

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE CLINIQUE EN RADIOTHÉRAPIE

Radiothérapie des pathologies bénignes

Seconde édition des recommandations de bonnes pratiques cliniques basées
sur les preuves de la Société allemande de radiothérapie-oncologie (DEGRO)

Version 3.0 du 19.11.2022

DEGRO-AG "Radiothérapie des pathologies bénignes"

Coordination

R. Mücke, Bad Kreuznach

O. Micke, Bielefeld

M.H. Seegenschmiedt, Osnabrück

J. Kriz, Münster

Rédaction

R. Mücke, Bad Kreuznach

U. Schäfer, Lemgo

Traduction française

G. Colin, Liège

S. Nait Belaid, Winnenden

Adresse de correspondance des principaux responsables

Radiotherapy RheinMainNahe, 55543 Bad Kreuznach, Mühlenstraße 39a
Klinikum Lippe GmbH, Clinique de radiothérapie, Rintelner Straße 85, 32657 Lemgo
r.muecke@strahlentherapie-rheinmainnahe.de ; ulrich.schaefer@klinikum-lippe.de ;
gilles.colin@chuliege.be

Contenu

1	Informations et introduction	4
1.1	Auteurs de ces recommandations	5
1.2	Introduction	7
1.2.1	Avant-propos.....	7
1.2.2	Objectifs, questions et public cible des recommandations	7
1.3	Bases méthodologiques (des recommandations S2e).....	8
1.4	Schéma de gradation du niveau de preuve	9
1.5	Les recommandations et leur gradation.....	9
1.6	Enoncés de recommandations	10
2	Limitations (mise à jour 2022).....	11
3	Partie générale	12
3.1	Fondements physiques	12
3.1.1	Introduction	12
3.1.2	Téléthérapie	12
3.1.3	Brachythérapie.....	19
3.1.4	Documentation	20
3.2	Mécanismes radiobiologiques de l'effet anti-inflammatoire des faibles doses d'irradiation	22
3.3	Risque de malignité après radiothérapie à faible dose pour des pathologies bénignes (mise à jour 2022).....	25
3.3.1	Remarques préliminaires	25
3.3.2	Méthodologie.....	26
3.3.3	Cancers solides après irradiation de régions périphériques éloignées du tronc.....	28
3.3.4	Cancers solides après irradiation du tronc	29
3.3.5	Hémopathies malignes.....	31
3.3.6	Résumé.....	32
3.4	Risques déterministes (mise à jour 2022).....	33
3.4.1	Remarques préliminaires	33
3.4.2	Procédure.....	33
3.4.3	Risque acceptable	34
3.4.4	Paramètre de référence retenu: Dmax.....	34
3.4.5	Seuil de tolérance.....	36
3.4.6	Dépassement du seuil de tolérance.....	37
3.4.7	Recommandation.....	37

4	Guide des procédures de radiothérapie par indication	38
4.1	Arthrose	38
4.1.1	Recommandations pour l'implémentation de l'irradiation à faible dose dans les maladies musculo-squelettiques les plus fréquentes (mise à jour 2022)	38
4.1.2	Radiothérapie pour les arthroses douloureuses des grandes articulations du membre inférieur (mise à jour 2022)	45
4.1.3	Radiothérapie pour les arthroses douloureuses des petites articulations (mise à jour 2022)	53
4.1.4	Syndrome de l'épaule douloureuse	57
4.2	Enthésopathies	61
4.2.1	Bursite trochantérienne.....	61
4.2.2	Radiothérapie de la fasciite plantaire	64
4.2.3	Radiothérapie dans le syndrome du coude	68
4.3	Maladies hyperprolifératives du tissu conjonctif	73
4.3.1	Radiothérapie dans la maladie de Dupuytren	73
4.3.2	Radiothérapie pour la maladie de Ledderhose.....	89
4.3.3	Chéloïde/cicatrices hypertrophiques.....	97
4.3.4	Syndrome de Gorham Stout	99
4.3.5	Radiothérapie de l'“induratio penis plastica” (IPP, maladie de La Peyronie)	102
4.4	Autres maladies bénignes.....	108
4.4.1	Radiothérapie des ossifications hétérotopiques	108
4.4.2	Radiothérapie pour l'orbitopathie endocrinienne (OE).....	110
4.4.3	Irradiation des fistules lymphatiques bénignes, acquises en postopératoire ou secondaires à des maladies malignes sous-jacentes	119
4.4.4	Hémangiomes vertébraux symptomatiques.....	125
4.4.5	Synovite villonodulaire pigmentée (SVNP)	130
4.4.6	Radiothérapie pour la tumeur desmoïde (fibromatose agressive).....	134
4.4.7	Radiothérapie prophylactique de la gynécomastie	138
5	Résumé (sous forme de tableau)	144
6	Références	145

1 Informations et introduction

Avertissement

La médecine est en constante évolution. En conséquence, les informations contenues dans ces recommandations ne peuvent refléter que l'état des connaissances disponible au moment de leur élaboration. Les recommandations relatives aux schémas de dose et aux modalités techniques de la radiothérapie ont été établies avec la plus grande rigueur. Il appartient toutefois au praticien utilisant des rayonnements ionisants de réaliser l'acte sous sa responsabilité professionnelle, conformément aux règles de l'art, et de solliciter, en cas de doute, l'avis d'un médecin spécialiste compétent.

Toute incohérence ou erreur constatée à la lecture de ces recommandations peut et doit être portée à la connaissance du comité éditorial.

Les marques déposées (noms commerciaux protégés) citées dans ce document ne sont pas spécifiquement signalées. L'absence d'une mention explicite ne permet donc pas de conclure qu'un nom commercial serait libre de droits.

Le présent document est protégé par le droit d'auteur. Toute reproduction, représentation, adaptation ou diffusion, totale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, est interdite sans autorisation écrite préalable du comité éditorial/de la rédaction. Aucun extrait ne peut être reproduit sous quelque forme que ce soit.

Note sur la traduction française

La présente traduction se veut littérale et fidèle à la version originale allemande. Elle est fournie à des fins d'information et n'engage en aucun cas l'opinion, l'interprétation ni les positions scientifiques ou cliniques des traducteurs. Seule la version allemande originale fait foi.

1.1 Auteurs de ces recommandations

Premiers auteurs et co-auteurs impliqués dans le groupe de recommandations de bonne pratiques cliniques avec aperçu des pathologies (groupe d'experts)

Prof. Dr. med. I.A. Adamietz ¹	Fistules lymphatiques
Dr. rer. nat. A. Block ²	Bases de la physique
Prof. Dr. med. H. Eich ³	Orbitopathie endocrinienne
B. Sc. K. Galonske ⁴	Fistules lymphatiques
Dr. rer. nat. U. Gaip ⁵	Mécanismes radiobiologiques
et Dr. rer. nat. L. Deloch ⁵	
PD Dr. med. R. Heyd ⁶	Bursite trochantérienne
	Syndrome de Gorham-Stout
	Hémangiomes vertébraux
	Synovite villonodulaire pigmentée
	Ossifications hétérotopiques
Dr. med. I. Jacob ⁷	Arthroses des petites articulations
Prof. Dr. med. L. Keilholz ⁸	Maladie de Dupuytren
	Maladie de Ledderhose
Prof. Dr. med. O. Kölbl ⁹	Ossifications hétérotopiques
PD Dr. med. Jan Kriz ¹⁰	Concepts de volumes cibles
Prof. Dr. med. O. Micke ¹¹	Desmoïde, syndrome de Gorham-Stout
	Synovite villonodulaire pigmentée
	Hémangiomes vertébraux
PD Dr. med. R. Mücke ^{1,12}	Informations et introduction
	Arthrose des grandes articulations du membre inférieur
	Bursite trochantérienne
	Concepts de volumes cibles
Prof. Dr. med. M. Niewald ¹³	Fasciite plantaire
	Induratio penis plastica
Prof. Dr. med. O. Ott ¹⁴	Syndrome douloureux du coude
Prof. Dr. med. R. Panizzon ¹⁵	Chéloïdes
Dr. med. F. Pohl ⁹	Ossifications hétérotopiques
B. Reichl, physicien ¹⁶	Bases de la physique
PD Dr. med. G. Reinartz ³	Orbitopathie endocrinienne
Prof. F. Rödel ¹⁷	Mécanismes radiobiologiques
Prof. Dr. med. U. Schäfer ¹⁸	Limitations
	Risque de malignité
	Risques déterministes
Prof. Dr. med. B. Schilcher ¹	Fistules lymphatiques
Prof. Dr. med. M.H. Seegenschmiedt ¹⁹	Maladie de Dupuytren
	Maladie de Ledderhose
	Syndrome de Gorham-Stout
	Ossifications hétérotopiques
	Hémangiomes vertébraux
	Concepts de volumes cibles
PD Dr. med. H. Weitmann ²⁰	Syndrome douloureux de l'épaule

- (1) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- (2) Medizinische Physik, Strahlentherapie am Klinikum Dortmund
- (3) Klinik für Strahlentherapie - Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster
- (4) Klinikum Stadt Soest, Germany, Soest · Deutsches CyberKnife-Zentrum
- (5) Translationale Strahlenbiologie, Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- (6) Praxis für Strahlentherapie am Klinikum Aschaffenburg
- (7) Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum Traunstein
- (8) Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Bayreuth GmbH
- (9) Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg
- (10) Klinik für Strahlentherapie, Clemenshospital Münster
- (11) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital Bielefeld
- (12) MVZ Strahlentherapie RheinMainNahe GmbH, Standort Bad Kreuznach
- (13) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- (14) Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- (15) Department of Dermatology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne, Schweiz
- (16) Institut für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum Weiden, Kliniken Nordoberpfalz AG
- (17) Strahlenbiologie, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Klinikum der Goethe Universität Frankfurt am Main
- (18) Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Klinikum-Lippe
- (19) Strahlentherapie Osnabrück
- (20) Institut für Radioonkologie-Strahlentherapie, Universitätsmedizin Marburg, Campus Fulda

Organisation impliquée

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

1.2 Introduction

1.2.1 Avant-propos

Dans de larges cercles, tant chez les non-spécialistes que dans le corps médical, la « radiothérapie » est le plus souvent assimilée uniquement à un traitement oncologique. Il existe toutefois un spectre hétérogène d'affections non malignes, qui étaient prédominantes lors des premières utilisations de la radiothérapie et qui reflète bien l'évolution contrastée de la discipline sur plus de 100 ans [561,708].

En Allemagne, des milliers de patients sont traités chaque année par radiothérapie pour des « affections bénignes » ou « non malignes » et/ou des « troubles fonctionnels » [692,693,701,705]. Si l'on se réfère aux résultats du rapport de recherche en radioprotection de la Société allemande de radio-oncologie (DEGRO) [636], plus de 250 000 traitements pour des pathologies bénignes (y compris tumorales) ont même été réalisés en Allemagne en 2016.

Les bénéfices obtenus permettent souvent de maintenir ou de restaurer la qualité de vie, par exemple grâce à la réduction de la douleur ou à l'amélioration de fonctions auparavant limitées. Selon le type d'établissement et la localisation géographique, les indications de radiothérapie pour les affections non malignes représentent 10 à 30 % de la patientèle en Allemagne, comme l'ont montré plusieurs études « Patterns of Care » [693,695,701,705]. Parmi les plus de 300 structures de radiothérapie actuellement actives en Allemagne, il n'en existe aucune qui ne propose pas de radiothérapie pour des affections bénignes.

Cette évolution a été favorisée depuis 1995 par l'autonomisation de la discipline au sein d'une société savante de radiothérapie (DEGRO) et par une politique systématique de formation initiale et continue dans ce champ. Les indications aujourd'hui usuelles pour les affections non malignes ont été consolidées de 1996 à 2000 au sein du groupe de travail via un processus de consensus et par l'élaboration de recommandations communes au sein de la société savante [692,693,701]. Le fait que des indications cliniques clairement définies soient à nouveau considérées comme une modalité thérapeutique pertinente se traduit par le doublement du nombre de patients entre 1999 et 2004 ainsi que par de nouveaux investissements dans les techniques d'orthovoltage. Cette tendance se poursuit encore aujourd'hui et pourrait vraisemblablement se prolonger dans un avenir proche, du fait du vieillissement croissant de la population allemande et de l'augmentation corrélative du nombre de patients relevant d'indications de radiothérapie pour des affections non malignes. La part la plus importante des indications concerne des affections articulaires dégénératives douloureuses [692,701,705].

Le traitement des affections non malignes par des rayonnements ionisants de faibles à moyennes doses, et parfois à doses élevées, constitue une thématique particulièrement intéressante et multiforme. Depuis l'origine de la radiothérapie, de nouvelles indications ont été établies, d'autres ont disparu, tandis que certaines ont perduré sans interruption jusqu'à aujourd'hui [378,465,708].

1.2.2 Objectifs, questions et public cible des recommandations

Les présentes recommandations 2022 constituent une mise à jour détaillée des recommandations publiées pour la première fois en octobre 1999 et actualisées en profondeur en 2018. Elles prennent

en compte le large éventail d'indications de la radiothérapie des affections non malignes, tel qu'il se présentait en 2022 dans l'espace germanophone.

Il s'agit de recommandations élaborées à partir d'énoncés issus de la littérature scientifique formellement évaluées, puis discutées et adoptées selon une procédure formelle de consensus.

Ces recommandations doivent être considérées comme spécifiques à la discipline. Elles s'adressent donc en premier lieu aux médecins spécialistes en radiothérapie (oncologie radiothérapie) et aux médecins en formation vers ce diplôme. Elles ont naturellement vocation à fournir à l'ensemble des spécialités médicales des éléments d'information utiles à la décision thérapeutique.

Après l'attribution des thématiques aux experts en 2009 et 2010, des réunions ouvertes de groupes de travail ont été organisées en 2011 afin de valider les contributions. La version finalisée a été publiée en 2013, puis actualisée en 2018. En 2022, un nouvel appel aux experts a été lancé en vue d'une nouvelle actualisation des contributions. Les contributions mises à jour sont signalées spécifiquement dans la version actuelle.

