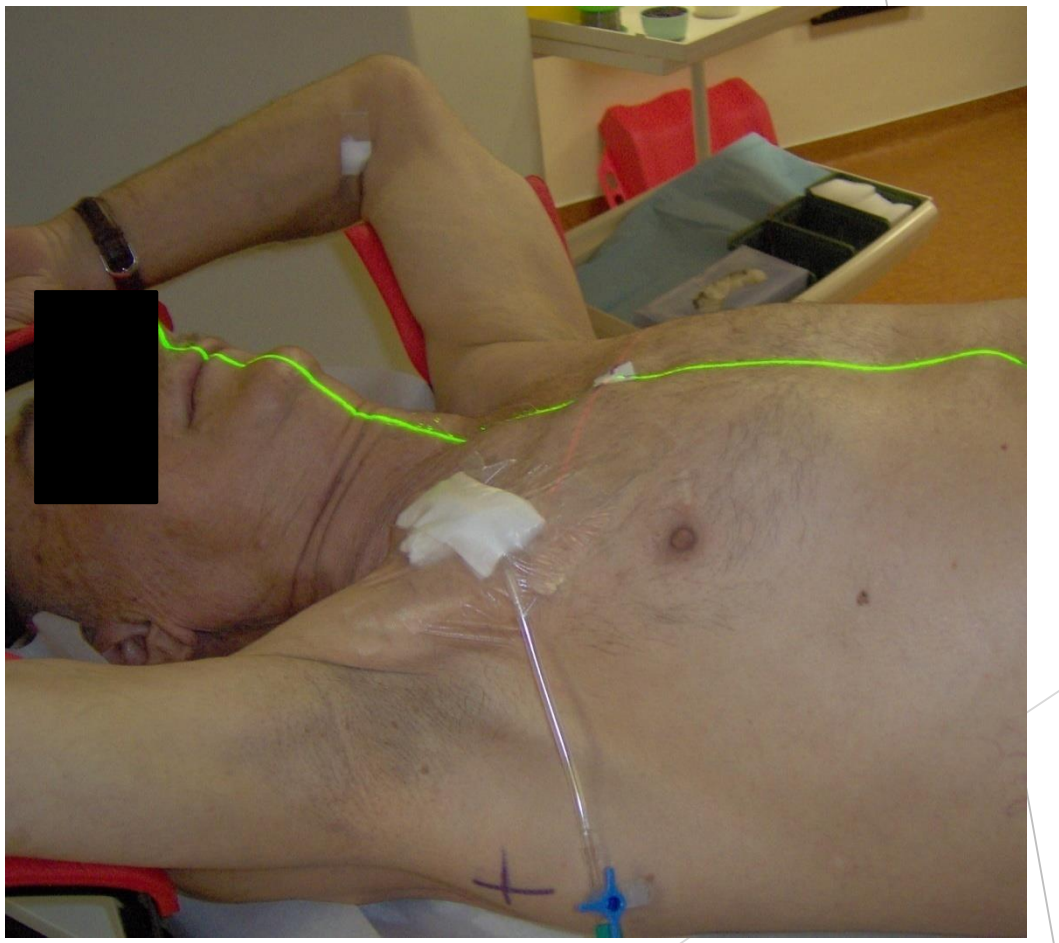
- Equilibre entre contrôle tumoral et toxicité
- Dépendant des mêmes facteurs
  - Dose totale
  - Dose par fraction
  - Etalement

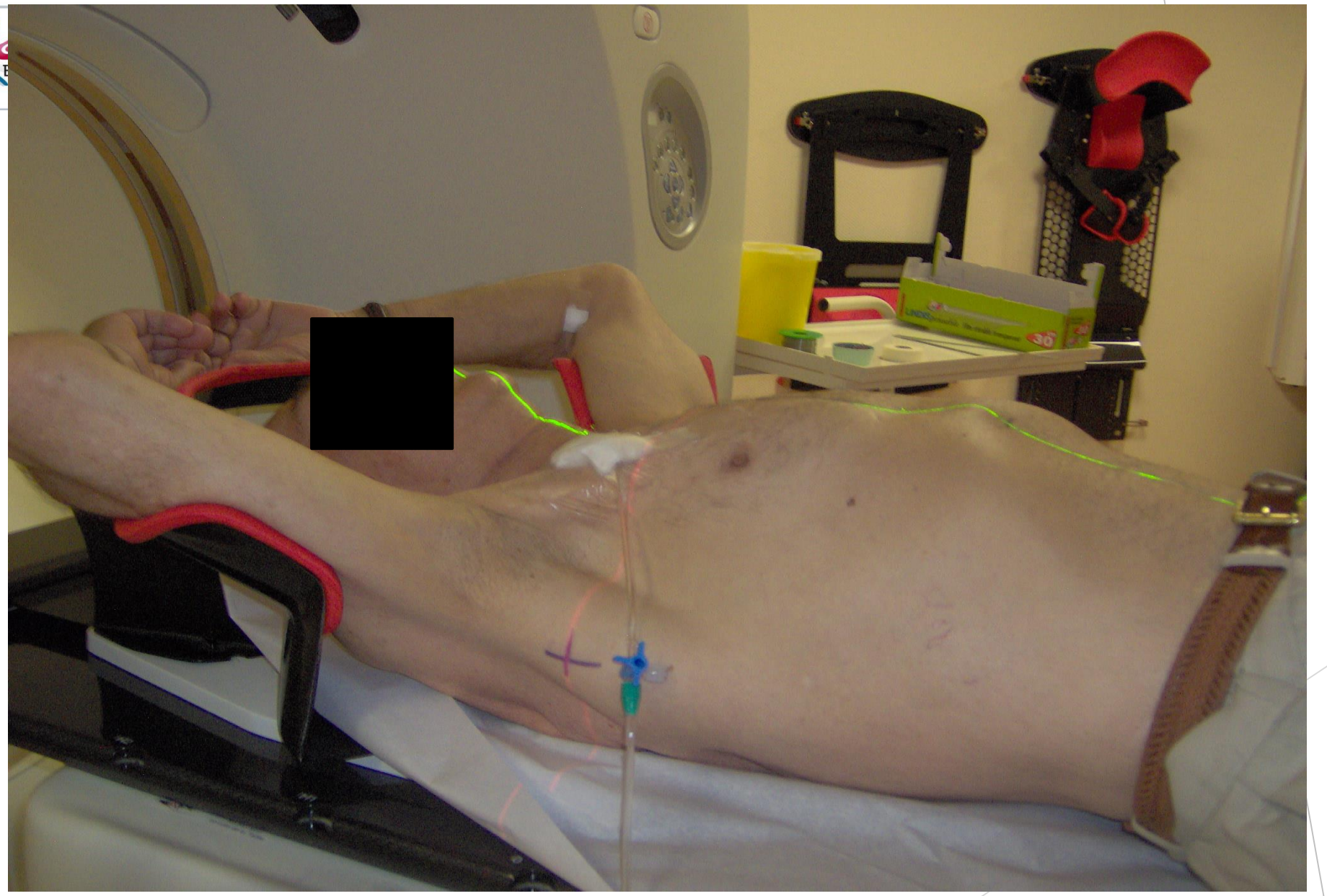
Scanner de planification

- Installation du patient :
  - Decubitus dorsal
  - Bras relevé au dessus tête

  - Masque 5 point pour tumeur apicale



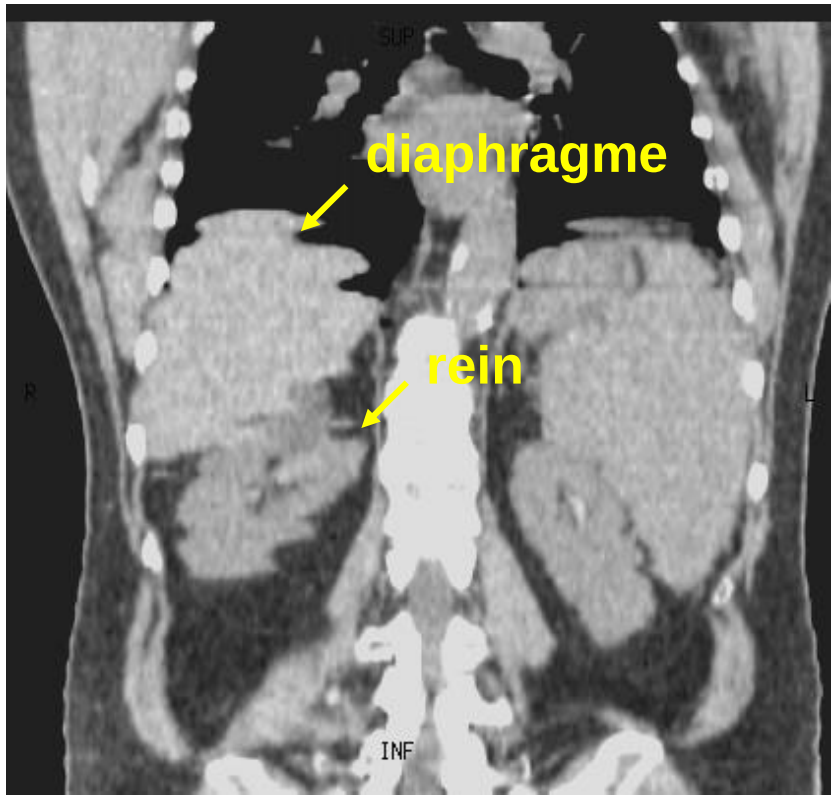




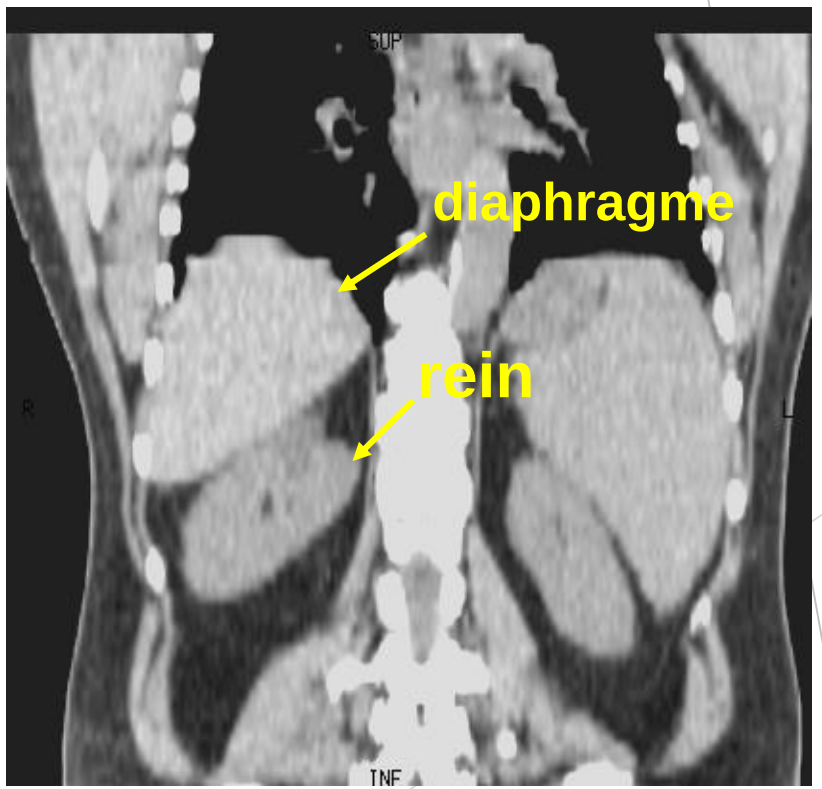
Scanner 4 D :Les mouvements respiratoires