Les présentes recommandations visent à fournir un cadre de référence pour la prise de décision médicale en pratique clinique. Elles ont pour objectif de contribuer à une prise en charge appropriée de la radiothérapie des affections non malignes, en favorisant des traitements individualisés, de qualité, et fondés sur une utilisation raisonnée des ressources.

1.3 Bases méthodologiques (des recommandations S2e)

Une recherche systématique, une sélection et une évaluation des données scientifiques disponibles (« preuves » ou niveau de preuve) relatives aux questions cliniques pertinentes ont été réalisées selon les étapes suivantes:

1. Recherche systématique de recommandations portant sur le même thème et analyse de la possibilité d'en reprendre ou d'en adapter certaines recommandations
2. Recherche bibliographique propre selon une procédure largement standardisée (PubMed, Medline et Cochrane Library)
3. Présentation des critères de sélection des données probantes, en particulier des critères d'exclusion
4. Synthèse et évaluation des données disponibles
5. Détermination du niveau de preuve et du grade de recommandation

Les recommandations sont structurées en une partie générale et une partie spécifique.

La partie générale comprend des développements et des prises de position concernant les fondements physiques, les mécanismes radiobiologiques et les risques radio-induits de la radiothérapie des affections non malignes.

La partie spécifique présente les différentes indications. Un schéma homogène a été imposé aux auteurs, intégrant la définition, l'épidémiologie, l'étiologie et la pathogenèse, le diagnostic et le diagnostic différentiel, la classification en stades, ainsi que les options thérapeutiques générales propres à chaque affection. Pour chaque pathologie, sont ensuite détaillés les aspects spécifiques de la radiothérapie, incluant l'indication, la justification, la définition des volumes cibles, le schéma de dose, la technique d'irradiation et les aspects de radioprotection.

Les indications abordées dans la partie spécifique couvrent un large spectre d'affections bénignes, fréquentes ou rares, pour lesquelles les patients sont adressés au radiothérapeute en pratique courante en Allemagne. Cette sélection ne prétend pas être exhaustive. Il convient de préciser que le groupe d'experts a décidé par consensus de ne pas inclure, dans un premier temps, les affections bénignes du système nerveux central dans ces recommandations.

Les recommandations ont vocation à être actualisées régulièrement, par exemple tous les trois à cinq ans. Les auteurs souhaitent à cette occasion encourager toute personne intéressée à participer activement à ce processus de mise à jour.

1.4 Schéma de gradation du niveau de preuve

La gradation du niveau de preuve a été réalisée en s'inspirant du schéma de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine pour l'évaluation des traitements [470].

1a	: Revue systématique (avec homogénéité des résultats) d'essais contrôlés randomisés
1b	: Essai contrôlé randomisé unique (avec intervalle de confiance étroit)
1c	: Principe du "tout ou rien"
2a	: Revue systématique (avec homogénéité des résultats) des études de cohorte
2b	: Étude de cohorte unique ou essai contrôlé randomisé de faible qualité méthodologique (par ex. <80% de suivi)
2c	: Études (observationnelles) de résultats cliniques, études écologiques
3a	: Revue systématique (avec homogénéité des résultats) d'études cas-témoins
3b	: Étude cas-témoins unique
4	: Séries de cas (et études de cohorte et études cas-témoins de faible qualité)
5	: Avis d'experts sans évaluation critique explicite ou basé sur la physiopathologie ou les résultats de laboratoire

Tableau 1. Niveaux de preuve (Level of Evidence, LoE) selon le schéma de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine pour l'évaluation des traitements

1.5 Les recommandations et leur gradation

La gradation des recommandations a également été établie en s'inspirant du schéma de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine pour l'évaluation des traitements [470].

Grade A	doit être réalisé	Niveau de preuve Ia et Ib
Grade B	devrait être réalisée	Niveau de preuve II ou III
Degré C	peut être réalisé	Niveau de preuve IV
Degré D	La décision est ouverte	Niveau de preuve V

Tableau 2. Gradation des recommandations selon le schéma de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine pour l'évaluation des traitements

1.6 Enoncés de recommandations

À la fin de chaque contribution spécifique figure une évaluation du niveau de preuve (Level of Evidence, LoE) assortie du grade de recommandation pour la mise en œuvre de la mesure considérée.

La radiothérapie devrait être effectuée lorsque l'indication est présente.

Niveau de preuve 2c, degré de recommandation B

2 Limitations (mise à jour 2022)

Les présentes recommandations formulent des préconisations relatives à la radiothérapie de nombreuses affections bénignes. Elles reposent sur l'analyse du corpus de littérature disponible et s'appuient sur le meilleur niveau de preuve actuellement accessible. Les auteurs sont néanmoins conscients des limitations inhérentes à cet état des connaissances.

Ainsi, le gold standard en recherche sur la douleur demeure l'essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo [359,740]. Or, dans le domaine spécifique de la radiothérapie antalgique, seules quelques études utilisant ce type de méthodologie ont été menées par le passé, le plus souvent avec des effectifs limités et ou une qualité méthodologique restreinte [702]. À ce jour, aucune de ces études n'a pu démontrer un effet spécifique des rayonnements par rapport à une irradiation simulée [256,275,524,554,613,775]. En conséquence, l'argument avancé par certains, selon lequel la radiothérapie antalgique à faible dose, notamment dans les affections arthrosiques, pourrait relever en grande partie d'un effet placebo puissant [54,256], ne peut toujours pas être formellement réfuté.

Cette limitation ne saurait toutefois diminuer la valeur des présentes recommandations. Chaque auteur a traité son domaine thématique avec une grande rigueur et a participé à une discussion scientifique contradictoire. Il en résulte des recommandations sur la radiothérapie des affections bénignes qui représentent probablement, à l'heure actuelle, le plus haut niveau de consensus au sein de la société savante concernée.

Par ailleurs, dans d'autres pays européens, jusqu'ici plus réservés que l'Allemagne dans le choix des indications, la radiothérapie des affections bénignes suscite un intérêt croissant. À titre d'exemple, le Royal College of Radiologists a prévu en 2022 une actualisation de ses recommandations concernant la radiothérapie de diverses affections bénignes. Dans un éditorial publié en 2022, des experts italiens et britanniques ont proposé, dans ce contexte, l'utilisation des niveaux de preuve selon l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine pour l'évaluation des traitements [207].

Ainsi, la maxime formulée il y a plus de 200 ans par Johann Peter Hebel conserve toute son actualité: « Plus on sait, plus on souhaiterait en savoir davantage. »

3 Partie générale

3.1 Fondements physiques

3.1.1 Introduction

Pour le traitement des pathologies inflammatoires et hypertrophiques, ainsi que pour la prise en charge de tumeurs bénignes, on utilise des rayonnements ionisants, pouvant être produits techniquement sous forme de rayons X, de rayons gamma, de faisceaux d'électrons ou de particules.

Procédés utilisés

L'interaction physique du rayonnement avec la matière se produit principalement par l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la création de paires. Les rayonnements ionisants induisent des modifications de la matière biologique, pouvant se traduire par des altérations génétiques, des lésions cellulaires et des modifications des processus métaboliques.

Le traitement radiothérapeutique des affections bénignes repose sur les mêmes équipements, ainsi que sur les mêmes principes et procédures, que ceux utilisés en radio-oncologie [632,702].

Étant donné que les paramètres physiques des équipements d'irradiation ne peuvent pas être évalués selon un niveau de preuve au sens strict de la médecine fondée sur les preuves, un grade de recommandation B est attribué pour le choix approprié du dispositif d'irradiation. Selon la localisation du volume cible et la profondeur de prescription de la dose, les équipements listés dans le tableau 3 doivent être utilisés pour le traitement.

3.1.2 Téléthérapie

La radiothérapie des affections non malignes peut être réalisée à l'aide d'accélérateurs linéaires médicaux d'électrons (et photons obtenus par rayonnement de freinage) dans une gamme d'énergie de 6 à 18 MeV, de sources de cobalt 60 avec des énergies de 1,17 et 1,33 MeV, ainsi que de dispositifs de radiothérapie par rayons X de plus faible énergie.

3.1.2.1 Installations de radiothérapie par rayons X

Les installations de radiothérapie par rayons X encore présentes dans les hôpitaux et cabinets, datant principalement des années 1950 et 1960, sont généralement configurées pour deux options thérapeutiques, à savoir une installation de thérapie de surface jusqu'à 100 kV [158] et une installation de thérapie semi-profonde à partir de 100 kV [157].

La distribution de dose dans l'air des appareils de radiothérapie par rayons X n'est ni symétrique ni uniforme. La déviation la plus importante apparaît dans la direction parallèle à l'axe du tube, et dépend de l'angle de l'anode et de l'effet talon. L'angle de l'anode est choisi de manière à équilibrer ces deux effets. Il est en général de 30° pour les appareils d'orthovoltage et de 45° pour les appareils de thérapie de surface [426]. Pour les appareils couvrant une large gamme de tensions, de 50 à 300 kV, l'angle de l'anode est de 30° [752].

Afin d'homogénéiser le faisceau, on utilise des filtres en aluminium, cuivre ou plomb, ou des combinaisons d'aluminium, de cuivre et d'étain, montées dans des porte-filtres.

En thérapie de surface, la connaissance de la distribution de dose en profondeur est souvent d'importance secondaire, tant qu'aucun organe à risque ne se situe directement sous le volume cible. Dans cette région, on recherche le plus souvent une distribution de dose très homogène, déterminée par la mesure du profil transversal du faisceau.

La connaissance précise de la pénombre géométrique est indispensable lorsque des organes à risque, tels que l'œil, se trouvent à proximité immédiate du champ d'irradiation.

Lorsque des tissus plus profonds doivent être irradiés à l'aide d'un appareil d'orthovoltage, une analyse du profil transversal associée à des données précises sur la courbe de dose en profondeur est indispensable.

Pour une délimitation plus précise des champs d'irradiation, on utilise des applicateurs de 25 à 50 cm de longueur, appliqués directement sur la peau. Les dimensions usuelles des champs sont 4 × 6, 6 × 9, 8 × 10, 10 × 15 ou 15 × 20 cm². Il existe également des cônes applicateurs ouverts à partir de 1 cm de diamètre.

Les installations modernes de radiothérapie par rayons X, équipées de systèmes actuels de commande et de sécurité, répondent à l'ensemble des exigences contemporaines en matière de maniabilité et de polyvalence. Elles sont adaptées aussi bien à la thérapie de surface qu'à la thérapie par rayons X de moyenne énergie (orthovoltage).

La qualité du rayonnement d'une installation de radiothérapie par rayons X est caractérisée par:

- a) la tension du tube
- b) la filtration totale
- c) la première et la deuxième couche de demi-atténuation (HVL ou CDA)

La couche de demi-atténuation (HVL) est l'épaisseur d'un matériau de référence, aluminium ou cuivre, qui réduit de moitié le débit de Kerma dans l'air (air Kerma) dans un faisceau étroit. La deuxième HVL le réduit au quart. Elle est exprimée en mm Al jusqu'à 120 kV, ou en mm Cu. Les deux HVL, notées s1 et s2, sont mesurées dans un faisceau étroit, en aval de la filtration totale. Ces mesures sont exigeantes et nécessitent de l'aluminium et du cuivre de très haute pureté, dont l'acquisition est coûteuse. Le rapport AAPM TG-61 [490] précise que la valeur de la première et de la deuxième HVL peut être valable sur une plage de tensions plus large. Il souligne aussi qu'un même palier de tension peut conduire à des HVL différentes selon les appareils de radiothérapie par rayons X. Il est proposé d'indiquer, en plus des HVL, le palier de tension ainsi que le rapport des valeurs de dose à l'eau mesurées à 2 cm et 5 cm de profondeur dans l'eau. Le rapport DGMP n° 15 propose, comme alternative, de caractériser la qualité de faisceau (QR) par des mesures dans l'eau aux profondeurs de 5 cm (M5) et 10 cm (M10), ou dans un fantôme solide équivalent eau, avec une distance foyer-détecteur constante de 50 cm et un champ d'une surface de 125 cm².

$$QR = M10 / M5$$

À partir de ce rapport, pour des tensions supérieures à 100 kV, la HVL s1 correspondante, en mm Cu peut être déterminée [157].

La dosimétrie doit être réalisée à l'aide d'une chambre d'ionisation étalonnée en dose absorbée dans l'eau, ou d'une chambre d'ionisation étalonnée en kerma dans l'air en champ libre, conformément à la norme DIN 6809-4 [163]. La chambre de Farmer est considérée comme la chambre de référence pour la détermination des HVL et la mesure de la dose absolue [490].

Les effets de diffusion sont d'une grande importance pour les faisceaux en kV. Le facteur de rétrodiffusion joue un rôle non négligeable et doit également être pris en compte lors de la planification. Le facteur de rétrodiffusion est défini comme le rapport de l'air kerma à la surface d'un fantôme d'eau à l'air kerma mesurée en champ libre à la même position [631].

Le facteur de rétrodiffusion varie de manière complexe en fonction du spectre énergétique des rayons X, de la taille de champ, de la distance source-surface et des matériaux de fantômes utilisés [327]. L'incertitude des facteurs de rétrodiffusion déterminés expérimentalement provient de la modification du spectre énergétique des faisceaux kV lors du passage de l'air au fantôme, de la réponse énergétique du détecteur, ainsi que de perturbations du flux photonique. Des données théoriques indiquent cependant que le coefficient de transfert d'énergie μ_{tr} ne varie que d'environ 10 % [426]. Le maximum du facteur de rétrodiffusion est observé pour des faisceaux présentant une HVL d'environ 1,0 mm Cu, ce qui correspond généralement à des faisceaux orthovoltage de l'ordre de 150 kV. Des simulations de Monte Carlo pour des faisceaux de 120 à 200 kV ont montré des écarts inférieurs à 3 % par rapport aux données publiées dans le rapport AAPM TG-61 [539]. Il est recommandé d'utiliser ces données de facteur de rétrodiffusion pour la planification [327].

En cas de mesures réalisées par le physicien médical ou l'expert en physique médicale (MPE), il convient de veiller au choix du matériau du fantôme. Le PMMA et le RW3, utilisés comme matériaux de rétrodiffusion, peuvent entraîner des écarts de mesure du facteur de rétrodiffusion allant jusqu'à 7 % à 50 kV. Pour des énergies plus élevées, les erreurs diminuent.

Planification de l'irradiation

Quand le MPE ne peut pas recourir à un système de planification de traitement (TPS) pour établir un plan d'irradiation physique, il a besoin de tables permettant un calcul manuel des unités moniteur (UM) ou du temps d'irradiation.

La dose délivrée au patient, pour une énergie de rayons X donnée, dépend de plusieurs facteurs [426]:

- a) la dose à la profondeur du point de référence
- b) le cône applicateur
- c) la taille effective du champ après mise en place des protections
- d) la taille de l'"air gap", correspondant à l'espace entre le bord inférieur du cône et la surface du patient

Des tables ou graphiques sont nécessaires pour les grandeurs suivantes:

- a) tables de dose
- b) tables de dose en profondeur
- c) facteurs de rétrodiffusion (RSF)
- d) correction de l'effet de rétrodiffusion

La dose pour les affections non malignes doit être prescrite au point de référence défini par l'ICRU 50 et 62 [348,350]. Une inhomogénéité maximale de dose de -5 à +7% est souhaitable en principe, mais elle est souvent impossible à atteindre avec des installations de radiothérapie par rayons X de faible énergie en raison de gradients de dose importants. En règle générale, la normalisation se fait à la surface. La qualité du faisceau doit être choisie de façon à ce que le volume cible soit encore englobé par l'isodose 90% [327]. Cette condition peut être remplie en radiothérapie de surface pour des volumes cibles jusqu'à une profondeur d'environ 5 mm. Elle peut être remplie en radiothérapie orthovoltage jusqu'à 400 kV seulement jusqu'à des profondeurs d'environ 5 cm. Les foyers pathologiques situés à plus de 5 cm sous la peau ne devraient donc pas être traités par radiothérapie de basse et moyenne énergie.

Il convient de documenter la dose prescrite, la dose maximale, la dose au point de référence et la dose minimale dans le volume cible. En technique de champs opposés, la contribution des deux champs le long de l'axe central doit être prise en compte conformément aux courbes de dose en profondeur. Les contributions doivent être additionnées lors de la détermination de la dose maximale cutanée.

L'utilisation de protections ou de collimation, par exemple des écrans de plomb, peut s'avérer nécessaire selon la taille du volume cible. Pour les protections en plomb, il ne faut pas se baser sur les équivalences plomb considérées suffisantes en radioprotection radiodiagnostique [164]. Il faut plutôt appliquer les principes utilisés en radiothérapie MV, qui prévoient des protections d'environ cinq couches de demi-atténuation (HVL) [338]. Les protections en plomb destinées à limiter le faisceau utile devraient avoir une épaisseur de 0,15 mm jusqu'à 50 kV, de 0,8 mm de 50 à 100 kV, de 2,0 mm entre 120 et 200 kV, et d'au moins 4,0 mm au-delà jusqu'à 300 kV [791]. Si des formes de champ très irrégulières sont obtenues avec des écrans de plomb, il faut introduire un facteur correctif. Il est déterminé par le rapport entre le RSF du champ irrégulier et le RSF du champ ouvert.

En raison de son numéro atomique élevé (Z égal 82), le plomb est bien adapté pour protéger les tissus sains. En revanche, les protections en plomb réduisent la rétrodiffusion et donc la dose à la surface. Cette réduction dépend de la taille du champ, de l'épaisseur du plomb, de l'énergie du faisceau, ainsi que de la position relative des écrans de protection par rapport au volume irradié. La réduction maximale de la dose de surface est observée pour des tensions d'environ 100 kV [327]. Des structures profondes à forte densité, comme l'os, et des cavités aériennes peuvent également diminuer la dose à la surface. Il est donc recommandé d'estimer la réduction de dose en tenant compte de ces facteurs.

Lorsque du plomb est placé derrière le volume cible, par exemple lors d'une irradiation de la lèvre ou du pavillon de l'oreille, des perturbations importantes de la distribution de dose apparaissent aux interfaces tissu mou et matériau à numéro atomique élevé. Des variations du RSF jusqu'à 15% peuvent survenir. Dans ce cas, il est conseillé de recouvrir la surface du plomb par un matériau de numéro atomique plus faible.

Lors de la découpe de champs dans des écrans (collimateurs, masques) de plomb, le faisceau peut être contaminé par des électrons de faible énergie. Cela peut conduire à un doublement de la dose à la

surface à 150 kV et à un triplement à 300 kV. Pour limiter cet effet, il suffit d'entourer les collimateurs de plomb, voire le cône applicateur, d'un film plastique mince.

L'établissement des courbes de dose en profondeur et des tables de dose relève de la responsabilité du MPE. Les documents fournis par le fabricant concernant la distribution de dose doivent être vérifiés avant utilisation. Pour déterminer le RSF et la correction de l'effet de rétrodiffusion, le MPE devra souvent s'appuyer sur des tables indiquant ces valeurs pour la qualité de faisceau concernée, exprimée en HVL aluminium et cuivre.

Pour établir un plan d'irradiation en pratique, le MPE a besoin de la qualité de faisceau en HVL aluminium et cuivre. Cela permet de trouver dans les tables du BJR 25 [112] les valeurs relatives de dose en profondeur. Il est préférable d'utiliser des valeurs mesurées localement. Les RSF sont déjà inclus si l'épaisseur du segment corporel traversé dépasse 10 cm. Au-delà, la contribution de la rétrodiffusion est saturée. Les recommandations de mesure pour l'étalonnage d'un appareil exigent donc aussi une épaisseur minimale de 10 cm de matériau rétrodiffusant. Pour des épaisseurs plus faibles, la rétrodiffusion n'est pas saturée et la dose à la surface est plus faible. Cet effet augmente jusqu'à environ 150 kV puis diminue à des tensions plus élevées. Pour des épaisseurs de quelques centimètres, il peut conduire à des sous-dosages jusqu'à 30 pour cent [825]. Dans ces cas, une correction de dose doit être appliquée par le MPE à l'aide de tables [72,157,721]. Une alternative, par exemple pour l'irradiation de la main, est de positionner la main sur un matériau rétrodiffusant additionnel [327]. La dosimétrie doit alors être réalisée dans cette configuration.

En plus de la rétrodiffusion, une diffusion latérale apparaît aussi. Pour des tailles de champ à partir d'environ $6 \times 6 \text{ cm}^2$, les limites du cône ne coïncident pas avec les limites du champ selon l'ICRU 50 [348]. L'isodose 50% est décalée d'environ 2 à 3 mm vers l'extérieur. Cet effet est observé pour toutes les qualités de faisceau de 50 à 300 kV et doit être pris en compte dans la marge de sécurité. Il est particulièrement critique en cas d'irradiation au voisinage immédiat de l'œil. Il faut aussi considérer que les protections au plomb sur des structures critiques comme le cristallin réduisent fortement le rayonnement primaire. La dose peut néanmoins augmenter de 25 pour cent du fait des effets de diffusion.

Alors que les tissus musculaires et adipeux modifient la distribution de dose en profondeur de moins de 5% par rapport à l'eau, le transfert d'énergie par effet photoélectrique peut entraîner des surdosages au niveau des os jusqu'à 700% pour des énergies de photons allant jusqu'à environ 200 keV [157]. Si l'on doit utiliser des coefficients d'interaction pour photons monoénergétiques afin de corriger la dose et la distribution en profondeur dans l'os, il est nécessaire de connaître l'énergie effective du faisceau. Elle est définie comme l'énergie d'un faisceau photonique monoénergétique ayant la même première HVL en cuivre que le faisceau polychromatique considéré. Elle est obtenue en calculant le coefficient moyen d'atténuation massique du cuivre selon:

$$\mu/\rho = \ln 2 / (\rho \times s1)$$

Les valeurs sont interpolées à partir des coefficients d'atténuation massique pour photons monoénergétiques [631]. Le coefficient d'atténuation linéaire est disponible dans des tables de référence pour différents tissus en fonction de l'énergie [157]. La loi d'atténuation permet ensuite de corriger par calcul la dose en profondeur dans l'os, ou d'estimer le surdosage à partir de représentations graphiques de l'absorption massique d'énergie en fonction de l'énergie photonique.

Une autre méthode pour obtenir la dose de surface dans un tissu donné à partir de la dose de surface dans l'eau consiste à appliquer le facteur de correction:

$$C_w^{med} = \frac{B_{med}}{B_w} \left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{med,w} \right]_{air}$$

où $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{med,w}$ est le rapport des coefficients d'absorption massique d'énergie du milieu et de l'eau, moyennés sur le spectre primaire dans l'air. B_{med} et B_w sont les RSF du milieu et de l'eau respectivement [490]. Le rapport AAPM TG-61 fournit des facteurs de correction pour différents types de tissus.

Contrôle qualité

Les images de contrôle du champ d'irradiation sur accélérateur linéaire font partie de la pratique standard depuis des décennies en radiothérapie MV. Depuis une vingtaine d'années, ils sont réalisés principalement via des systèmes d'imagerie portale électronique. Pour l'irradiation d'affections bénignes telles que la maladie de Dupuytren, l'épicondylopathie humérale, la fasciite plantaire et la périarthropathie scapulo-humérale, des essais de contrôle de champ ont été effectués sur des appareils de radiothérapie par rayons X de 20 à 200 kV, à l'aide de fantômes anthropomorphes et de plaques à mémoire, pour différents paliers de tension. Il a été montré que la tension devait être légèrement réduite par rapport à la tension thérapeutique afin d'obtenir des clichés exploitables pour le contrôle de position et la documentation. Pour la main, une réduction de 40 kV à 20 kV est recommandée. Pour le pied, le coude et le genou, une réduction de 75 kV à 50 kV est recommandée [73].

3.1.2.2 Appareils d'irradiation gamma

Des appareils d'irradiation gamma utilisant le cobalt 60 (^{60}Co) sont encore parfois en service. L'énergie du rayonnement gamma émis lors de la désintégration radioactive du ^{60}Co est de 1,17 MeV et 1,33 MeV. La prise en charge et le déroulement du traitement sont analogues à ceux réalisés avec un accélérateur linéaire.

3.1.2.3 Accélérateurs linéaires

Dans les accélérateurs linéaires, des électrons émis par une cathode sont accélérés dans des champs électromagnétiques. Les électrons accélérés peuvent être utilisés directement. Les photons produits lors de l'impact des électrons sur une cible, par rayonnement de freinage, peuvent également être utilisés.

Photons dans la gamme d'énergie de 6 à 18 MeV (énergie maximal)

Électrons dans la gamme d'énergie de 6 à 21 MeV

Le traitement des affections bénignes [632,702] est réalisé selon les mêmes principes de planification et de mise en œuvre que ceux appliqués en radio-oncologie pour les affections malignes [155,165,166,167,348,349,351,632,702,742]. Le déroulement est décrit ci-dessous.

Définition du volume cible

Après l'anamnèse et la décision d'indication, le médecin spécialiste en radiothérapie définit le volume cible clinique ou CTV (clinical target volume). Afin de tenir compte des incertitudes de positionnement, des mouvements, et des incertitudes liées à la détermination du volume à traiter, un volume cible prévisionnel ou PTV (planning target volume) est défini. Il sert de base à la planification [155,165,166,167].

Planification de l'irradiation

En tenant compte du PTV, de sa localisation, de la proximité d'organes à risque radiosensibles et des possibilités techniques disponibles, un plan de traitement est élaboré par un MPE et un médecin spécialiste en radiothérapie. Afin de limiter les effets indésirables dans les tissus adjacents [168], il est nécessaire d'irradier le volume cible [155,166,167,168] de manière aussi homogène que possible à la dose prescrite au point de référence, avec une dose aussi faible que possible dans les organes à risque et les tissus sains environnants [156].

Cet objectif est atteint grâce au choix du type de rayonnement et de l'énergie appropriés, voir tableau 3, ainsi que via une technique d'irradiation adaptée. Selon la pathologie et la localisation du volume cible, la planification peut s'appuyer sur des calculs sous forme de tables ou sur des systèmes de planification informatisés [155,347]. Dans de nombreux cas, des techniques à faisceau fixe et des techniques de champs opposés sont suffisantes [156].

Il convient néanmoins d'utiliser les possibilités géométriques offertes par l'emploi d'un accélérateur linéaire, comme la conformation aisée des champs à l'aide d'un collimateur multilame ou de blocs, en particulier lorsque le volume cible est au contact d'organes critiques.

Si nécessaire, d'autres moyens d'optimisation dosimétrique doivent être utilisés, par exemple la réalisation de bolus individualisés.

Lorsqu'une irradiation par électrons est utilisée pour des cibles superficielles [351,702], la délimitation du champ nécessite la fabrication de collimateurs spécifiques pour électrons, qui doivent faire l'objet d'une caractérisation dosimétrique avant utilisation chez le patient.

Irradiation

La reproductibilité de l'installation du patient au poste de traitement est assurée au moyen de marquages cutanés. Pour définir l'isocentre du plan et, si nécessaire, les points d'entrée des champs, les options suivantes sont disponibles:

- Mise en place au poste de traitement (placement clinique)

Dans les situations simples, le patient peut être installé directement sur l'appareil selon des repères anatomiques, après définition préalable du point de référence [155], du diamètre du patient au niveau du point d'installation (lors de l'utilisation de champs opposés) et des tailles de champ à utiliser. Des images de contrôle destinées à vérifier la précision de l'installation sont nécessaires, voir la section 1.4.4 contrôle qualité.

- Simulation virtuelle

Réalisation d'un scanner de planification pour la planification informatisée et définition simultanée de l'isocentre à l'aide d'un système de lasers mobiles, avec marquage cutané.

- Simulation

Utilisation d'un simulateur radiologique avec possibilité de fluoroscopie, présentant la même géométrie et les mêmes possibilités techniques de mise en place des champs que l'appareil de traitement. La technique retenue est mise en œuvre au simulateur sous contrôle radiologique. Les projections des lasers fixes de la salle et des points d'entrée des champs sont reportés sur la peau.