Variations anatomiques

En respiration libre

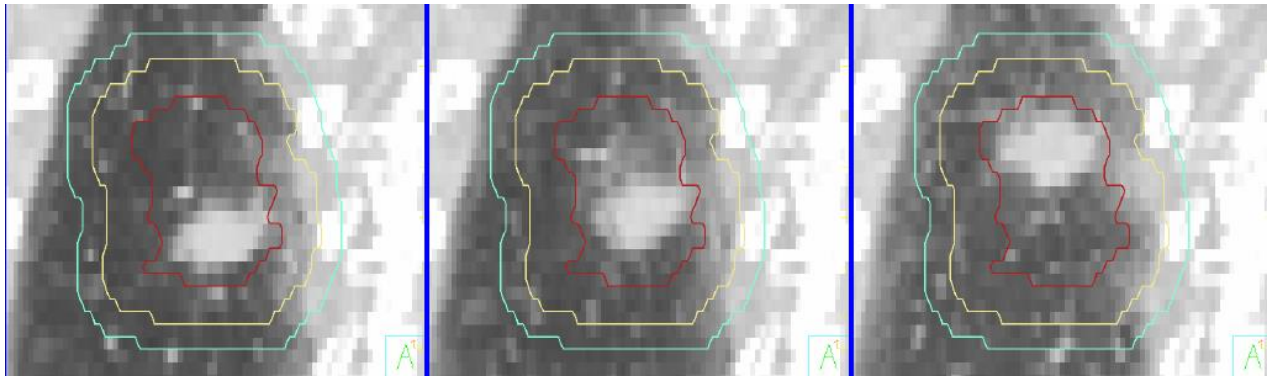


En apnée



Limite la précision du traitement

Scanner 4 D :Les mouvements respiratoires



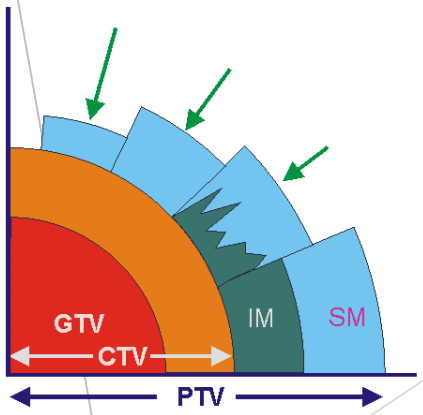
TDM 4D (ou en acquisition lente)
pour déterminer un ITV

Définition des volumes

Contourage : Volumes T

- GTV T
- CTV T: GTV + maladie microscopique
- PTV T :
  - IM ou ITV= mouvement de l'organe/tumeur du fait de la respiration. Lobe inf +++

    ITV personnalisé avec un scanner 4D
  - Set-up = Incertitudes de repositionnement

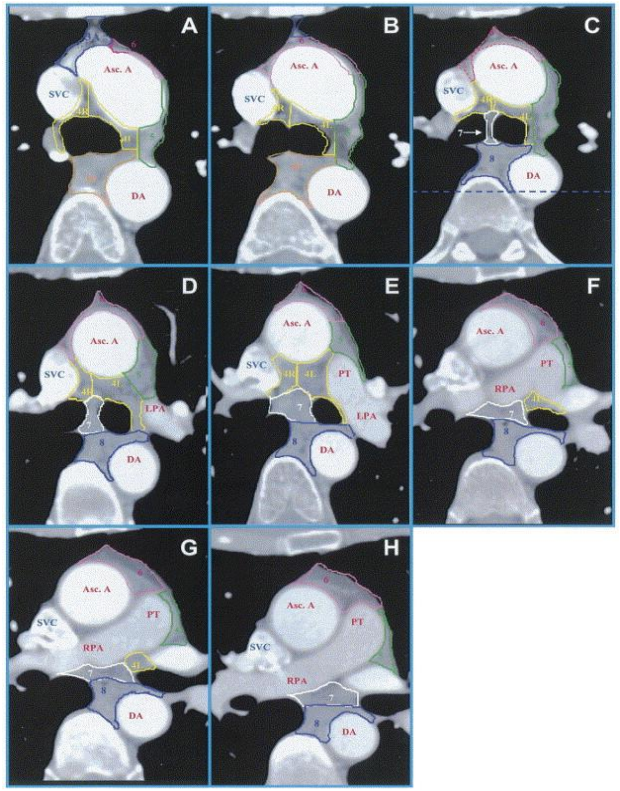


Contourage

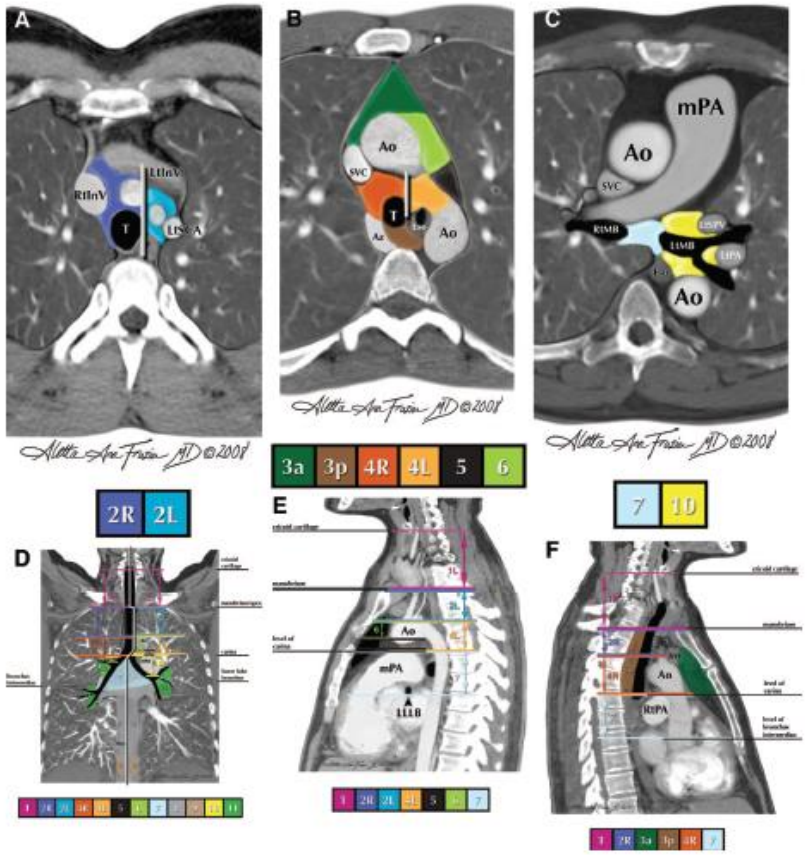
Utilisation du PET scanner
Fusion avec le scanner de planification

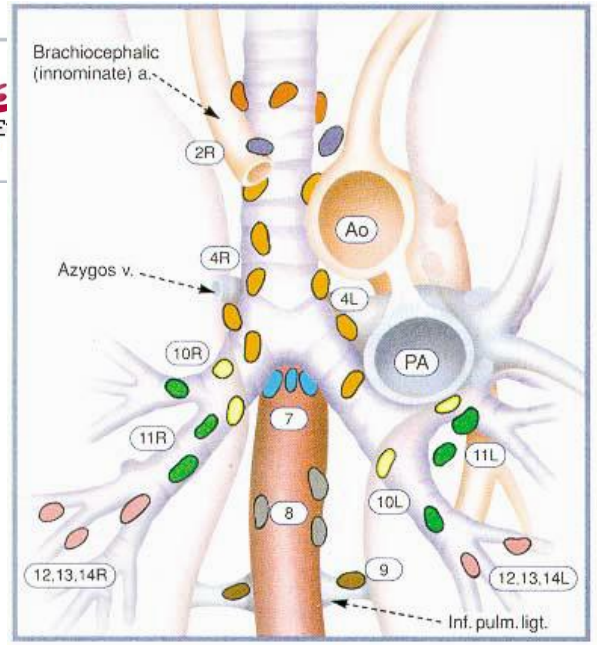
- Atlas : aires médiastinales

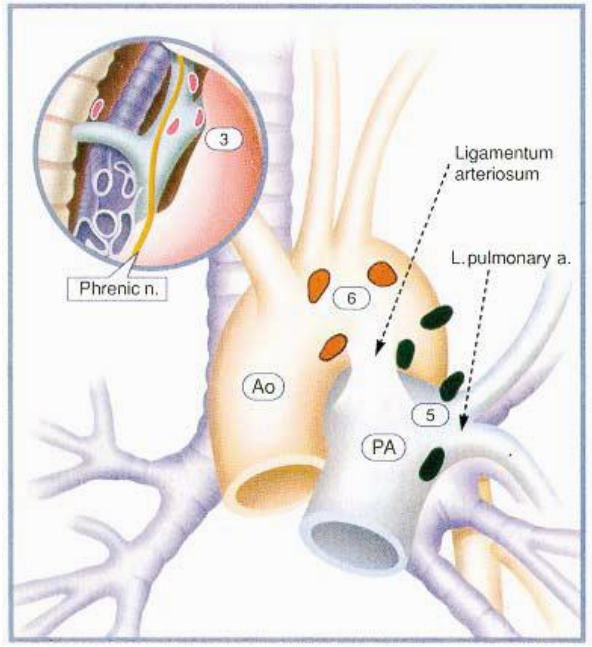
Chapet et al IJROBP 2005



Rush et al,JTO 2009







Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N_2 = single digit, ipsilateral
N_3 = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

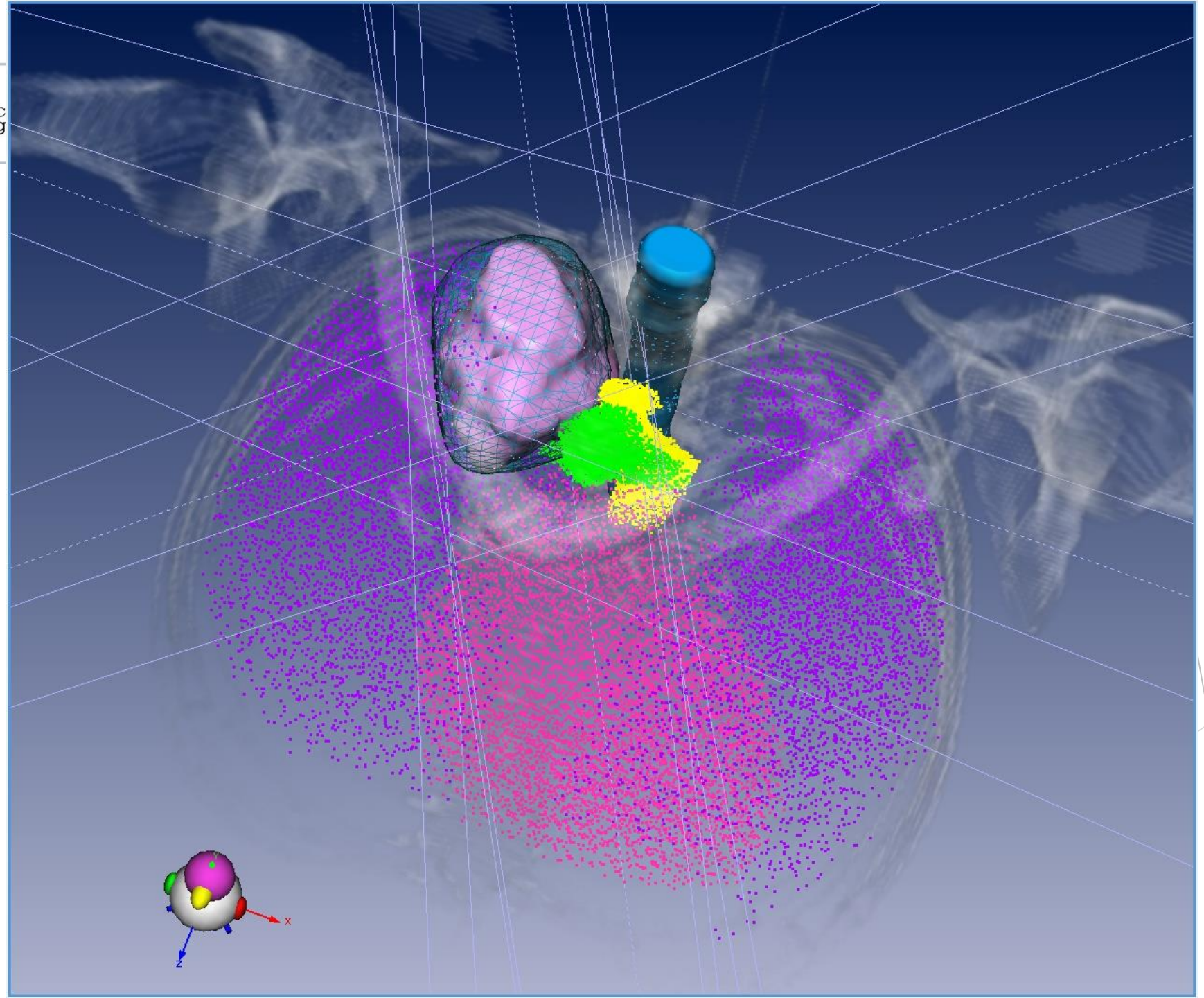
- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