Le patient peut ensuite être installé sur l'appareil de traitement selon les marquages et traité.

Contrôle qualité

Pour vérifier la mise en œuvre du plan et de la technique d'irradiation [165], il est nécessaire de contrôler la localisation des points d'entrée et la forme des différents champs, incluant la taille de champ et une éventuelle conformation. Cela peut être réalisé par différentes méthodes d'imagerie de vérification:

- Images sur film conventionnel

Enregistrement des champs sur film pendant la séance de traitement.

- Systèmes d'imagerie portale

En alternative au film, des dispositifs électroniques, tels que des systèmes d'imagerie portale, peuvent être utilisés. Ils exploitent le rayonnement émis par l'accélérateur pendant la séance pour acquérir l'image.

3.1.3 Brachythérapie

Objectif

En raison de la loi de l'inverse du carré de la distance, la dose délivrée décroît très rapidement à proximité immédiate de la source. Ce principe est exploité de manière ciblée en curiethérapie, afin d'administrer une dose élevée au niveau du volume cible tout en assurant une bonne protection des tissus sains adjacents [167].

Une modalité particulière d'irradiation des affections non malignes est la curiethérapie endovasculaire, dans laquelle des solutions radioactives sont introduites dans un cathéter à ballonnet, par exemple dans un but de prévention de la resténose. Cette technique, limitée aux irradiations vasculaires, n'est pas abordée dans ces recommandations.

Thérapie de contact

En thérapie de contact, les sources radioactives sont appliquées directement au contact du volume cible. L'utilisation de plaques dermatologiques au strontium pour l'irradiation cutanée n'est plus pratiquée par les radiothérapeutes [354].

Pour les applications ophtalmologiques, on utilise des applicateurs hémisphériques de 5,2 à 12 mm de diamètre. Pour la planification du traitement, il est nécessaire de connaître à la fois la dose maximale en surface et la première HVL dans le tissu. La profondeur des lésions superficielles à traiter ne doit pas dépasser 10 mm.

Radionucléides

Le strontium 90 est utilisé comme émetteur bêta. Il se désintègre en émettant des électrons bêta de faible énergie (0,546 MeV) et possède une demi-vie longue de 28,7 ans. Le nucléide fils, l'yttrium 90, émet des électrons bêta de plus haute énergie (2,27 MeV). Sa demi-vie courte de 64 heures n'a pas d'impact pratique, car un équilibre de désintégration s'établit entre le strontium 90 et l'yttrium 90. La HVL dans l'eau est de 1,5 mm [250]. Le produit final de désintégration est le zirconium 90.

Un autre applicateur couramment utilisé en ophtalmologie est le ruthénium 106, qui se désintègre en rhodium 106. Il présente l'avantage d'une énergie bêta plus élevée (3,4 MeV) et d'une HVL plus importante, d'environ 3 mm, par rapport au couple strontium 90 yttrium 90 [250]. Sa demi-vie est de 369 jours, donc plus courte que celle du strontium 90 [157].

Comme émetteur gamma, le palladium 103 est utilisé dans certaines applications ophtalmologiques. Il émet des photons gamma d'énergies comprises entre 0,08 et 0,48 MeV. Sa HVL est de 16 mm et sa demi-vie de 17 jours.

Planification de l'irradiation

Pour la planification, il est nécessaire de connaître la dose maximale en surface ainsi que la première HVL dans le tissu. Les tables de temps d'irradiation doivent être ajustées pour tenir compte de la décroissance radioactive. Cet ajustement doit être effectué annuellement pour les applicateurs au strontium 90, hebdomadairement pour le ruthénium 106, et quotidiennement pour le palladium 103.

Radioprotection

Lors de la manipulation des émetteurs bêta, il convient de noter que, bien que la profondeur de pénétration dans les tissus ne soit que de quelques millimètres, la portée des électrons de haute énergie dans l'air, par exemple pour le strontium 90, peut atteindre environ 10 mètres. Les faces actives des applicateurs ne doivent donc jamais être orientées vers une personne.

3.1.4 Documentation

L'ensemble des paramètres des traitements radiothérapeutiques, incluant le plan de traitement, le schéma d'irradiation, la dose, la période de traitement et les images de vérification, doit être consigné dans le dossier d'irradiation [166]. Conformément aux exigences réglementaires [742], ce dossier doit être conservé pendant 30 ans.

Recommandations

Appareillage	Énergie	Profondeur de dosage	Degré de recommandation
Installation de radiothérapie par rayons X - Thérapie de surface	10 - 50 keV	0,1 - 0,15 mm	B
Installation de radiothérapie par rayons X – Energie „moyenne“	50 - 100 keV	< 2 cm	B
Installation de radiothérapie par rayons X - Orthovoltage	100 - 400 keV	< 5 cm	B
Appareil au cobalt 60	1,17 ou 1,33 MeV	< 10 cm	B
Accélérateur linéaire: - Photons - Électrons	6 MeV - 18 MeV 6 MeV - 21 MeV	Toutes les profondeurs (le cas échéant, utilisation de bolus)	B
Brachythérapie, Curiethérapie (émetteur Sr ⁹⁰)	Rayonnement β- 2,2 MeV Thérapie de contact	< 10 mm	B

Tableau 3 . Dispositifs recommandés en fonction de la profondeur de prescription du volume cible à traiter

3.2 Mécanismes radiobiologiques de l'effet anti-inflammatoire des faibles doses d'irradiation

L'inflammation constitue un processus effecteur immunologique fondamental en réponse à des agressions de toute nature, qu'elles soient infectieuses, chimiques ou physiques. La réaction inflammatoire est un processus finement régulé à plusieurs niveaux, caractérisé, dans les formes chroniques, par des interactions complexes et parfois pathologiques entre de nombreuses cellules immunitaires et des médiateurs solubles. Il est donc admis que l'efficacité anti-inflammatoire et antalgique des faibles doses de rayonnements ionisants, démontrée empiriquement en clinique, repose sur la modulation simultanée de plusieurs composantes et mécanismes clés de l'inflammation. Cette hypothèse a été confirmée par des travaux expérimentaux.

Un événement initial majeur de la cascade inflammatoire est l'adhésion des leucocytes mononucléés et polynucléaires, notamment les monocytes et les granulocytes, issus du sang périphérique, aux cellules endothéliales activées, suivie de leur migration vers le tissu inflammatoire. Un des mécanismes d'action de la radiothérapie à faible dose, comprise entre 0,3 et 1,0 Gy, est une diminution significative de ce processus d'adhésion, indépendamment du compartiment irradié, qu'il s'agisse des leucocytes ou des cellules endothéliales [322,407]. Cette diminution de l'adhésion cellulaire est corrélée à une augmentation de l'expression et de l'activité du Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1) dans les cellules endothéliales, cytokine pléiotrope connue pour ses effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, notamment via la régulation des interactions leucocyte-endothélium. Ce facteur joue également un rôle clé dans l'inhibition de l'adhésion induite par l'irradiation observée dans les modèles animaux [20,648].

Des études récentes montrent en outre que la diminution de l'adhésion est associée à une production discontinuée de métabolites réactifs de l'oxygène, les ROS. Ce phénomène repose sur une réduction, induite par l'irradiation, de l'activité du facteur de transcription Nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2, ainsi que d'enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase [182,455]. Il a récemment été souligné que l'étude de ces mécanismes dans des conditions expérimentales se rapprochant au maximum de la physiologie in vivo est indispensable [182].

L'irradiation peut également induire la mort cellulaire par des mécanismes de stress. L'apoptose est un programme physiologique de mort cellulaire, déclenché par de nombreux stimuli, dont les rayonnements ionisants [299]. Elle joue un rôle central dans l'homéostasie du développement et de l'organisme, ainsi que dans la régulation de la réponse immunitaire et de la réponse à l'irradiation. Après irradiation des granulocytes et des monocytes, une induction discontinuée de l'apoptose a été observée, avec un maximum relatif (point d'inflexion) pour des doses comprises entre 0,5 et 1,0 Gy [234,406]. Cette perte cellulaire contribue à une diminution du recrutement des cellules inflammatoires. Ce phénomène est renforcé par une réduction de l'expression membranaire de molécules d'adhésion telles que l'E-sélectine sur les cellules endothéliales [322,648] ou par un clivage protéolytique de la L-sélectine sur les monocytes apoptotiques [406]. Par ailleurs, une modulation de l'enzyme clé de survie cellulaire AKT-kinase [234] ainsi qu'une diminution de la libération de la cytokine chimiotactique CCL20 par les granulocytes irradiés dans la gamme de doses de 0,3 à 0,7 Gy ont été mises en évidence [646]. Les cellules apoptotiques sont ensuite éliminées selon un processus immunologiquement neutre ou anti-inflammatoire. Les phagocytes impliqués dans cette clairance sécrètent des cytokines à effet anti-inflammatoire [789].

La phase effectrice ultérieure de l'inflammation est caractérisée par l'accumulation de monocytes et leur différenciation en cellules dendritiques et macrophages inflammatoires [774]. Les macrophages soutiennent le processus inflammatoire local par de multiples fonctions, incluant la phagocytose, l'activité cytotoxique, la présentation antigénique et la sécrétion de cytokines, de ROS et de monoxyde d'azote [230]. Le monoxyde d'azote régule la perméabilité vasculaire, favorise la formation d'œdèmes et participe à la genèse de la douleur inflammatoire [333]. Après irradiation de macrophages activés, on observe une diminution de l'expression protéique de la NO-synthase inductible, iNOS, ainsi que de la production de monoxyde d'azote [325] et de la libération de ROS [677]. Ces mécanismes contribuent de façon plausible à l'effet antalgique observé cliniquement après radiothérapie à faible dose. De manière intéressante, une inhibition histologique de la progression de la maladie dans un modèle animal d'arthrite est également associée à une modulation de l'activité d'iNOS [321].

D'autres études ont mis en évidence, dans des macrophages stimulés, une diminution de l'activité migratoire ainsi qu'une réduction de la sécrétion de l'interleukine-1 (IL-1), parallèlement à une augmentation de l'expression du facteur anti-inflammatoire TGF- β 1 [480,829]. Des données préliminaires suggèrent par ailleurs que, après irradiation, les macrophages tendent à conserver un phénotype relativement stable, qu'il soit pro-inflammatoire de type M1 ou anti-inflammatoire de type M2. Toutefois, au niveau articulaire, l'interaction avec les fibroblastes synoviaux peut conduire à une modulation secondaire de ce phénotype macrophagique [150].

Un trait radiobiologique commun des effets anti-inflammatoires des faibles doses est leur relation dose-effet non monotone, avec une efficacité maximale observée dans la gamme de doses comprise entre 0,3 et 0,7 Gy [222,643]. Ce comportement se retrouve dans l'activité biphasique de facteurs de transcription impliqués dans l'inflammation et la réponse antioxydante, tels que NF- κ B et Nrf2 [455,480,645], dans l'expression non linéaire du marqueur de cassures double brin de l'ADN γ H2AX [456], ainsi que dans l'expression discontinue du régulateur de l'apoptose XIAP dans les cellules endothéliales [642]. Le XIAP module non seulement l'apoptose, mais également l'activité de NF- κ B, et est associé à une diminution de l'adhésion cellulaire et à une augmentation de la libération de TGF- β 1. Les mécanismes moléculaires précis à l'origine de ces relations non linéaires restent largement inconnus. Ils semblent toutefois résulter de l'interaction de plusieurs effets présentant des seuils et des cinétiques distincts, agissant de manière décalée dans le temps [643].

Parallèlement à l'amélioration des connaissances mécanistiques, l'efficacité anti-inflammatoire clinique des faibles doses d'irradiation a été objectivée dans de nombreux modèles animaux expérimentaux [644]. Dans des modèles d'arthrite induite chez le lapin, le rat et la souris, il a été montré que cinq fractions hebdomadaires de 1,0 Gy ou de 0,5 Gy inhibent la prolifération des cellules synoviales et la production de liquide synovial, tout en limitant la destruction cartilagineuse et osseuse [102,208,763]. De plus, une dose unique de 0,5 Gy entraîne une diminution de l'inflammation et de l'érosions osseuse [149]. Ces effets sont attribués à une modulation locale et systémique du système immunitaire, comme le suggèrent des données issues de modèles animaux [806] et l'analyse de cohortes de patients [170].

La réduction des érosions osseuses est liée, d'une part, à une diminution du nombre et de l'activité des ostéoclastes [181,149] et, d'autre part, à une augmentation de l'activité ostéoblastique et de la minéralisation de la matrice osseuse [149].

Afin de déterminer la dose minimale efficace et le moment optimal du traitement, différents schémas de fractionnement ont été évalués. Le meilleur effet thérapeutique a été observé avec des fractionnements quotidiens de 5 fractions de 0,5 Gy, associés à un début précoce du traitement [471].

Des analyses récentes menées chez des souris transgéniques exprimant le TNF- α , modèle de polyarthrite d'origine génétique, ainsi que dans un modèle d'arthrose induite par des anticorps, ont montré qu'une irradiation fractionnée de $5 \times 0,5$ Gy permettait de prévenir, sur les plans clinique et histologique, la progression de la maladie, tout en réduisant la tuméfaction et la sévérité des lésions [221,806]. Comme dans d'autres modèles expérimentaux, l'efficacité maximale est observée lorsque l'irradiation est réalisée au cours de la phase inflammatoire aiguë ou à un stade précoce de la maladie.

En résumé, les données expérimentales actuelles et les premières études cliniques mécanistiques confirment l'efficacité anti-inflammatoire et l'effet immunomodulateur des faibles doses de rayonnements ionisants [488]. Ces effets permettent d'atténuer des processus inflammatoires déjà établies et semblent également exercer une influence favorable sur le métabolisme osseux. Les travaux portant sur les effets ostéo-immunologiques de la radiothérapie à faible dose ont apporté des connaissances importantes et constituent un domaine de recherche actif et en développement [223]. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension des cibles cellulaires et des mécanismes moléculaires, de nombreuses questions demeurent ouvertes concernant les pathologies inflammatoires chroniques, dégénératives et hyperprolifératives, qui reposent sur des réseaux physiopathologiques complexes [641]. Des recherches translationnelles et cliniques approfondies, ainsi que le développement de nouveaux modèles fondamentaux, restent nécessaires pour en préciser les mécanismes sous-jacents.

3.3 Risque de malignité après radiothérapie à faible dose pour des pathologies bénignes (mise à jour 2022)

3.3.1 Remarques préliminaires

Toute utilisation médicale des rayonnements ionisants comporte par principe un risque d'effets stochastiques indésirables. Ceux-ci reposent sur des transformations ou des mutations cellulaires susceptibles d'induire des néoplasies ou, plus rarement, des affections héréditaires. Ces dernières ne seront toutefois pas abordées ici. De manière générale, il est admis que la radiothérapie à faible dose utilisée dans le traitement des tendinopathies ou de l'arthrose est associée à un sur-risque individuel de cancer extrêmement faible. Cette estimation repose sur plusieurs facteurs, notamment l'âge généralement avancé des patients, la localisation le plus souvent périphérique des volumes cibles, en dehors du tronc, ainsi que les faibles doses totales délivrées.

Toutefois, une évaluation limitée au seul risque individuel est insuffisante. Selon les données issues du rapport de recherche en radioprotection de la Société allemande de radio-oncologie (DEGRO) [636], plus de 250 000 cycles de traitement d'affections bénignes, incluant les tumeurs bénignes, ont été réalisés en Allemagne en 2016. Ainsi, même des risques individuels très faibles peuvent acquérir une pertinence en santé publique lorsqu'ils sont considérés à l'échelle populationnelle.

Un élément central de l'évaluation des effets des rayonnements ionisants est la notion de détriment, qui doit impérativement être définie. Dans la terminologie de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR), le détriment radiologique correspond à un concept multidimensionnel intégrant plusieurs composantes stochastiques: la probabilité de cancer mortel, de cancer non mortel, d'effets héréditaires sévères, ainsi que la perte d'espérance de vie [345]. Un faible détriment radiologique ne signifie donc pas nécessairement un faible risque absolu de cancer radio-induit. À titre d'exemple, les cancers cutanés occupent la dernière place en termes de détriment radiologique selon la CIPR, tout en représentant les malignités radio-induites les plus fréquentes [345], en raison de leur faible morbidité et mortalité. Pour cette raison, les concepts issus de la radioprotection, conçus principalement pour la protection de la population générale, ne sont que partiellement adaptés à l'estimation du risque individuel [160].

L'âge au moment de l'exposition constitue un déterminant majeur du risque de cancer radio-induit [279]. Les données issues de la Life Span Study des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki montrent une diminution nette de l'incidence des cancers radio-induits avec l'âge au moment de l'exposition [448]. Il convient toutefois de souligner que les sujets exposés après l'âge de 50 ans, notamment pour des doses supérieures à 0,5 Gy, sont sous-représentés dans ces cohortes [264]. De même, la majorité des études épidémiologiques portant sur la radiothérapie d'affections bénignes concernent des patients exposés durant l'enfance, l'adolescence ou le début de l'âge adulte [506]. L'hypothèse d'une diminution systématique du risque radio-induit lors d'expositions à un âge plus avancé est aujourd'hui discutée par plusieurs auteurs [722].

3.3.2 Méthodologie

L'analyse porte exclusivement sur la probabilité absolue de survenue de cancers après une irradiation antalgique ou anti-inflammatoire typique à faible dose, dans un intervalle de dose allant jusqu'à 6,0 Gy. Les concepts issus de la terminologie de la radioprotection, tels que le détriment radiologique ou la dose efficace, ne sont volontairement pas utilisés (voir supra).

Les données quantitatives sont extraites de la colonne Nominal Risk Coefficient du tableau A.4.1 (Summary of sex-averaged nominal risks and detriment) de la publication 103 de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) [345]. Seules les valeurs correspondant à une population âgée de 18 ans ou plus au moment de l'exposition sont retenues. Compte tenu de la sensibilité intrinsèque du sujet, les estimations obtenues sont confrontées aux résultats publiés par Trott et al. (2006), fondés sur une méthodologie comparable [762]. D'autres données issues de la littérature sont également prises en compte.

Enfin, une analyse reposant sur l'expérience personnelle issue d'une cohorte institutionnelle est présentée. Celle-ci comprend, à la date de janvier 2022, 4 294 patients traités jusqu'en janvier 2010 inclus. La quasi-totalité des patients a reçu un schéma de 6 fractions de 1 Gy en orthovoltage. L'âge moyen au moment du traitement était de 65 ans. Une minorité des patients, représentant environ 15 %, avait moins de 50 ans. Les femmes étaient majoritaires, avec une proportion de 63 %. Après l'irradiation, l'espérance de vie médiane estimée selon la méthode de Kaplan-Meier était de 16 ans.

Pour l'évaluation du risque, il apparaît pertinent de distinguer trois groupes de patients, ou plus précisément trois localisations anatomiques irradiées:

- irradiations de régions périphériques éloignées du tronc, ne contenant pas de moelle osseuse rouge hématopoïétique, telles que le coude, la main et les doigts, le genou ou le pied
- irradiations de régions périphériques éloignées du tronc, mais comportant des fractions de moelle osseuse rouge active, telles que l'épaule ou la hanche, notamment dans le cadre d'une bursite trochantérienne
- irradiations du tronc, par exemple au niveau de l'articulation sacro-iliaque ou de la colonne vertébrale.

Chez l'adulte, la moelle osseuse rouge hématopoïétique est principalement localisée au niveau de la colonne vertébrale, du thorax et du bassin. Toutefois, des fractions résiduelles persistent également au niveau des régions scapulaire et coxo-fémorale. La répartition approximative est illustrée à la figure 1. Lors des irradiations du tronc, l'exposition potentiellement élevée de la moelle osseuse rouge s'accompagne d'une irradiation additionnelle d'organes radiosensibles tels que les poumons, l'œsophage ou le tractus gastrointestinal. Dans la cohorte analysée, plus de 98 % des patients ont reçu une irradiation de régions périphériques éloignées du tronc, dont 61 % sans et 37 % avec une faible proportion de moelle osseuse rouge incluse dans le champ. Seuls 2 % des patients présentaient un volume cible situé au niveau du tronc.

Pour l'estimation du risque tumoral radio-induit, il convient de distinguer les tumeurs solides des hémopathies malignes. Les tumeurs solides surviennent généralement dans le champ d'irradiation ou à sa périphérie. Toutefois, lors de l'utilisation de photons de haute énergie, une induction tumorale en dehors des régions de haute dose ne peut être totalement exclue en raison du rayonnement diffusé [502,549]. La période de latence des tumeurs solides est le plus souvent comprise entre 10 et 60 ans,

avec une augmentation progressive de l'incidence [448], bien que des délais plus courts puissent être observés dans certains cas particuliers, comme les angiosarcomes radio-induits [220].

Les hémopathies malignes se distinguent de ce schéma. Contrairement aux tumeurs solides, le délai entre l'exposition et l'apparition clinique est nettement plus court, en particulier pour les leucémies, avec un pic d'incidence généralement situé entre 5 et 10 ans, suivi d'une diminution ultérieure [867]. Ces pathologies systémiques se manifestent naturellement en dehors des champs d'irradiation.

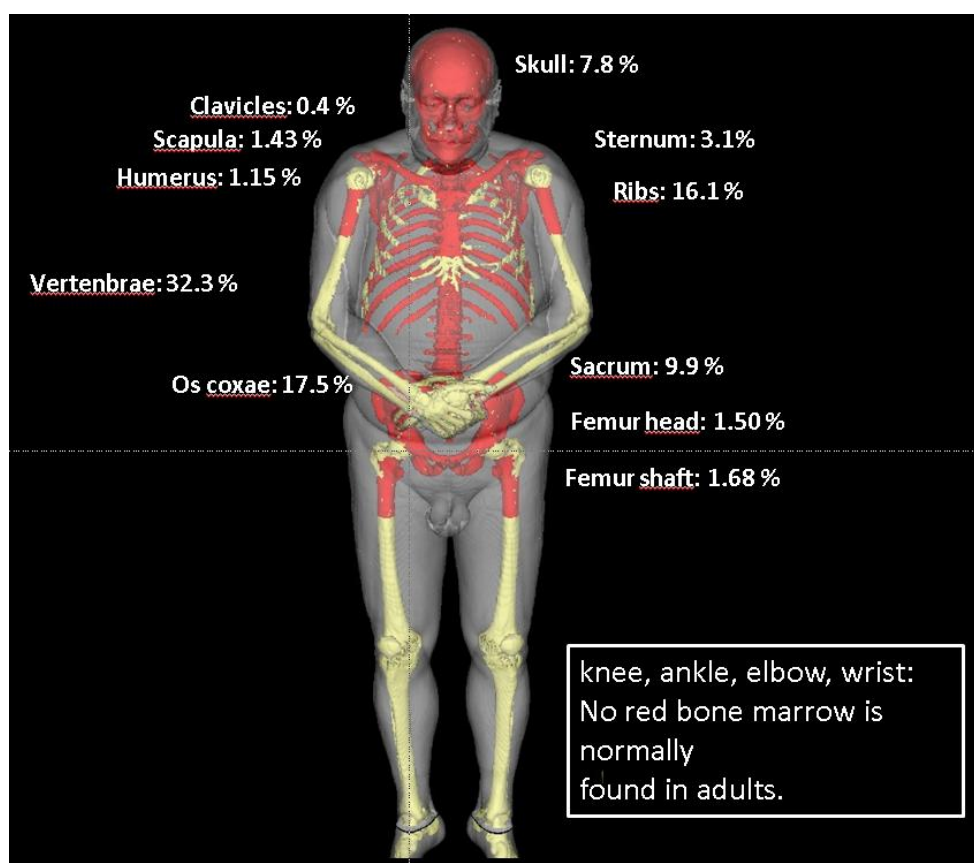


Figure1 : Répartition de la moelle osseuse rouge active chez l'adulte (d'après les données de [368] et [344])

3.3.3 Cancers solides après irradiation de régions périphériques éloignées du tronc

Lors de l'irradiation de régions périphériques éloignées du tronc, la peau, l'os et les tissus mous sont généralement exposés de manière partielle.

3.3.3.1 Peau

Dans la population générale, le risque spontané cumulatif au cours de la vie de développer un cancer cutané est estimé à environ 1 sur 5 (20 %) [639].

De nombreux éléments plaident en faveur d'une induction radio-induite des carcinomes basocellulaires (BCC) cutanés, avec un risque persistant tout au long de la vie après l'irradiation. En revanche, l'association avec les carcinomes épidermoïdes (SCC), les mélanomes ou la maladie de Paget cutanée demeure incertaine [744].

Un effet très marqué de l'âge au moment de l'exposition sur la survenue ultérieure d'un carcinome basocellulaire radio-induit a été mis en évidence chez les survivants des bombardements atomiques. Ainsi, le risque relatif excédentaire (ERR¹) est estimé à 15 pour une exposition durant l'enfance (0–9 ans), à 5,7 chez les adolescents (10–19 ans), à 1,3 chez les jeunes adultes (20–39 ans) et devient quasi nul chez les sujets exposés à partir de 40 ans (données issues du tableau 3 de [744]).

Ces résultats issus de cohortes japonaises doivent toutefois être interprétés avec prudence, la fréquence spontanée des cancers cutanés à Hiroshima et Nagasaki étant nettement inférieure à celle observée en Europe [744]. Par ailleurs, les cancers cutanés évoluent rarement vers une issue fatale. Ils sont de ce fait soit insuffisamment recensés dans les études épidémiologiques, soit volontairement exclus lorsque la mortalité constitue le seul critère d'analyse [506].

Exemple de calcul: Selon la publication 103 de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR), le coefficient nominal de risque de cancer est estimé à 670 cas pour 10 000 personnes et par sievert, dans le cas d'une exposition cutanée totale, chez les individus âgés de 18 à 64 ans (tableau A.4.1) [345]. En considérant une surface cutanée totale d'environ 2 m², un champ d'irradiation de 10 × 10 cm correspond à environ 0,5 % de cette surface. Le risque attribuable devient alors de 670 × 0,5 %, soit environ 3 cas pour 10 000 personnes, correspondant à 0,03 % par sievert. En supposant une relation dose-effet linéaire, une série d'irradiation typique de 3 Gy ou 6 Gy conduirait ainsi à un risque estimé de cancer cutané d'environ 0,1 % pour 3 Gy et 0,2 % pour 6 Gy. Ces estimations concernent une population exposée entre 18 et 64 ans et sont vraisemblablement encore plus faibles chez les patients plus âgés.

Trott et al. (2006) estiment que, pour une surface cutanée de 100 cm² exposée au soleil, une radiothérapie à une dose de 1 Gy est associée à un risque de l'ordre de 0,1 %. Pour des régions cutanées non exposées au soleil, ce risque est environ dix fois plus faible [762].

Dans la cohorte institutionnelle analysée, un seul cas de carcinome basocellulaire a été observé à la date de janvier 2022. Il est survenu dans le champ d'irradiation, 11 ans après une irradiation antalgique

¹ Excès de risque relatif (ERR) : rapport entre le taux de survenue d'une maladie dans une population exposée et celui observé dans une population non exposée, diminué de 1. L'ERR est fréquemment exprimé par unité de dose, notamment par gray (Gy) ou par sievert (Sv) (CIPR, publication 103, 2007 [345])

de l'épaule gauche par orthovoltage selon un schéma de 6×1 Gy, chez un patient âgé de 55 ans au moment de l'exposition.

3.3.3.2 Sarcome des tissus mous et des sarcomes osseux

Le risque spontané cumulatif au cours de la vie de développer un sarcome osseux est estimé à environ 0,07 % [106].

Il est établi que des sarcomes peuvent être radio-induits. La répartition entre sarcomes des tissus mous et sarcomes osseux semble comparable, de même que la latence, dont la médiane est rapportée entre 11 et 16 ans [74,415], avec toutefois une variabilité importante. Pour des doses inférieures à 10 Gy délivrées dans le champ d'irradiation, les sarcomes radio-induits sont exceptionnels [74,431]. Les études issues de la Life Span Study (LSS) des survivants des bombardements atomiques ne fournissent pas de données spécifiques sur ce point [345].