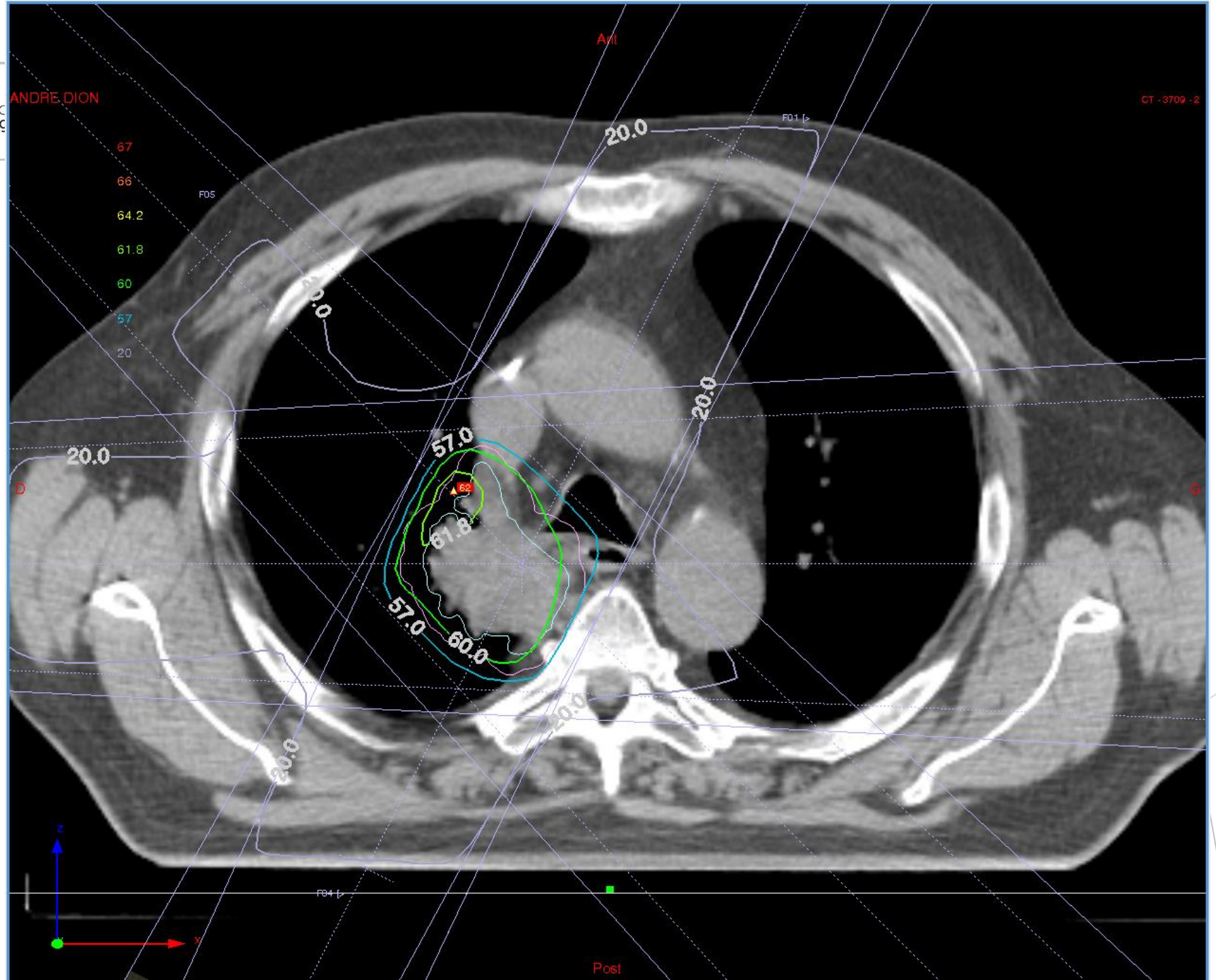
N_1 Nodes

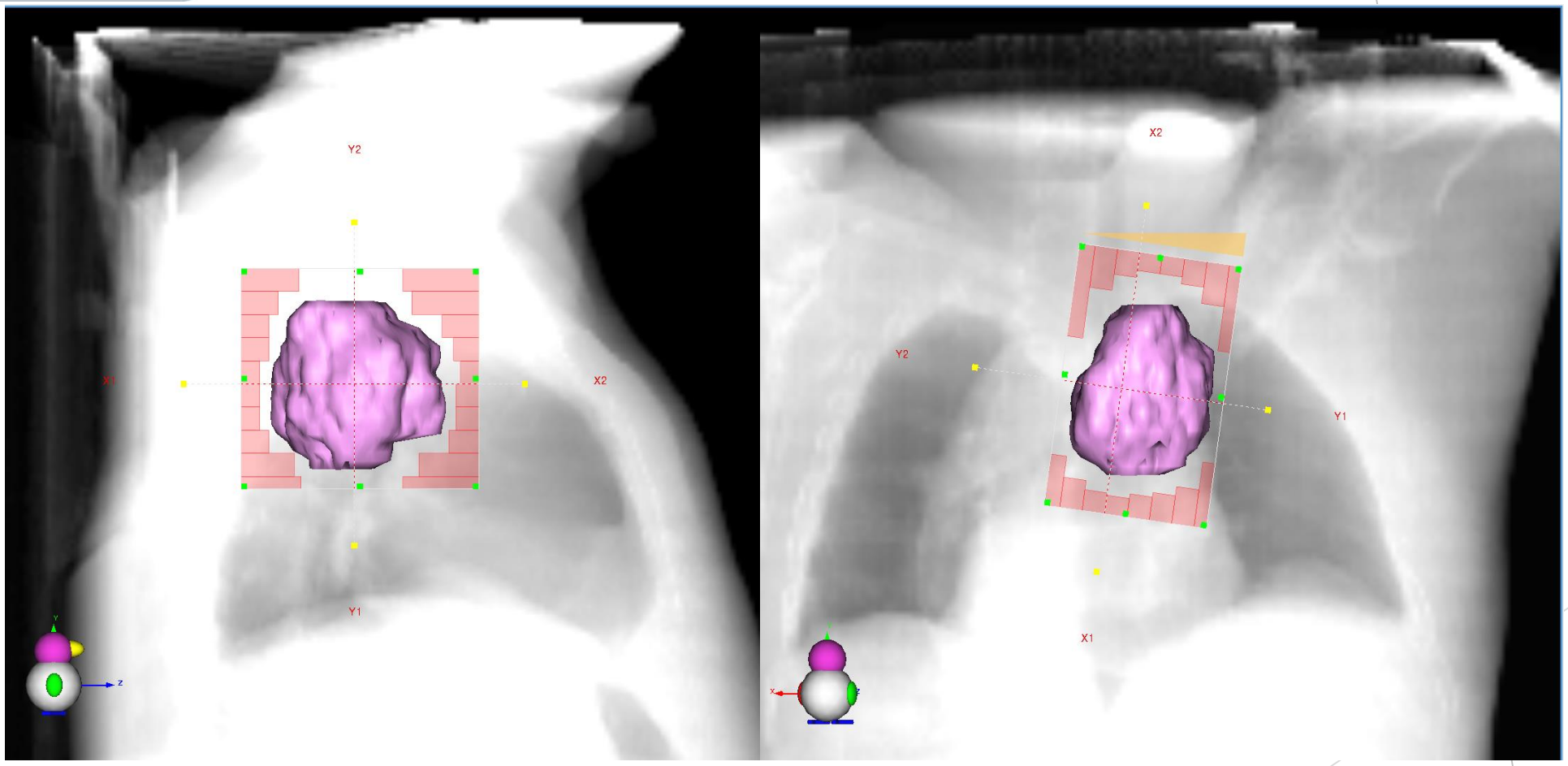
- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Drainage Ganglionnaire

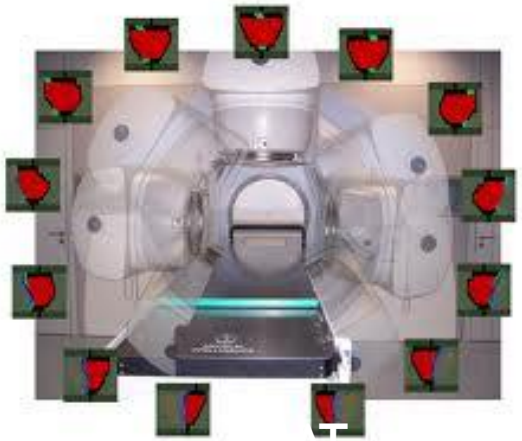
Classification de Moutain


x
z


Ant
ANDRE DION
CT - 3709 - 2
67
66
64.2
61.8
60
57
20
F05
F01
20.0
20.0
20.0
20.0
57.0
61.8
57.0
60.0
20.0
20.0
20.0
D
G
F04
Post