Dans le contexte de l'irradiation de la spondylarthrite ankylosante, une augmentation significative de la mortalité par sarcome osseux a été observée après radiothérapie [141]. Toutefois, les doses cumulées utilisées, notamment au niveau de la colonne vertébrale, excédaient 10 Gy dès la première série, avec une dose moyenne de 14 Gy [802].

Bloechle et al. (1995) rapportent 11 patients pris en charge entre 1975 et 1993 pour un sarcome survenu dans le champ d'irradiation après radiothérapie. Les doses totales administrées étaient également supérieures à 10 Gy (12 à 60 Gy), avec une moyenne de 40 Gy [74]. Aucune étude n'a été identifiée dans la littérature pour le domaine des faibles doses, inférieures à 10 Gy.

Exemple de calcul: Dans la publication 103 de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR), le coefficient nominal de risque d'induction d'un cancer osseux est estimé à 5 cas pour 10 000 personnes et par sievert pour une exposition corporelle totale, chez les sujets âgés de 18 à 64 ans [345]. Lors d'une irradiation typique du genou avec un champ de 15×10 cm, environ 5 % du volume squelettique total seraient exposés. En appliquant ce coefficient nominal et en supposant une relation dose-effet linéaire, le risque estimé de sarcome osseux radio-induit serait d'environ 0,008 % pour une dose de 3,0 Gy et 0,015 % pour une dose de 6,0 Gy, soit respectivement 0,75 et 1,5 cas pour 10 000 personnes. Des ordres de grandeur similaires peuvent être retenus pour les sarcomes des tissus mous.

Trott et al. (2006) estiment qu'une irradiation de 1 Gy appliquée à un champ de 100 cm^2 est associée à un risque cumulatif à vie d'ostéosarcome inférieur à 1 pour 100 000 (soit $< 0,001$ %) [762].

Dans la cohorte institutionnelle analysée, aucun sarcome survenu dans le champ d'irradiation n'a été observé à la date de janvier 2022.

3.3.4 Cancers solides après irradiation du tronc

Le risque spontané cumulatif au cours de la vie de développer un cancer bronchique est estimé à environ 7,8 % chez l'homme et 6,8 % chez la femme [106].

Les irradiations du tronc sont occasionnellement réalisées dans un objectif antalgique, notamment dans le cadre de pathologies dégénératives telles que l'arthrose des articulations interapophysaires (spondylarthrose), la spondylose dégénérative intéressant les corps vertébraux et les espaces intervertébraux, ainsi que les sacro-iliites inflammatoires chroniques. Dans la cohorte institutionnelle analysée, moins de 2 % des patients ont bénéficié d'une irradiation antalgique au niveau du tronc.

Contrairement aux irradiations de régions périphériques, ces traitements exposent d'autres organes radiosensibles, principalement la thyroïde lors des irradiations cervicales, les poumons et l'œsophage lors des irradiations thoraciques, ainsi que des segments de l'estomac et de l'intestin lors des irradiations lombaires et pelviennes.

Les cancers thyroïdiens radio-induits sont plus fréquemment décrits après une exposition survenant durant l'enfance que chez l'adulte. Dans une étude suédoise portant sur une cohorte de 8 144 personnes, dont 82 % âgées de 40 à 69 ans, traitées par irradiation de la colonne cervicale, avec une dose moyenne estimée à environ 1 Gy à la thyroïde, 22 cancers thyroïdiens ont été observés contre 13,77 attendus. La majorité des diagnostics a été portée environ 15 ans après l'exposition [140].

Après la peau, les cancers pulmonaires constituent les tumeurs solides radio-induites les plus fréquentes [361]. Les carcinomes radio-induits de l'œsophage, de l'estomac et du côlon sont plus rares, avec, selon la publication 103 de la Commission internationale de protection radiologique, des coefficients nominaux de risque correspondants de 16, 60 et 50 cas pour 10 000 personnes et par sievert en cas d'exposition complète de l'organe.

Lors de la radiothérapie de la spondylarthrite ankylosante, des portions pulmonaires se trouvaient incluses dans le volume traité. Darby et al. [141] ont rapporté 224 décès par cancer pulmonaire pour 184 attendus. Les cancers pulmonaires représentaient environ un tiers de l'ensemble des décès par cancer et ont été considérés comme la forme la plus fréquente de tumeur radio-induite dans ce contexte. La dose moyenne délivrée au médiastin était d'environ 5 Gy (données reprises de [762]).

Exemple de calcul: Dans la publication 103 de la CIPR, le coefficient nominal de risque de cancer pulmonaire est estimé à 127 cas pour 10 000 personnes pour une exposition corporelle totale de 1 Sv, chez les sujets âgés de 18 à 64 ans [361]. À titre d'hypothèse, on considère une irradiation de la colonne thoracique par un champ dorsal de 10 × 15 cm, utilisant des photons de 6 MV, pour une dose de 3,0 Gy, normalisée à un point de référence situé à 4 cm de profondeur, correspondant à une distance foyer-axe d'environ 96 cm. La dose moyenne reçue par les poumons est alors estimée à environ 0,9 Gy. Il en résulte un risque théorique de l'ordre de 1,14 %, soit 114 cas pour 10 000 personnes. Ce risque peut être plus faible en cas d'utilisation d'une technique orthovoltage.

Trott et al. (2006) estiment que, pour une irradiation typique de la colonne vertébrale entraînant une dose moyenne pulmonaire d'environ 1 Gy, le risque absolu de cancer pulmonaire radio-induit est d'environ 1 % sur une période de 25 ans [762].

Dans la cohorte institutionnelle analysée, un seul cas de cancer bronchique a été observé à la date de janvier 2022. Il est survenu 12 ans après une irradiation antalgique de la colonne thoracique, réalisée par orthovoltage selon un schéma de 6 × 1 Gy, chez un patient âgé de 53 ans au moment de l'exposition, avec une localisation paravertébrale dans le champ d'irradiation.

3.3.5 Hémopathies malignes

Le risque spontané cumulé au cours de la vie de développer une leucémie est estimé à environ 2,1 % chez les hommes et 1,2 % chez les femmes [106].

L'induction de leucémies par les rayonnements ionisants est considérée comme établie, à l'exception de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) [211]. Elle a également été décrite après irradiation pour des affections bénignes, notamment après radiothérapie de la spondylarthrite ankylosante [98,141], de troubles métrorragiques [662] ou d'ulcères gastriques [477]. Une induction radio-induite est également discutée pour d'autres hémopathies malignes d'origine médullaire, telles que le myélome multiple [137] et pour les lymphomes non hodgkiniens [63]. Néanmoins, l'association entre exposition aux rayonnements ionisants et survenue d'un myélome multiple ou d'un lymphome non hodgkinien demeure incertaine [79,474].

Les leucémies présentent un intérêt particulier pour l'évaluation du risque lié aux rayonnements chez les patients plus âgés, car, contrairement aux cancers solides, le délai moyen supposé entre l'exposition et la manifestation clinique est en général inférieur à dix ans [395]. Les leucémies, comme les autres hémopathies malignes, dérivent de cellules mutées de la moelle osseuse hématopoïétique active. Elles ne peuvent donc être induites par irradiation que si des structures osseuses contenant de la moelle hématopoïétique active sont exposées. Chez l'adulte, contrairement à l'enfant, cette moelle est limitée à certaines régions du squelette, comme décrit au chapitre 3.3.2 et illustré à la figure 1.

Damber et al. (1995) ont observé, chez 20 024 patients traités entre 1950 et 1964 par une irradiation antalgique classique à faible dose, une augmentation du rapport d'incidence standardisé des leucémies, passant de 1,01 en l'absence d'exposition de la moelle osseuse rouge à 1,22 en cas d'exposition modérée et à 1,40 en cas d'exposition élevée [139]. Le risque augmentait nettement lorsque des segments de la colonne vertébrale étaient irradiés. Pour une dose moyenne à la moelle osseuse de 1 Gy lors du traitement de la spondylarthrite ankylosante, Darby et al. (1987) ont rapporté, parmi plus de 14 000 patients irradiés, 39 décès par leucémie pour 12,29 attendus [141]. Le rapport 116 du NCRP estime par ailleurs le risque de leucémie mortelle à environ 0,5 % par sievert [cité dans 448].

Exemple de calcul: Le coefficient nominal de risque de leucémie, exprimé en nombre de cas pour 10 000 personnes et par sievert, est de 23 pour les sujets âgés de 18 à 64 ans en cas d'exposition corporelle totale, selon la publication 103 de la CIPR [351]. Lors d'une irradiation de l'épaule, on estime qu'environ 2 % de la moelle osseuse rouge active totale d'un adulte est exposée (voir figure 1). Il en résulte un risque additionnel d'environ 0,005 % par Gy. En supposant une relation dose-effet linéaire, ce risque est de l'ordre de 0,015 % pour 3,0 Gy et de 0,03 % pour 6,0 Gy. Il convient de souligner que, pour des irradiations de la colonne vertébrale, ces valeurs peuvent être multipliées par un facteur 10.

Trott et al. (2006) estiment un risque cumulatif au cours de la vie plus élevé pour la leucémie, de l'ordre de 1 % par Gy en cas d'exposition corporelle totale [762]. Pour une exposition de 2 % de la moelle osseuse rouge, cela correspondrait à un risque additionnel d'environ 0,02 % pour 1 Gy et de 0,06 % et 0,12 % pour des doses de 3 Gy et 6 Gy respectivement.

Dans la cohorte institutionnelle analysée, 0,15 % des patients ont développé une leucémie autre que la LLC sans exposition de la moelle osseuse hématopoïétique, et 0,30 % en cas d'exposition de celle-ci.

3.3.6 Résumé

Les estimations du risque de malignité après une radiothérapie à faible dose pour des affections bénignes sont nécessairement imprécises, car les probabilités absolues sont relativement faibles et se confondent avec le « bruit de fond » de l'incidence naturelle des cancers. Les durées de suivi nécessaires s'étendent souvent sur plusieurs décennies et sont rarement atteignables pour les expositions survenant à l'âge habituel des patients concernés, en particulier pour les tumeurs solides. La situation est différente pour les maladies hématologiques malignes, notamment les leucémies, dont l'incidence atteint généralement un maximum dès les dix premières années suivant l'exposition.

Il convient fondamentalement de distinguer les irradiations de régions éloignées du tronc de celles concernant le bassin ou la colonne vertébrale. Pour les régions périphériques, le risque absolu de cancers solides radio-induits est très faible et se situe nettement en dessous de 0,1 %. À ce risque s'ajoute un risque comparable d'hémopathie maligne lorsque des régions contenant de la moelle osseuse hématopoïétique active, telles que l'épaule ou la hanche, sont incluses dans le champ d'irradiation.

Lors des irradiations plus rares du bassin ou de la colonne vertébrale, l'exposition accrue de la moelle osseuse hématopoïétique active, associée à l'irradiation d'organes radiosensibles supplémentaires tels que le poumon, peut conduire à des risques additionnels atteignant le début de l'ordre du pourcent. Dans ces situations, une information appropriée du patient ainsi qu'une indication thérapeutique particulièrement rigoureuse sont indispensables.

3.4 Risques déterministes (mise à jour 2022)

Le présent chapitre est exclusivement consacré à la radiothérapie antalgique à faible dose dans les troubles ostéo-articulaires. Les traitements radiothérapeutiques à visée antiproliférative, par exemple dans la maladie de Dupuytren ou la maladie de Ledderhose, ne sont pas abordés ici.

3.4.1 Remarques préliminaires

Il peut, de prime abord, paraître surprenant d'aborder les risques d'effets déterministes dans le contexte de la radiothérapie à faible dose des affections ostéo-articulaires. Cette modalité thérapeutique est en effet généralement considérée comme bien tolérée et pratiquement dénuée de risques. Les documents d'information et de consentement utilisés en pratique courante mentionnent rarement la possibilité de lésions tissulaires irréversibles [619].

Néanmoins, les doses totales habituellement utilisées, comprises entre 3,0 et 6,0 Gy, ne sont nullement négligeables au niveau cellulaire. Une dose de 1 Gy induit, par cellule, environ 1 000 cassures simple brin, 50 cassures double brin, 200 altérations des bases de l'ADN, 150 pontages intra- ou inter-brins, ainsi qu'environ 450 lésions volumineuses de l'ADN (bulky lesions) [302]. Si les mécanismes de réparation interviennent en grande partie dans les heures qui suivent l'irradiation, parmi 100 cassures double brin critiques, 2 à 3 sont réparées de manière erronée et 0 à 1 ne le sont pas du tout [668].

Les effets spermicides ou hématotoxiques de doses de l'ordre de 5,0 Gy sont bien connus, tout comme l'alopécie ou la cataracte radio-induites. Par ailleurs, même dans la pratique clinique de la radiothérapie antalgique à faible dose, des effets déterministes peuvent théoriquement survenir, par exemple lorsque le lit unguéal est inclus dans le champ d'irradiation lors du traitement d'une arthrose douloureuse de l'extrémité distale d'un doigt, pouvant entraîner une décoloration transitoire ou une chute temporaire de l'ongle.

Malgré ces considérations, la radiothérapie antalgique à faible dose est globalement considérée comme ne s'accompagnant pas d'effets tissulaires déterministes cliniquement significatifs. Cette affirmation ne s'applique toutefois qu'à une réalisation rigoureuse, conforme aux règles de l'art, et à des doses totales comprises entre 3 et 6 Gy, avec éventuellement une répétition du traitement après un intervalle de 6 à 12 semaines, correspondant à une seconde série [796]. En revanche, en cas de répétitions supplémentaires de l'irradiation d'une même région anatomique, la relative innocuité de la radiothérapie antalgique devient de plus en plus incertaine avec l'augmentation du nombre de séries.

C'est dans ce contexte que des recommandations pratiques spécifiques sont proposées dans le présent chapitre.

3.4.2 Procédure

L'élaboration des recommandations qui suivent repose sur les connaissances généralement admises concernant les effets radiobiologiques des rayonnements ionisants. Ces connaissances doivent être maîtrisées par tout praticien utilisant de manière responsable les rayonnements ionisants à des fins thérapeutiques. Elles sont complétées par l'expérience personnelle issue de la cohorte institutionnelle de patients. Cette cohorte comprend, à la date de janvier 2022, 4 294 patients traités jusqu'au 01/2010

inclus. La quasi-totalité des patients a reçu un schéma de 6 fractions de 1 Gy (orthovoltage). Un grand nombre a bénéficié d'une deuxième série, et certains d'une troisième série sur la même région anatomique. Après irradiation, l'espérance de vie médiane estimée selon la méthode de Kaplan-Meier était de 16 ans.

Les notions suivantes seront précisées: le niveau de risque acceptable, le paramètre de référence retenu, ainsi que le seuil de tolérance associé à ce paramètre.

3.4.3 Risque acceptable

Les pathologies concernées sont, *quoad vitam*, des affections bénignes, en tout cas sans commune mesure avec les situations rencontrées en oncologie. Dans ce contexte, l'objectif doit être de proposer un traitement présentant un niveau de sécurité considéré comme quasi certain, ce qui correspond, en termes juridiques, à une probabilité d'au moins 99,8 %.

Cet objectif peut paraître a priori particulièrement exigeant. Toutefois, compte tenu de plus de 250 000 cycles thérapeutiques achevés chaque année pour des affections bénignes en Allemagne [636], un risque de complications déterministes de seulement 0,2 % conduirait déjà à plusieurs centaines de cas par an à l'échelle de la population. Cette considération justifie une exigence particulièrement élevée en matière de sécurité.

3.4.4 Paramètre de référence retenu: Dmax

La définition d'un paramètre de référence unique est indispensable afin de pouvoir fixer une limite supérieure applicable de manière homogène. Cette grandeur doit être simple et universellement applicable, malgré l'hétérogénéité des techniques d'irradiation et des schémas de dose utilisés.

La « nombre de séries » est fréquemment évoquée comme critère. Il est toutefois évident qu'au vu de la grande variabilité des schémas de dose au sein d'une même série, allant par exemple de $6 \times 0,5$ Gy à $6 \times 1,0$ Gy, voire $12 \times 0,5$ Gy, le seul nombre de séries ne constitue pas une grandeur de référence pertinente pour définir une limite de sécurité.

De même, la dose prescrite au point ou au volume de référence ne constitue pas une grandeur adaptée. Selon le rapport BfS-RESFOR-173/20 [636], plus de la moitié des quelque 250 000 traitements ambulatoires de pathologies bénignes réalisés en 2016 ont été effectués à l'aide de rayons X, principalement en orthovoltage. Or, dans cette technique, le point de référence est défini de manière très variable, allant de la surface cutanée jusqu'à des profondeurs de 4 cm, voire exceptionnellement 6 cm dans le cas de champs simples. À prescription nominale identique, il peut ainsi en résulter des doses maximales très différentes dans les organes à risque, comme illustré à la figure 2.

Au regard de ces éléments, il apparaît que la seule grandeur universellement comparable, indépendamment de la technique utilisée et du schéma de prescription, est la dose maximale absolue (Dmax, en Gray) délivrée aux organes à risque. Cette dose maximale permet une comparaison directe et immédiate entre différentes techniques et différents concepts dosimétriques. Elle fait par ailleurs l'objet d'une obligation générale de traçabilité, ce qui permet également de prendre en compte de manière fiable des irradiations antérieures réalisées dans d'autres établissements.

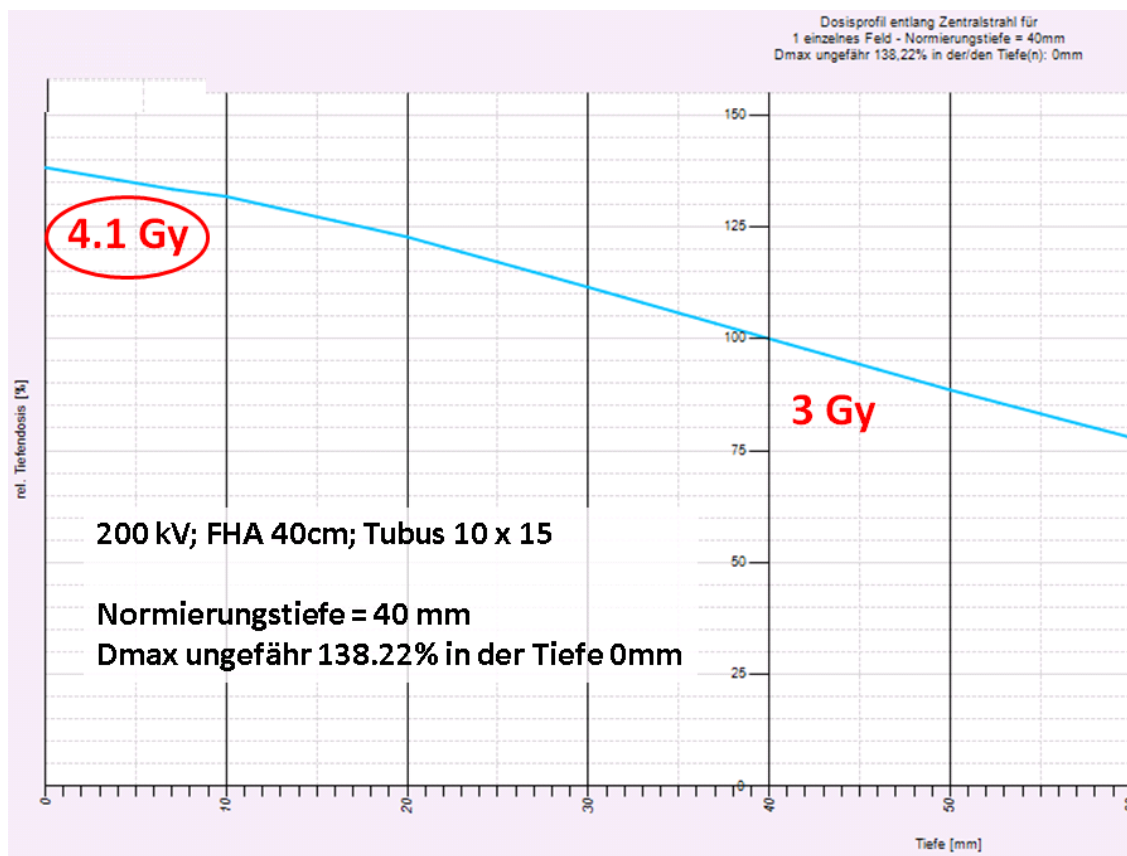


Figure2 : Distribution de dose d'un champ direct en orthovoltage (200 kV), tube 10 × 15 cm, distance foyer-peau 40 cm, filtre 0,9 mm. Prescription d'une dose totale de 3,0 Gy à une profondeur tissulaire de 4 cm.
(Source : calcul interne à l'aide du logiciel XBeam version 1.2.0.24, étalonné pour l'appareil d'orthovoltage institutionnel)

3.4.5 Seuil de tolérance

Le concept classique de « dose de tolérance », issu de la radio-oncologie, apparaît inadapté à l'irradiation antalgique à faibles doses des affections bénignes. En effet, les seuils de dose classiquement rapportés en oncologie intègrent de manière assumée un risque d'environ 5 % de complications tissulaires déterministes, parfois sévères [187]. Un tel niveau de risque est inacceptable dans le contexte de pathologies bénignes, comme discuté au chapitre 3.4.3. Afin d'exclure autant que possible la survenue de lésions tissulaires irréversibles, il est donc nécessaire de maintenir une marge de sécurité substantielle par rapport aux doses de tolérance oncologiques.

Lors de l'utilisation de technique d'orthovoltage, la peau constitue le principal organe à risque de complications déterministes. Selon les travaux de Turesson et al. (1984) et Emani et al. (1991), dans le cadre d'une radiothérapie normofractionnée avec des doses par fraction de 1,8 à 2,0 Gy et pour une surface de champ d'environ 100 cm², le risque de modifications cutanées permanentes telles que les télangiectasies est d'environ 1 % à 40 Gy et 5 % à 50 Gy, dans un délai de cinq ans [187,768]. Pour les ulcérations cutanées, le risque est estimé à 3 % à 50 Gy et 5 % à 55 Gy [187].

Pour des surfaces de champ inférieures à 100 cm², ces risques apparaissent à des doses cumulées plus élevées, tandis qu'ils surviennent à des doses plus faibles pour des champs de plus grande taille. Les facteurs de risque fréquents, tels que l'âge avancé avec diminution du réservoir de cellules souches dermiques, ou les comorbidités comme les troubles vasculaires périphériques ou le diabète sucré, sont vraisemblablement intégrés dans ces estimations. En revanche, les pathologies héréditaires rares associées à des défauts de réparation de l'ADN ne le sont pas.

Selon le modèle linéaire-quadratique, ces doses de tolérance sont majorées d'environ 20 % pour des fractions de 1 Gy, et d'environ 12 % pour des fractions de 1,4 Gy, correspondant à une dose de 1,0 Gy délivrée à 4 cm de profondeur avec un faisceau de 200 kV. En revanche, la protraction extrême des traitements, avec des intervalles de plusieurs semaines, mois, voire années entre les séries, ne semble pas exercer d'effet protecteur significatif. La publication 118 de la CIPR (2012), au chapitre 2.4 consacré à la peau, souligne que les réactions tardives cutanées bénéficient très peu de l'effet d'épargne lié à l'étalement temporel de la dose, en raison de l'absence de contribution de la repopulation cellulaire, mécanisme expliquant l'épargne observée pour les réactions précoces [346].

Au regard de ces éléments, et afin de garantir une prise en charge pratiquement exempte de lésions tissulaires déterministes, il est indispensable de maintenir une distance marquée par rapport aux doses de tolérance oncologiques, en tenant compte de la diversité des techniques d'irradiation, des modalités de prescription et des tailles de champ pouvant atteindre 10 × 15 cm. Pour des raisons de praticabilité clinique, il apparaît pertinent de retenir la moitié de la dose de tolérance oncologique pour l'organe considéré. Pour la peau, cela correspond à une valeur d'environ 25 Gy, la grandeur de référence devant toujours être la dose maximale absolue (D_{max}) reçue par l'organe à risque.

Étant donné que la protraction entre les séries semble avoir une influence limitée sur la probabilité de réactions tardives déterministes, cette valeur peut être considérée comme une dose cumulative, résultant de l'addition de l'ensemble des séries d'irradiation réalisées au cours de la vie du patient. Cette limite supérieure doit être considérée comme valable à vie. Dans la cohorte institutionnelle analysée, comprenant plus de 4 000 patients traités dans le respect de cette limite, aucune complication tissulaire déterministe n'a été observée, ce qui conforte la pertinence de cette recommandation.

3.4.6 Dépassement du seuil de tolérance

Il existe des situations cliniques dans lesquelles un dépassement de la recommandation précédente peut être envisagé, par exemple lorsque des irradiations répétées sur plusieurs années permettent une antalgie efficace mais uniquement transitoire. Dans un tel contexte, la radiothérapie antalgique à faible dose au sens classique du terme ne correspond plus à sa définition initiale. Il s'agit alors d'une radiothérapie associée à un risque accru, qui doit être présentée comme telle au patient.

Une information spécifique sur les risques doit être délivrée et formellement documentée, les documents d'information standard utilisés pour la radiothérapie antalgique ne couvrant généralement pas cette situation. En particulier, le patient doit être informé du risque augmenté de séquelles cutanées permanentes, allant de modifications cosmétiques durables jusqu'à la survenue d'ulcérations cutanées chroniques non cicatrisantes, lesquelles peuvent apparaître à distance de l'irradiation, parfois après plusieurs années.

Les patients âgés présentent une vulnérabilité particulière, en raison d'une réduction marquée de la réserve en cellules souches tissulaires. De même, l'utilisation de champs d'irradiation de grande surface, supérieurs à 100 cm², constitue un facteur de risque supplémentaire. Selon la localisation du maximum de dose cumulée, d'autres complications déterministes doivent également être envisagées, notamment des rétractions tendineuses, des myosites radio-induites ou des nécroses osseuses.

3.4.7 Recommandation

Le concept de dose maximale cumulée, définie comme la somme de l'ensemble des séries d'irradiation, apparaît comme l'approche la plus appropriée pour établir une limite supérieure d'irradiation homogène et opérationnelle, applicable à toutes les techniques d'irradiation et à l'ensemble des schémas de dose. Cette approche permet également d'intégrer sans difficulté les irradiations antérieures réalisées dans d'autres établissements. En se fondant sur les doses de tolérance connues en radiothérapie oncologique, il convient de maintenir un écart de sécurité substantiel. Il est recommandé que cet écart corresponde à environ la moitié des valeurs de tolérance oncologiques pour l'organe concerné, cette limite devant être considérée comme cumulative sur l'ensemble de la vie du patient.

4 Guide des procédures de radiothérapie par indication

4.1 Arthrose

4.1.1 Recommandations pour l'implémentation de l'irradiation à faible dose dans les maladies musculo-squelettiques les plus fréquentes (mise à jour 2022)

4.1.1.1 Généralités

Étant donné que dans la plupart des établissements de radiothérapie, les patients atteints de pathologies bénignes sont traités sur un accélérateur linéaire, la définition adéquate du volume cible revêt une importance considérable [445]. Dans de nombreuses institutions, l'irradiation est planifiée en 3D, de sorte qu'une connaissance précise des concepts de volume cible est nécessaire. Dans ce contexte, le traitement des pathologies bénignes [632,702] s'effectue de manière analogue aux principes de traitement des affections malignes [155,165 ,166 ,167 ,348 ,349 ,351 ,632 ,702 ,742].

4.1.1.2 Grosses articulations du membre inférieur

Gonarthrose et coxarthrose

Dans l'arthrose, le volume cible doit inclure, en plus de l'articulation elle-même et des structures osseuses et musculaires adjacentes, les éléments suivants : l'épaississement capsulaire, la présence d'un épanchement articulaire, l'œdème des tissus mous, les ostéophytes, ainsi que l'éventuelle atteinte des gaines nerveuses et tendineuses. La région gonadique doit impérativement être protégée. De manière générale, il convient de veiller à traiter la région concernée "étendue" et pas uniquement l'articulation.