Y2
X1
X2
Y1
X2
Y2
Y1
X1

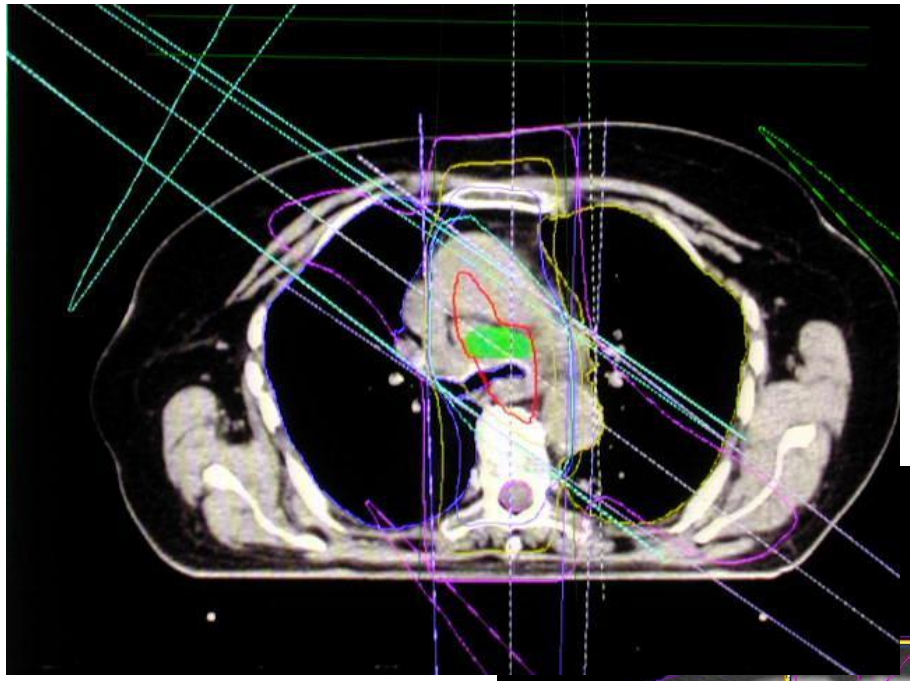
Techniques de RCMI

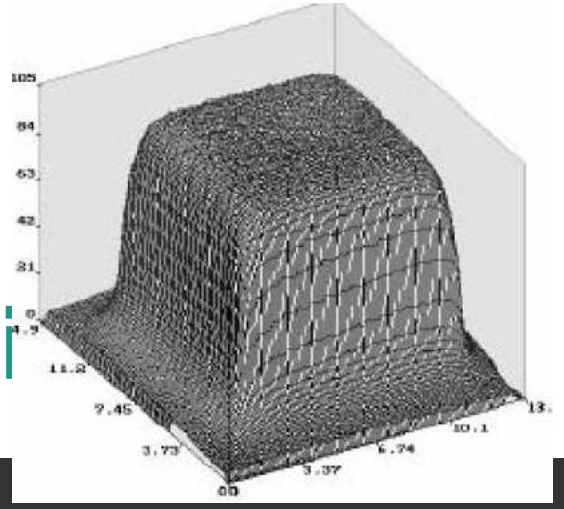


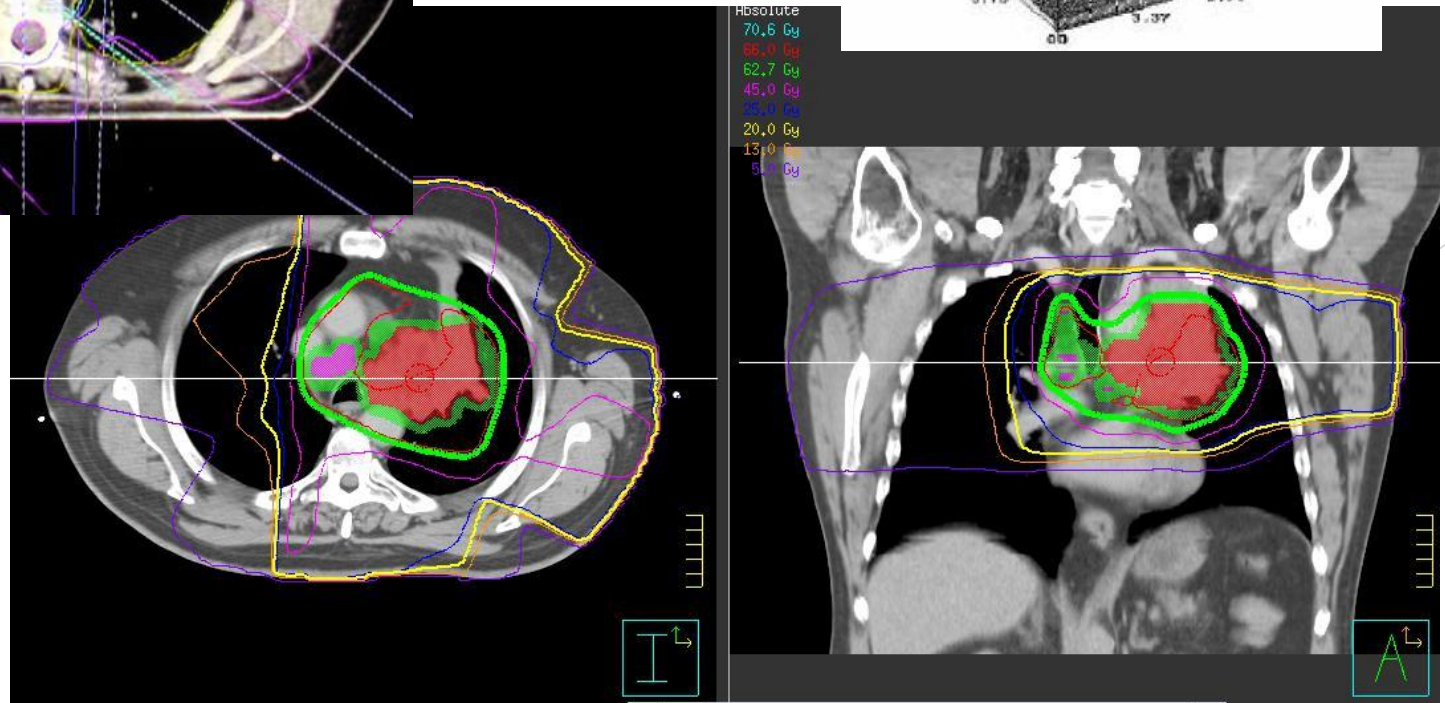
unicancer

Centre Eugène Marquis RENNES

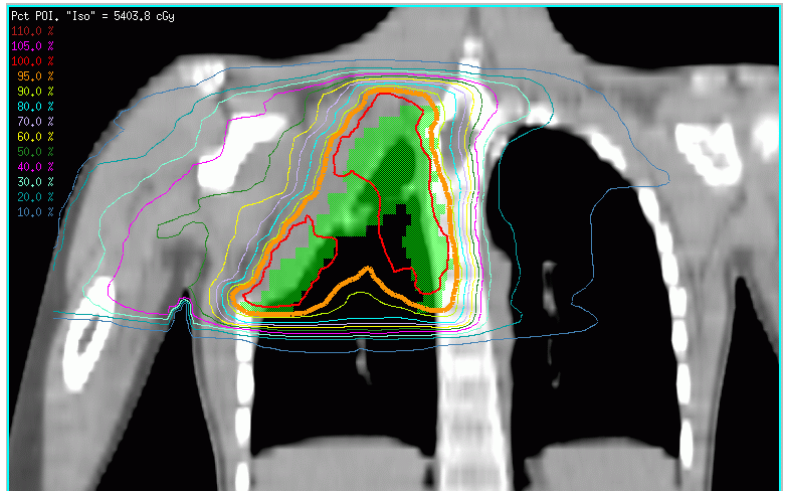
ation d’i

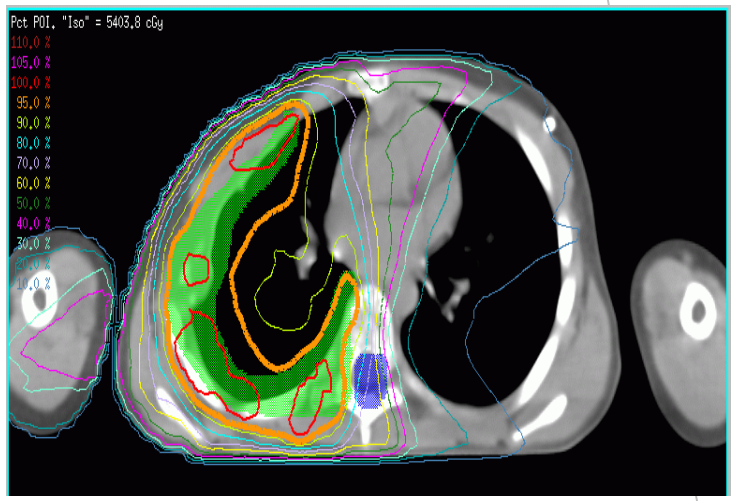


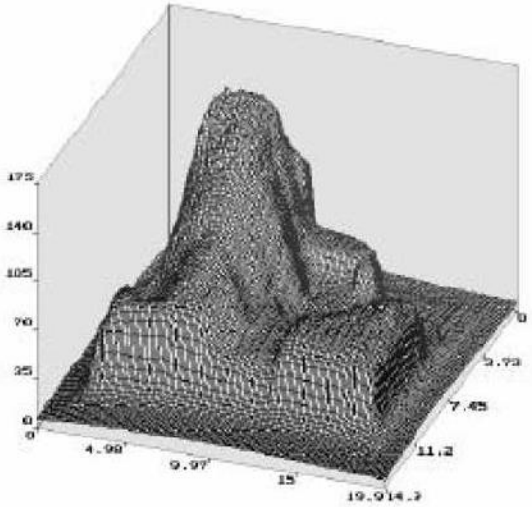




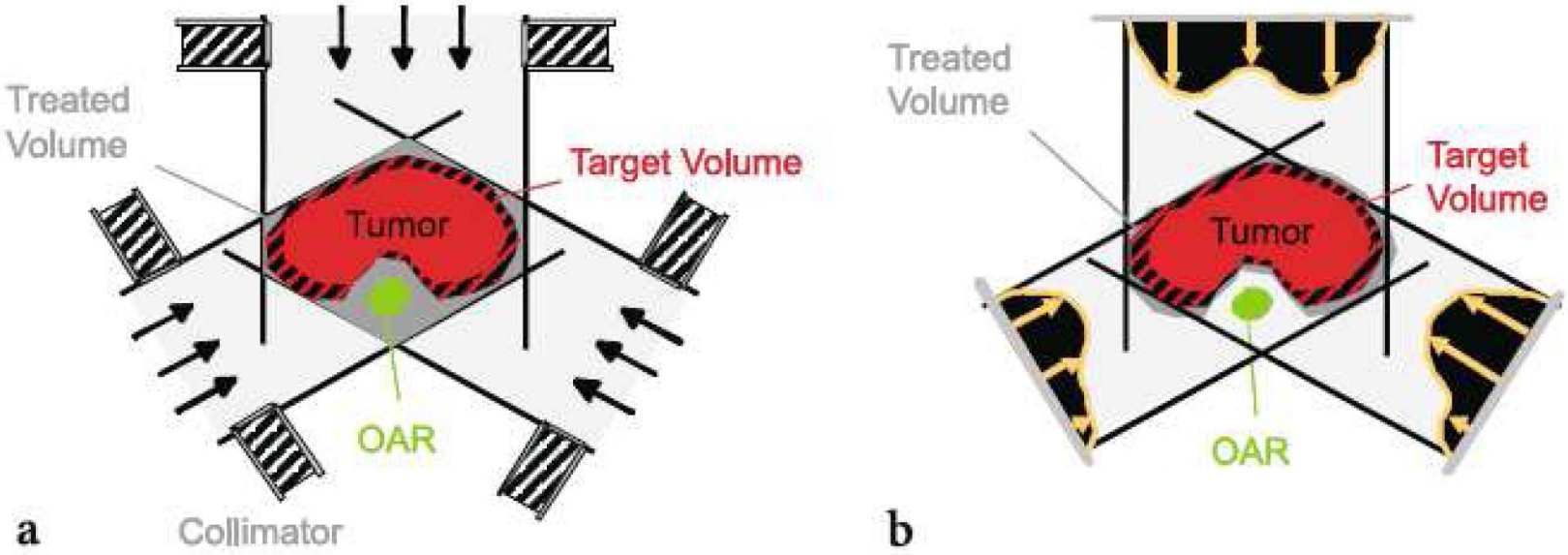
Faisceau modulé en intensité







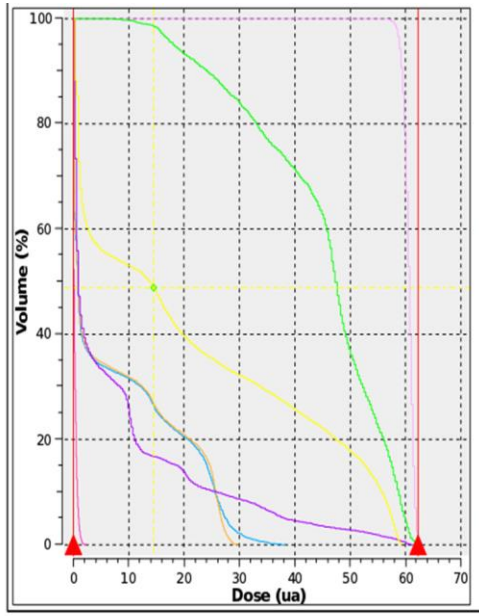
IMRT
épargne des organes à risque



Validation médicale de la distribution de dose

1) Qualitative: visualisation de la distribution de dose dans différents plans de l'espace

2) Quantitative: les histogrammes dose-volume cumulatifs (HDV)



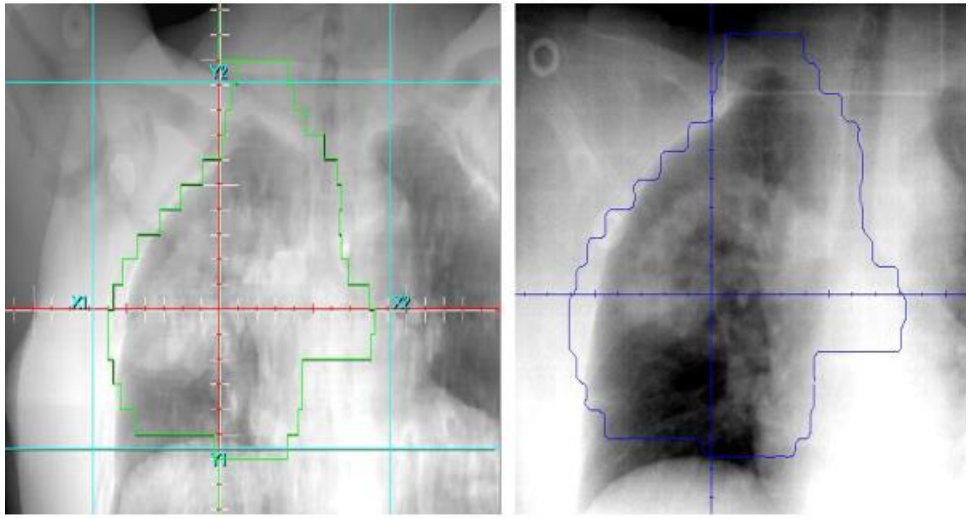
Structure	PTV poumon	MOELLE+5	Moelle	Poumons-PTV
Vol. Géom. (cm3)	159.4	107.1	27.7	2963.8
Dose Min. (u.a.)	55.4	0	0	0
Dose Max. (u.a.)	62.3	38.3	29.9	61.4
Dose Med. (u.a.)	60.3	0.6	0.6	0.6
Dose Moy. (u.a.)	60.3	7.4	7.4	7.5
Ecart Type	0.9	10.5	10.3	13.1
Vol. Interval (cm3)	159.4	107.1	27.7	2963.6

Structure	TRACHEE	OESOPHAGE	COEUR
Vol. Géom. (cm3)	30.5	26.9	794.7
Dose Min. (u.a.)	6.5	0	0
Dose Max. (u.a.)	61.8	59.2	2.4
Dose Med. (u.a.)	47.1	13.6	0.1
Dose Moy. (u.a.)	44.2	20.2	0.2
Ecart Type	12.6	21.5	0.3
Vol. Interval (cm3)	30.5	26.9	794.6

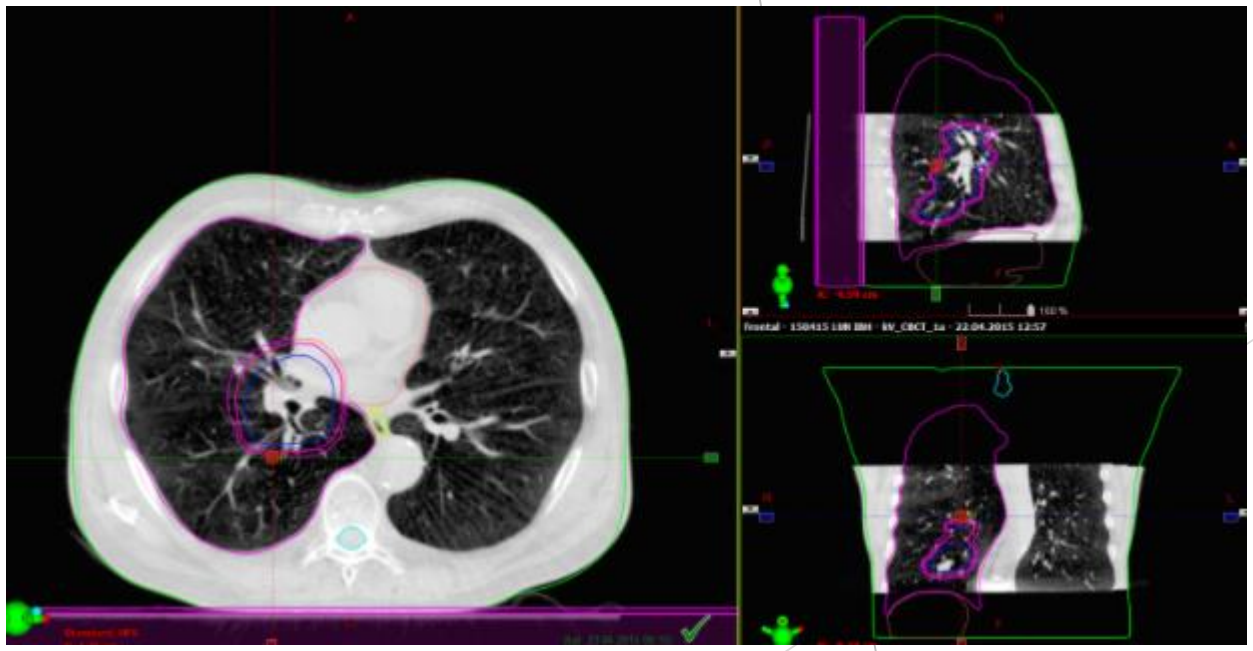
+ Validation physicien

le patient est repositionné comme au scanner à l’aide des lasers et des points de tatouage

IGRT



Radiographie

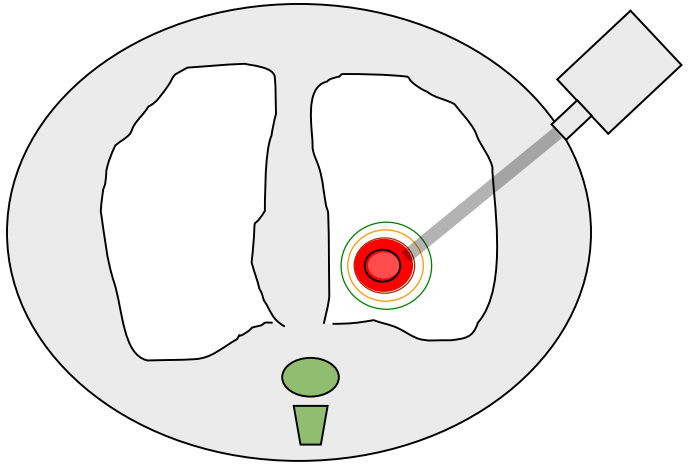


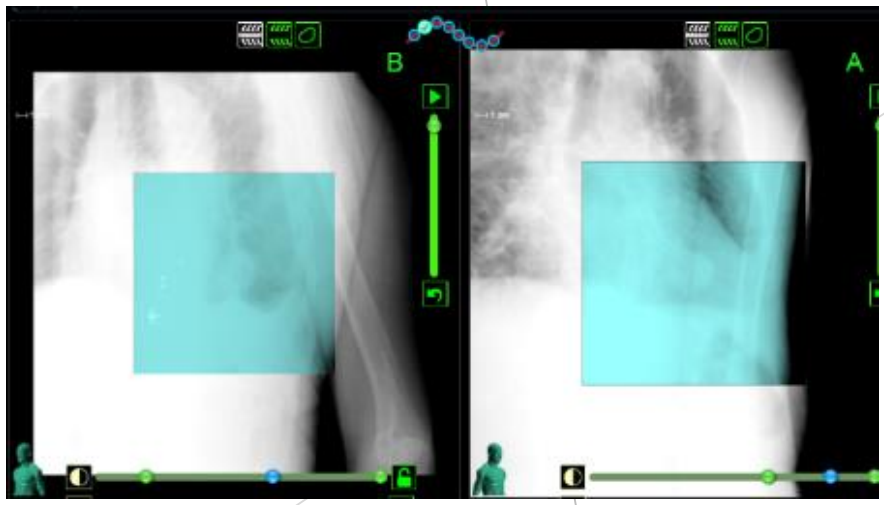
CBCT

Radiothérapie stéréotaxique (SBRT) pulmonaire

RT de haute précision (stéréotaxique) permettant un hypo fractionnement sévère (fortes doses/ fr avec étalement court)

Accélarateur avec bras robotisé et tracking (Cyberknife)

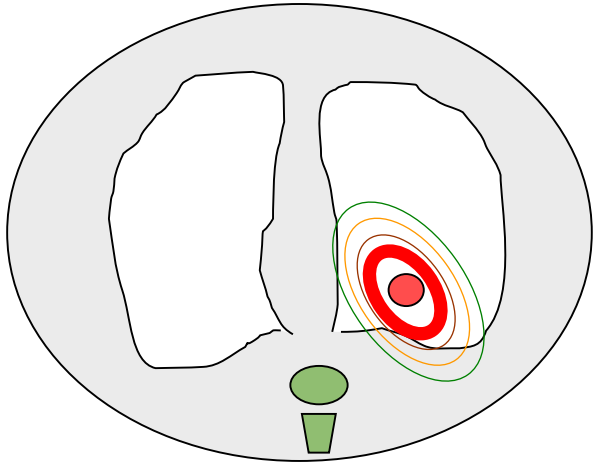


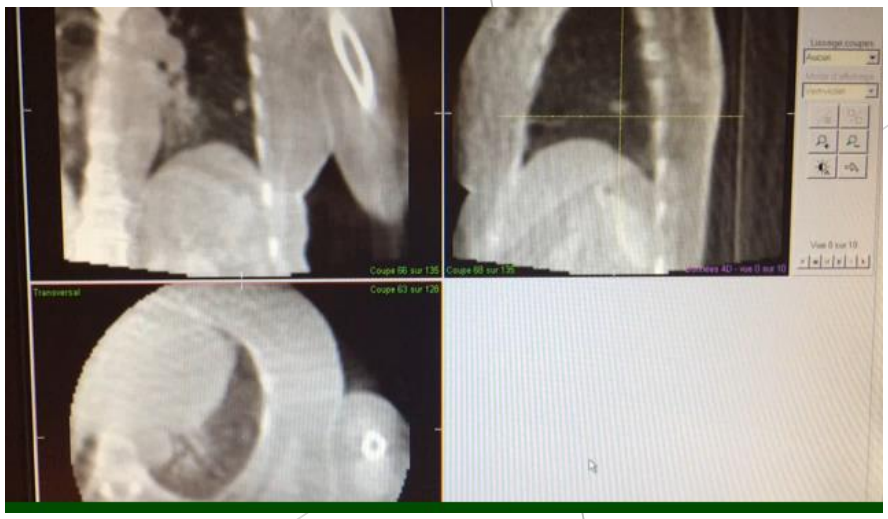


https://www.youtube.com/watch?v=lGZfbX2qyc8

Radiothérapie stéréotaxique (SBRT) pulmonaire

LINAC +/- asservissement respiratoire





Particularités du sujet âgé

- Aspects logistiques
- Positionnement
- Acquisition des données anatomiques
- Paramètres de l’irradiation

Aspects logistiques

- Leur sous-estimation peut engendrer un défaut d'observance de la part du patient préjudiciable au pronostic oncologique.

- Radiothérapie = en général séances multiples

Radiothérapie **au plus près** du domicile

Privilégier les schémas **hypofractionnés**

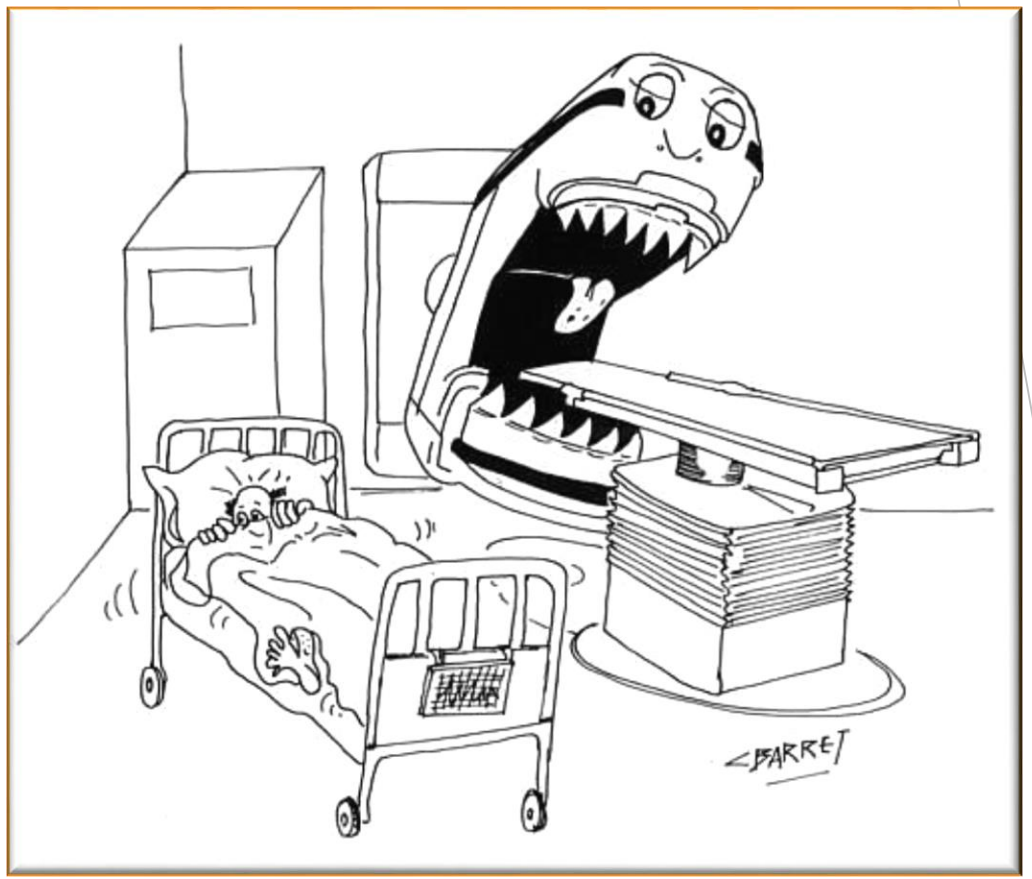
Organisation de la **planification quotidienne** (temps supplémentaires pour les mises en place chez des patients moins autonomes : difficultés à se mouvoir, se déshabiller…)

Aide au maintien à domicile, pour **limiter l'hospitalisation** souvent déstructurante

Importance de la **consultation hebdomadaire** en radiothérapie pour re évaluer !

Aspect logistiques

- RT peut être compliquée par la présence d'un **pacemaker** qui ne doit pas être irradié.
- Présence de rayonnement électomagnétique = source éventuelle de dysfonctionnement (quelle que soit la topographie de l'irradiation)
- Surveillance par un cardiologue

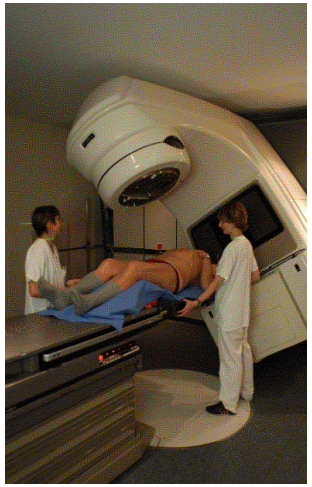


- Comme pour tout patient,
  - importance des explications, reformulations, cs accompgnement, etc…
- Anxiété +++ / maladie, technicité, mort (….)

Positionnement

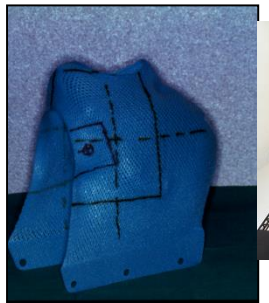
- Choix de la position de traitement pour reproductibilité et « confort »:
  - doit être adéquat par rapport à la topographie de la tumeur.
  - Mais, chez le sujet âgé, certaines positions peuvent s'avérer impossibles :
    - Difficulté du maintien des bras relevés en raison d'un défaut de mobilité et/ou de pathologies rhumatologiques associées.

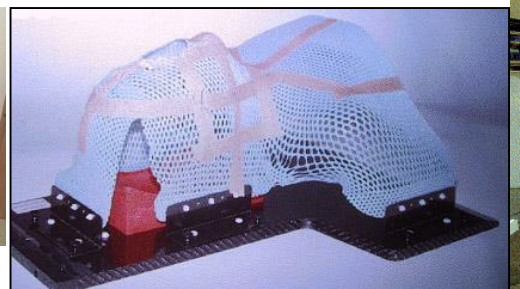
- Immobilité (démence, agitation, Parkinson sévère …), risque de chutes : ! Hauteur des tables



Positionnement

- Immobilisation par contention :
  - Quelque soit l'âge du patient, mais particulièrement utile chez le sujet âgé pour maintenir une position
  - Mousses de polyuréthane, matelas à dépression, cale tête, repose genoux
  - Pallient à la rigidité et la dureté de la table de traitement



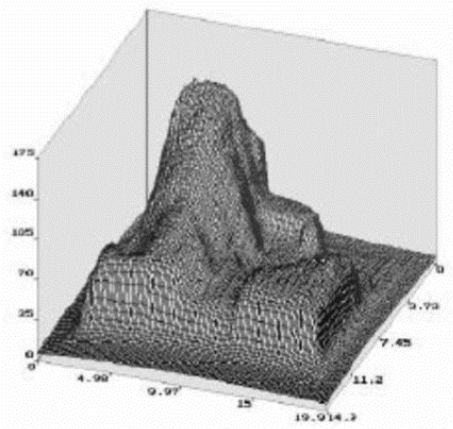


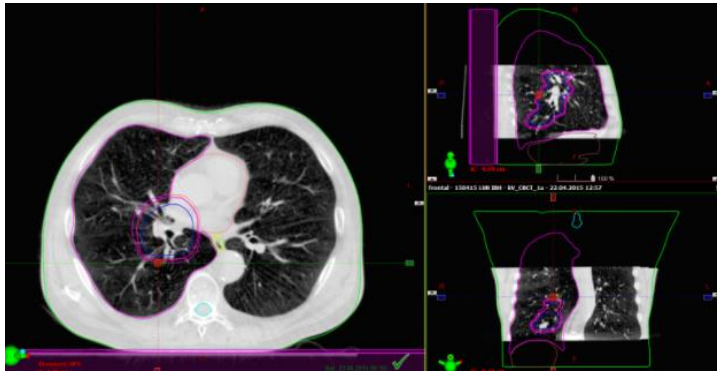
Acquisition des données anatomiques

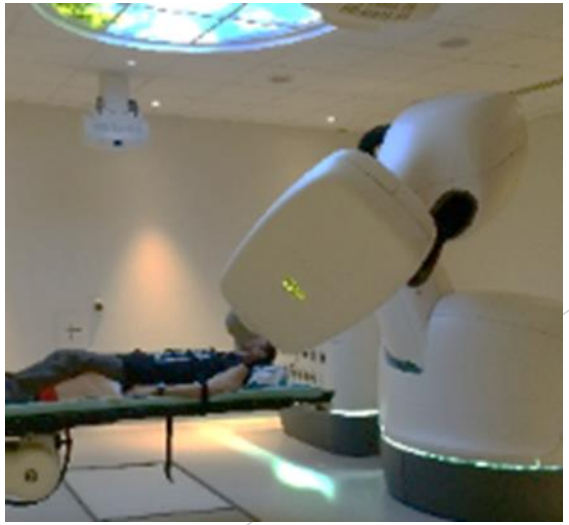
- Scanner de repérage 4D: nécessité de compréhension des consignes respiratoires
- Acquisition des données anatomiques en position de traitement par un scanner permettant la réalisation d'une dosimétrie à l'aide de logiciels adaptés.
- Problématique essentielle du scanner dosimétrique chez le sujet âgé :
  - **injection de produits de contraste néphrotoxiques** mais permettant une meilleure visualisation de la tumeur et des adénopathies tumorales.

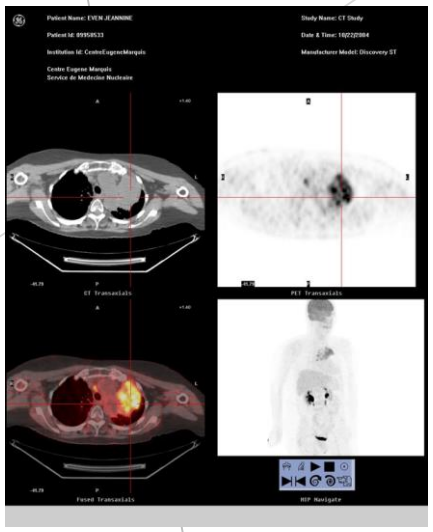
Paramètres de l'irradiation : optimisation des techniques

- IMRT
- IGRT
- Stéréotaxie
- Précision du volume de contourage : Couplage CT/TEP









Paramètre d'irradiation : schéma d'irradiation

- Prescription classique d'une radiothérapie: 2Gy/fraction 5j/7

Avantage :

Moins de séance pour une équivalence biologique
Considérations logistiques : limitations des transports
Obtention plus rapide l'effet recherché (antalgique, hémostatique, décompressif)

Inconvénient :

Toxicité tardive lié à l'augmentation de la dose / fraction
Chez le sujet âgé, considéré comme moins limitante

Très utilisé en situations **palliatives**
En curatif pour petit volume hypofractionnement sévère (stade I+++) ou modérée (stade III si le volume le permet)

Non accélérée

accélérée

Indications de la radiothérapie cancer bronchique

1) <u>A visée curative</u>

Objectif = guérison

- **Stade I(II) :** Hypo-fractonnement sévère en conditions stéréotaxiques (48-50-54 Gy en 3 à 5 fct)
- **Stade III** : Normo-fractionnement (60/66 Gy en 2/2,2Gy) et Hypo-fractionnement modéré (55 à 66Gy en 2,75Gy par fractions)

2) <u>A visée palliative</u>

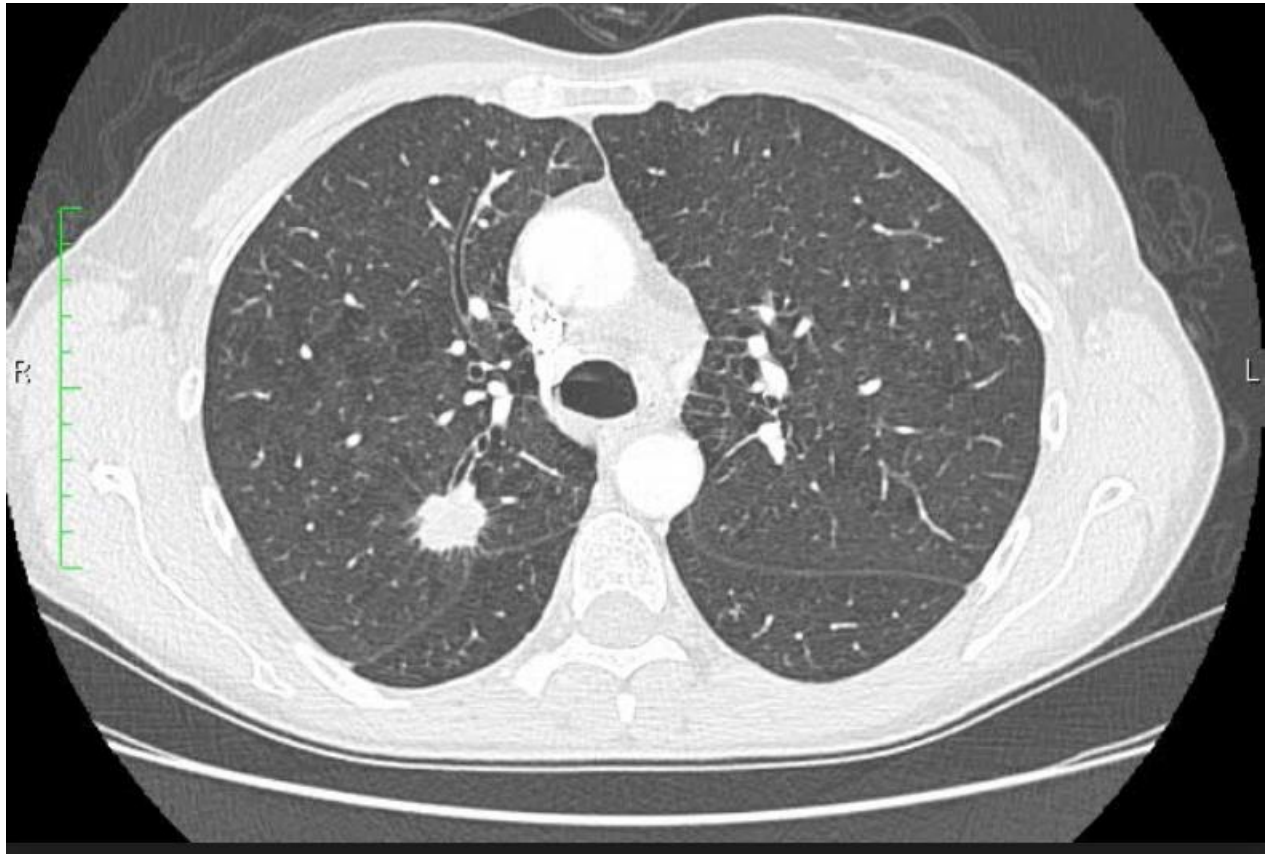
Objectifs: Qualité de vie

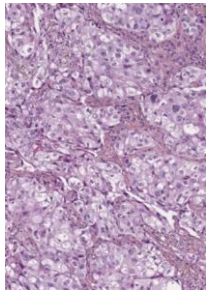
- Diminution de la douleur
- A visée décompressive (moelle, veine cave,…)
- A visée hémostatique

➔ Schéma court : 30Gy en 10 fct; 20 Gy en 5 fct

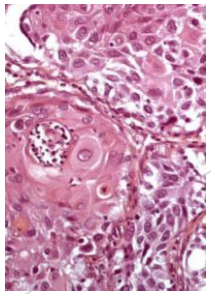
Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) stade I (voire IIA)

Stade I (≈ 20%) : T < 5 cm N0 M0

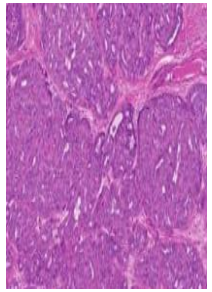




Adénocarcinome (40%)

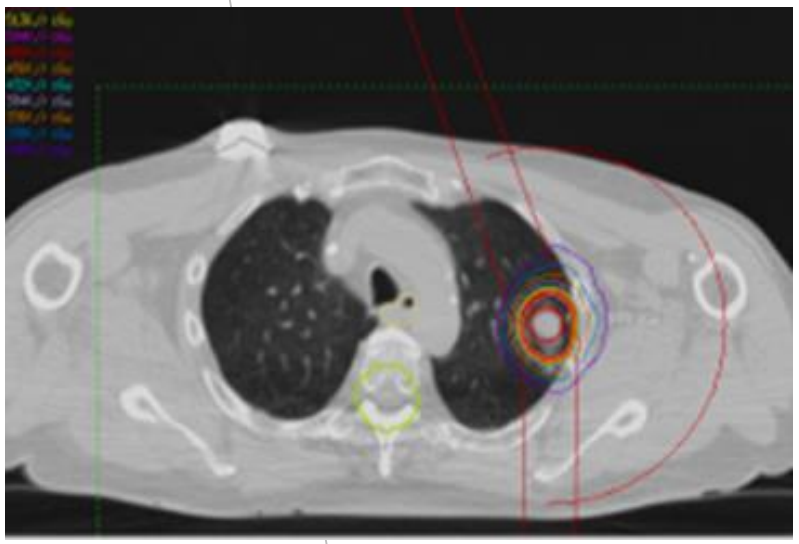


Carcinome Epidermoïde (30%)



Autres (NOS…) (30%)

CBNPC localisé : Traitement



- Recommandations **Européennes (ESMO)** et **américaines (NCCN)** :
  - Chirurgie en première intention
  - **Radiothérapie stéréotaxique (SBRT), option standard si** :
    - **Contre-indication chirurgicale** (insuffisance respiratoire ou cardiaque +++)
    - Refus du patient
    - Possibilité de traitement **sans preuve histologique**

Résultats SBRT:
Contrôle local à 2 ans : 90%
Survie globale à 2 ans: 60% (hétérogène selon les études)

Louie, radiother oncol, 2015
Samson, Lung cancer, 2017
Chang, Lancet oncol, 2015
Brock, Clin Oncol 2008
Davies, Radiat Oncol, 2015

SBRT

Excellente tolérance :
toxicité pariétale (2%)
Pneumopathie G3 <2%

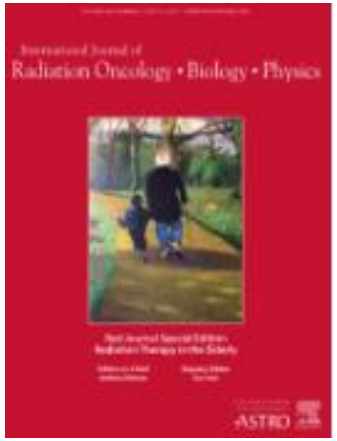
Contrôle local:
Équivalent à la chirurgie :
de l'ordre de **90% à 2 ans**

Study	Patients	Age (years)	Median RT dose (Gy/fractions)	Median f/u (months)	LC	RF	DM	PFS	OS	Toxicities
Haasbeek et al [32]	193	≥75	60/5 (peripheral) 60/8 (central)	12.6	3-yr 89.3%	3-yr 8.4%	3-yr 20.7%	NR	3-yr 45.1%	Pneumonitis G≥3: 2.1% Chest wall G≥1: 4.7%
Van der Voort van Zyp et al [8]	38	≥80	60/3 (peripheral) 60/8 central	23	2-yr 100%	NR	NR	NR	2-yr 44%	Pneumonitis G≥3: 2.6% Chest wall G≥2: 2.6%
Palma et al [33]	60	≥75	60 in 3, 5, or 8Fx	43	NR	NR	NR	NR	3-yr 42%	NR
Chan et al [34]	16	≥70	54-60/3 (peripheral) 50/5 (central)	22	2-yr 91%	NR	NR	2-yr 71%	2-yr 87%	Pneumonitis/Chest wall G≥2: 0%
Takeda et al [7]	109	≥80	50/5 (peripheral) 40/5 (central)	24.2	3-yr 83.6%	3-yr 9.9%	3-yr 23.2	3-yr 65.9%	3-yr 53.7%	Pneumonitis G≥3: 4.6% Chest wall G2: 8.3%
Samuels et al [35]	46	≥75	48/4 and 54-60/3	12.4	98%	9%	6%	84.8%	80.4%	Pneumonitis G≥3: 0% (5/11 missing grade) Chest wall G≥1: 20%
Karam et al [36]	31	≥65 (Median 73)	48/4 (peripheral) 50/10 (central)	13	1-yr 80%	1-yr 20%	NR	1-yr 68%	1-yr 70%	Global G≥2: 0%
Sandhu et al [9]	24	≥80	48/4 (peripheral)	27.6	2-yr 100%	2-yr 9%	2-yr 17%	2-yr 77%	2-yr 74%	Pneumonitis G≥3: 0% Chest wall G≥3: 0%
Hayashi et al [37]	20	≥85	48/4 (peripheral) 60/10 (central)	29	3-year 91.8%	NR	NR	3-yr 44.7%	3-yr 40.7%	Pneumonitis G≥3: 10% Rib fracture: 25%
Nakagawa et al [38]	35	≥75	50/4-5	45	40% LRC		NR	NR	3-yr 73.7%	Pneumonitis G5: 2.8%
Mancini et al [39]	126	≥75	54/3 (peripheral) NR (central)	35.5	3-yr 84.2%	NR	3-yr 11%	NR	3-yr 47.5%	Pneumonitis G≥3: 9% Chest wall G≥3: 0%
Wang et al [40]	74	≥70 (Mean 82)	60/5	61.9	68.8% 3-yr LRC		NR	3-yr 43.7%	3-yr 54.9%	NR
Brooks et al [41]	330	≥75	50/4 (peripheral) 70/10 (central)	55.2	93%	10.3%	16.7%	NR	3-yr 57.5%	Pneumonitis G≥3: 0.6% Chest wall G≥2: 5.4%
Kreinbrink et al [42]	31	≥80	54/3 (peripheral) 60/8 (central)	15.8	100%	3-yr LRC	2-yr 19.9%	NR	2-yr 59.2%	Global G≥2: 0%
Cassidy et al [43]	58	≥80	50/5	19.9	90%	21%	10.4%	NR	3-yr 56.4%	Pneumonitis G≥3: 3.5% Chest wall G≥2: 5.2%
Videtic et al [44]	19	≥90	50/5	17.3	94.4%	15.9%	10.6%	2-yr 48.6%	2-yr 47.8%	Pneumonitis G≥ 1: 0% Chest wall G≥1: 5.2%
Maebayashi et al [45]	43	≥65	48/4	46	93%	4.70%	16.30%		2-yr 71.5%	Pneumonitis G≥2: 13.9% Rib fracture: 20.9%

LC = local control; RF = regional failure; DM = distant metastasis; PFS = progression free survival; OS = overall survival; NR = not reported; G = grade; LRC = locoregional control; f/u = follow up.

Shinde, Seminars, 2018

SBRT et personnes âgés



- Étude rétrospective : SBRT 80 ans et +
- 1083 patients => 3 catégories d'âge (<70 ; 70-80 ; >80 ans soit 330pts)
- Comparaison >80ans et le reste de la population:

➔ Contrôle local **équivalent (95% à 2 ans)**

➔ **Toxicité équivalente:**

  ➔ **Pneumopathie G3+ <2%**

"All patients with early-stage lung cancer, **regardless of age**, should be considered for treatment with SBRT"

Giuliani M, Guckenberger M : Stereotactic body radiation therapy in octo- and nonagenarians for the treatment of early-stage lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017

Au CEM

- 2012-2020 : **50%** des patients ont plus de 74 ans
- Résultats **équivalent** à la littérature :
  - âge facteur non significatif en analyse uni variée pour le contrôle local (>95% à 2 ans)

	Local control				Overall survival			
Variables	HR	p	95% CI		HR	p	95% CI	
Center (reference : Rennes)								
Nice	1,09	0,83	0,50	2,36	1,15	0,41	0,81	1,65
Lyon	0,71	0,48	0,28	1,84	0,88	0,55	0,58	1,34
Nantes	0,91	0,83	0,39	2,14	0,68	0,08	0,44	1,05
Age (years)	1,03	0,11	0,99	1,06	1,02	**0,0016**	1,01	1,04
Gender (Male vs Female)	0,81	0,54	0,42	1,57	1,26	0,18	0,90	1,76
T stage (T1 vs T2)	1,08	0,82	0,55	2,14	1,72	**< 0,001**	1,29	2,27
Tumor localization (Central vs Peripheral)	0,65	0,23	0,32	1,32	1,04	0,86	0,71	1,52
Irridiation schedule (Continuous vs Discontinuous)	0,48	**0,02**	0,26	0,89	0,66	**0,0025**	0,50	0,86
Treatment Duration (Days)	0,85	0,42	0,58	1,25	0,76	**0,0036**	0,63	0,91
Biologically effective Dose (BED < 100Gy vs > 100Gy)	0,69	0,37	0,31	1,56	0,93	0,74	0,60	1,44
Dose by fraction (Gy)	0,95	0,11	0,90	1,01	1,01	0,48	0,98	1,04
Number of fraction	1,18	**0,03**	1,01	1,38	1,00	0,98	0,91	1,10
Histology (Reference : Adenocarcinoma)								
Unbiopsied	0,65	0,26	0,31	1,37	0,86	0,36	0,62	1,19
Squamous Cell Carcinoma	1,44	0,30	0,73	2,85	1,32	0,10	0,95	1,82
Performans status (reference : PS0)								
PS1	1,48	0,33	0,68	3,24	1,79	**0,003**	1,22	2,62
PS2+	1,59	0,37	0,57	4,43	2,63	**<0.001**	1,65	4,19
Era of treatment	0,98	0,92	0,71	1,37	0,91	0,26	0,78	1,07

Toxicité équivalente : pneumopathie G3 et toxicité pariétale <2 %

Duvergé, Lung Cancer, 2021

CBNPC localement avancé stade III : Quel traitement?

- Recommandation actuelle: stade IIIA non résécable ou stade IIIB/IIIC ou patients médicalement non opérables.

- schéma « Pacific »
- Radiothérapie thoracique : 60-66Gy en 2Gy par fraction
- Chimiothérapie concomitante
- Immunothérapie en entretien si PDL1 >1% (en RTU si PDL1<1%)

CBNPC localement avancé : stade III non opérable pour les sujet âgé

Reference	*n*	Stage	Median age (range)	Radiotherapy dose/fractionation	Survival	Gd 3+ acute oesophagitis/pneumonitis
Gauden and Tripcony [18]	162	I	(70–92)	50 Gy (2.5 Gy per fraction) minimum tumour dose	34% at 5 years	Not recorded
Furuta et al. [15]	32	I–II	79 (75–86)	>60 Gy (2.0 Gy per fraction)	40% at 2 years	0
Bonfili et al. [14]	36	I–II	77	60 Gy (3.0 Gy per fraction)	55.6% at 2 years	0
San Jose et al. [12]	33	I–II	75 (71–97)	Median 70 Gy (2.0 Gy per fraction)	50% at 3 years	6%
Yu et al. [27]	80	I–II	76 (70–84)	66.6 Gy (1.8 Gy per fraction)	55.7% at 2 years	5.1%
Pergolizzi et al. [26]	40	IIIa	77 (75–83)	Median 60 Gy (2.0 Gy per fraction)	18% at 3 years	5%
Lonardi et al. [11]	47	IIIa/b	77 (75–85)	Median 50 Gy (1.8–2.0 Gy per fraction)	10% 2 years	0
Tombolini et al. [13]	41	IIIa/b	75 (70–82)	50 or 60 Gy (1.8–2.0 Gy per fraction)	27% at 2 years	7.3%

Quelques études rétospectives chez les personnes âgés
Résultats similaires en terme de survie 10 à 30% de survie à 3 ans
Toxicité équivalente (pneumopathie et oesophagite)

Neil Bayman, Lung Cancer, 2010

CBNPC localement avancé chez le sujet âgé: radiothérapie thoracique : toxicité?

- 1208 patients provenant de 6 études randomisées EORTC
- Comparaison **<70 et >70 ans**
- Evaluation pneumopathie, oesophagite et épithélite
- Pas de différence sur la toxicité entre les 2 groupes
- Données anciennes donc anciennes techniques (plutôt rassurant)

➔ Âge n'est pas un critère suffisant pour contre-indiqué une irradiation thoracique

Pignon T, Radiother Oncol 1998

CBNPC localement avancé chez le sujet âgé: association chimiothérapie?

- Question de l'association à une chimiothérapie chez les personnes âgés? ➔ RT+CT > RT ?
- Méta-analyse : **407 pts**
- Comparaison grp <70 ans vs >70 ans
- HR : 0,66 pour OS et 0,67 pour PFS
- Toxicité équivalente : pneumopathie G3 (5%)

➔ Privilégier l'association RT-CT pour **les patients « fit »** (pas de CI liée à l'âge)

David E Dawe, Lung Cancer, 2016

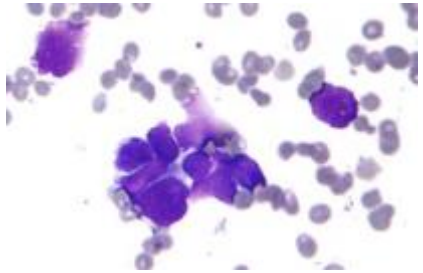
CBNPC localement avancé: quels leviers si RTCT concomitant non réalisable?

- Possibilité d'un traitement **séquentiel**
  - Différence significative en survie globale et Survie sans récidive de l'ordre de 5% à 5 ans en faveur du concomitant
  - Mais 5 fois moins de toxicité œsophagienne (toxicité pulmonaire équivalente)

- Association nouvelle drogue avec **immunothérapie**: essai de phase II AIRING ouvert au centre
- **Hypo fractionnement modéré**

Aupérin, JCO, 2010
Jaksic, radiat oncol 2018

Carcinome bronchique à Petites Cellules localisé au thorax



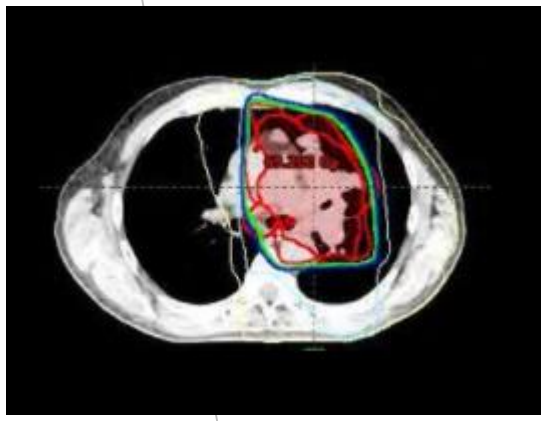
- Recommandation: Radiothérapie et chimiothérapie concomitante

- Essai **CONVERT** (essai de supériorité comparant 2 schéma de RT normo vs bi-fractionnement CPC localisé)
- Analyse des **patients > 70ans**
- 67 / 490 patients (14%)
- **Pas de différence significative en survie** globale et survie sans récidive
- **Toxicité comparable** (sauf hématologique sans différence sur neutropénie fébrile / hospitalisation)
- Mais 4 patients >80 ans: toxicité pulmonaire (3 G3 et 1 G5)

➔ patients sélectionnés +++

Christodoulou, JTO, 2019

Irradiation palliative



- Hémostatique
- Antalgique
- Décompressif (syndrome cave)

- Hypo-fractionnement modérée et accélérée: 30Gy en 10 fct, 20Gy en 5 fct…

- Même efficacité ; même toxicité (22% oesophagite)

- **Pas de limitation d'âge (hypo-fractionnement modéré)**

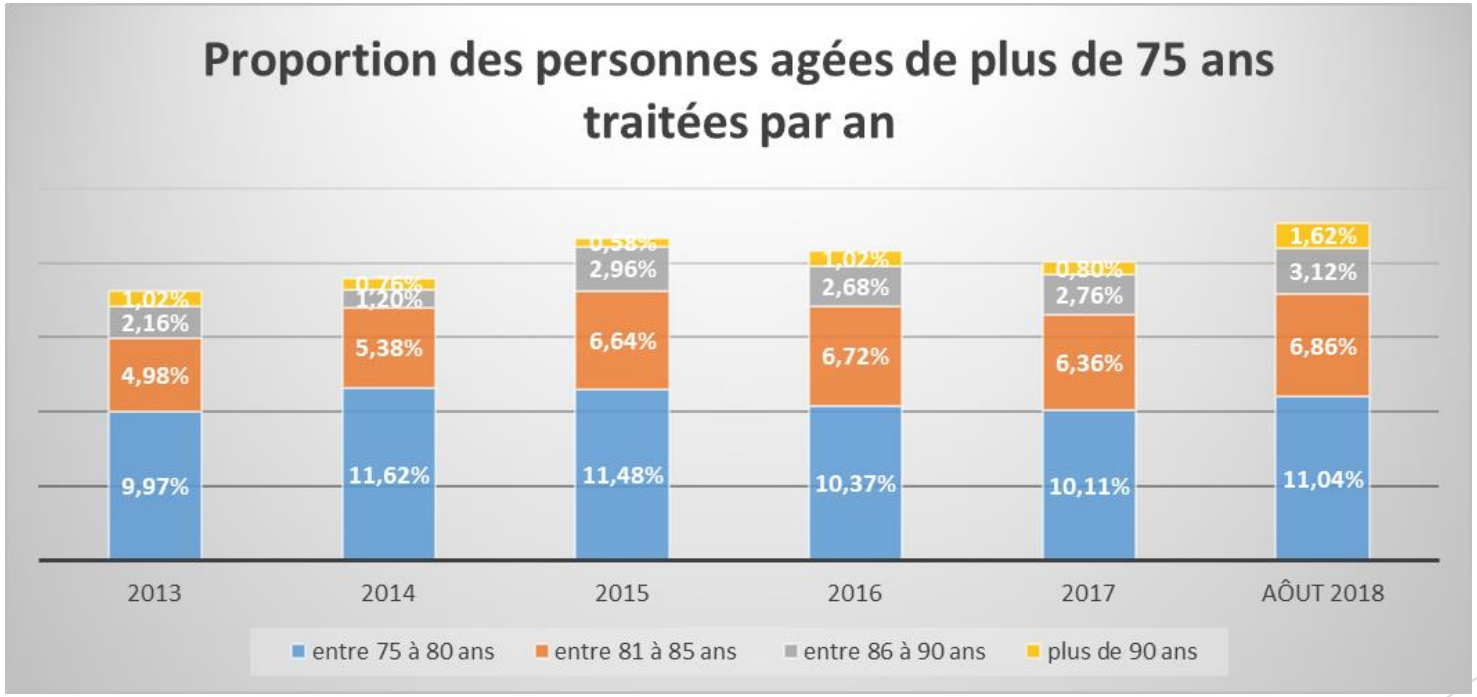
Turner N.J, Psycho oncology, 2007

Conclusion

- Plusieurs **indications de radiothérapie ➔** multiples schémas d'irradiation
- **Peu de données** pour les patients âgés (patient non ou peu inclus dans les essais malgré une population importante)

- Cancer bronchique localisé: **SBRT +++** : **efficace** et **bien tolérée**
- Cancer bronchique localement avancé:
  - Attention au volume d'irradiation : **toxicité** (pneumopathie et oesophagite)
  - Association avec la **chimiothérapie**? : Concomitant, séquentiel , seule
  - Voie d'évolution : place de l'hypofractionnement modérée? Immunothérapie concomitante?
- Irradiation palliative : **pas de limitation** liée à l'âge

- **Sélection du patient selon les comorbidités: consultation oncogériatrie** +++

Merci de votre attention !

Au centre Eugène Marquis