Figure 3 : Planification dans la coxarthrose (propriété de R. Mücke)

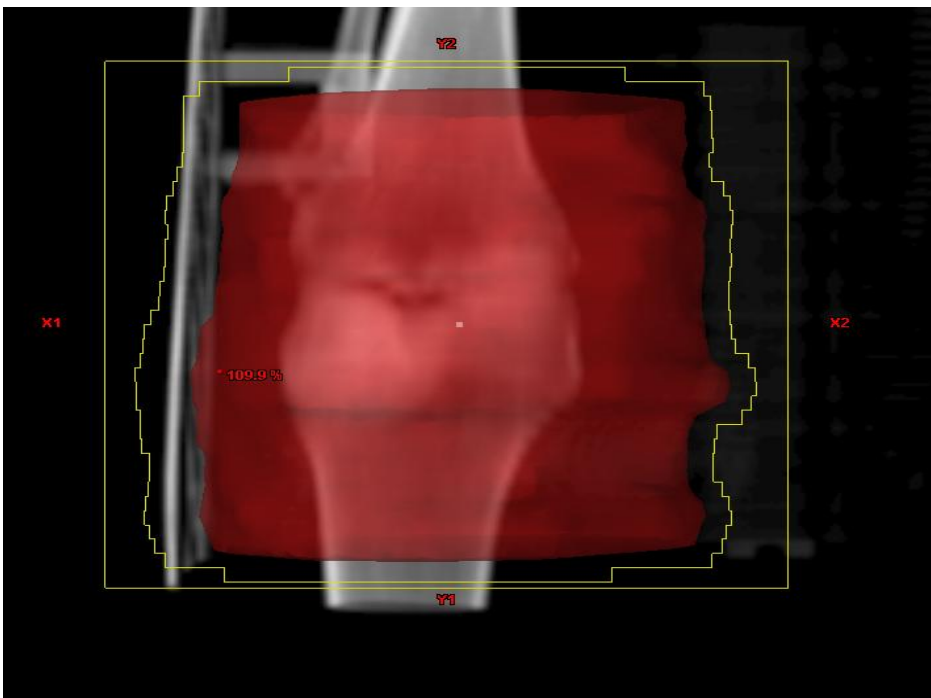


Figure 4 : Planification dans la gonarthrose (propriété de R. Mücke)

Prévention des ossifications hétérotopiques

En cas d'ossifications préexistantes avant le geste chirurgical, l'ensemble des ossifications visibles sur le scanner de planification doit être inclus dans le volume cible, en plus de l'articulation entière. En l'absence d'ossifications, le volume cible doit englober l'articulation dans sa totalité ainsi que les structures osseuses et musculaires adjacentes.

Bursite trochantérienne

Le volume cible doit inclure les bourses séreuses superficielles et profondes, aussi bien primaires que secondaires du muscle grand fessier. De plus, la bourse glutéo-fémorale doit être comprise dans le volume cible. L'extension cranio-caudale peut atteindre jusqu'à 7 cm en cas d'inflammation marquée [826]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être utile pour préciser la délimitation du volume cible.

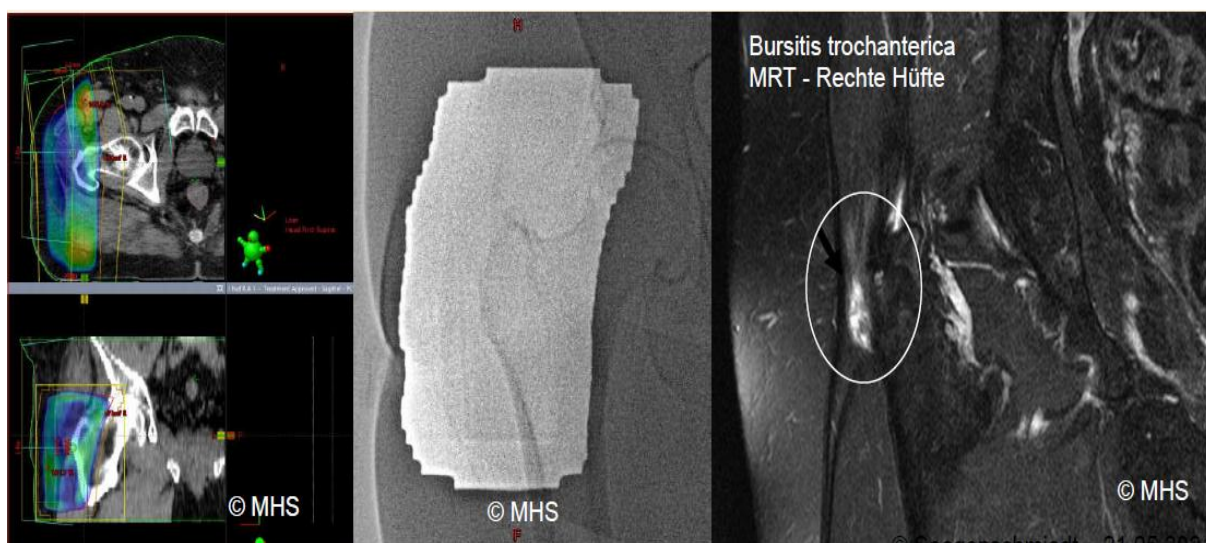


Figure 5 : Planification 3D de la bursite trochantérienne (propriété de H. Seegenschmiedt)

4.1.1.3 Calcanéodynie/Achillodynie

Dans la calcanéodynie, le volume cible doit inclure l'ensemble du calcanéum, qu'il soit atteint dans sa portion plantaire et/ou dorsale, ainsi que les structures osseuses et musculaires adjacentes.

Le placement peut être réalisé cliniquement directement sur l'appareil d'irradiation ou après une planification tridimensionnelle. Dans tous les cas, la localisation précise de la douleur indiquée par le patient est un élément déterminant pour la définition du volume cible.

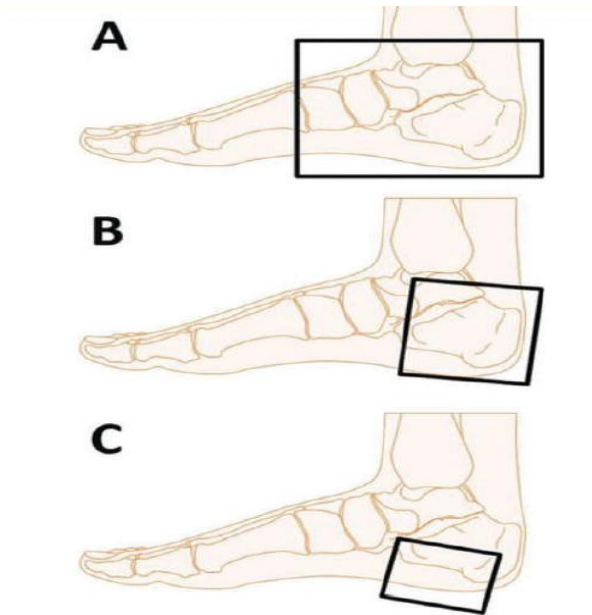


Figure 6 : Définition du PTV avec différentes tailles de champ lors de l'irradiation de la calcanéodynie selon Hermann et al. [301]



Figure 7 : Définition du PTV et planification 3D de la calcanéodynie/archillodynie (propriété H. Seegenschmiedt)

Dans l'achillodynie, le volume cible doit inclure l'ensemble du tendon douloureux ainsi que la tubérosité calcanéenne. Le positionnement du champ peut être réalisé cliniquement directement sur l'appareil d'irradiation ou à l'aide d'une planification tridimensionnelle.

4.1.1.4 Grandes articulations du membre supérieur

Syndrome douloureux de l'épaule

En principe, il convient de traiter la région concernée élargie sans qu'il soit nécessaire d'inclure l'ensemble de l'articulation. Le poumon adjacent ainsi que la glande mammaire doivent impérativement être exclus du volume cible. En cas de tendinite isolée du sus-épineux ou de bursite sous-acromiale, un volume cible plus restreint peut être sélectionné.

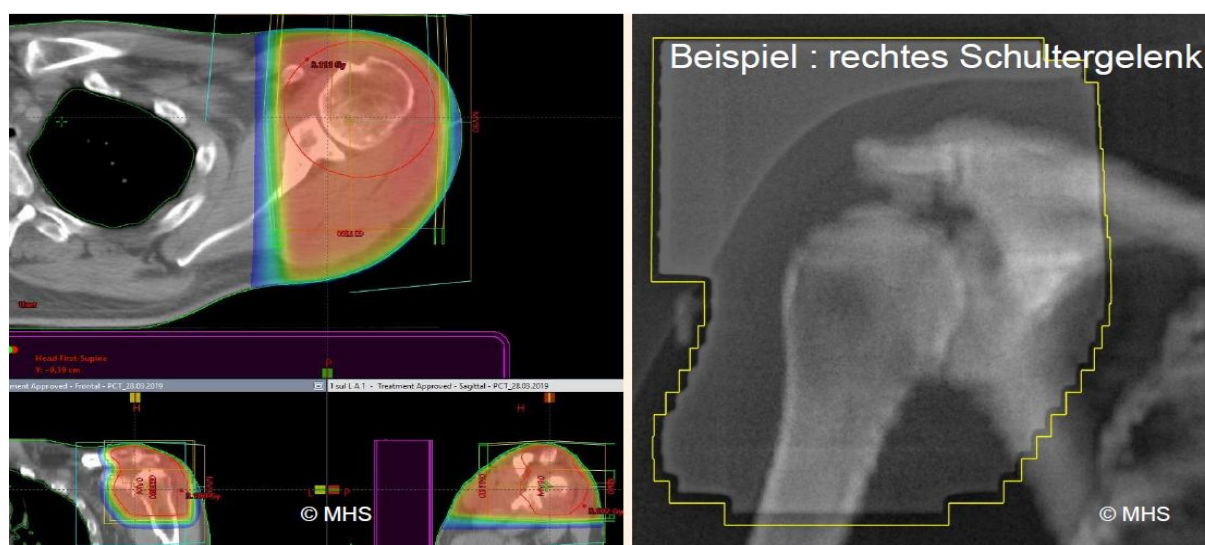


Figure8 : Planification 3D de l'omarthrose (propriété de H. Seegenschmiedt)

Épicondylite médiale et latérale du coude

En principe, il convient de traiter la région concernée élargie, sans qu'il soit nécessaire d'inclure l'ensemble de l'articulation. Le volume cible doit comprendre l'ensemble de l'épicondyle latéral ou médial, ainsi que les structures osseuses et musculaires adjacentes. En raison de la localisation extra-articulaire de l'épicondyle, il n'est pas nécessaire d'inclure toute la capsule articulaire. Le positionnement peut être effectué cliniquement directement sur l'appareil d'irradiation ou après une planification tridimensionnelle.

Articulations de la main

L'étendue du volume cible dépend du nombre et de la localisation des articulations atteintes. En cas d'atteinte isolée d'une articulation, un traitement localisé peut être réalisé. Si plusieurs articulations sont concernées, l'ensemble de la main peut être inclus dans le champ de traitement. Dans la mesure du possible, il convient de veiller à une protection adéquate des ongles. Le positionnement doit être réalisé cliniquement sur l'appareil d'irradiation.



Figure 9 : Définition clinique du PTV des articulations des doigts (PIP) (propriété de H. Seegenschmiedt)

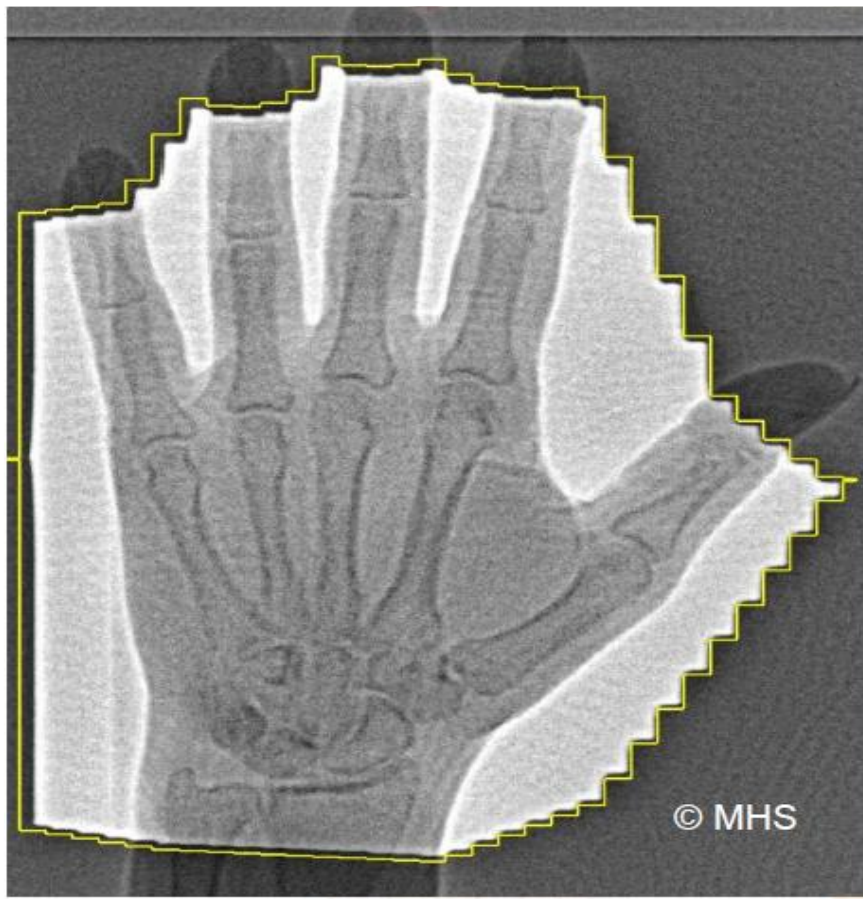


Figure 10 : Définition clinique du PTV pour la main entière (propriété H. Seegenschmiedt)

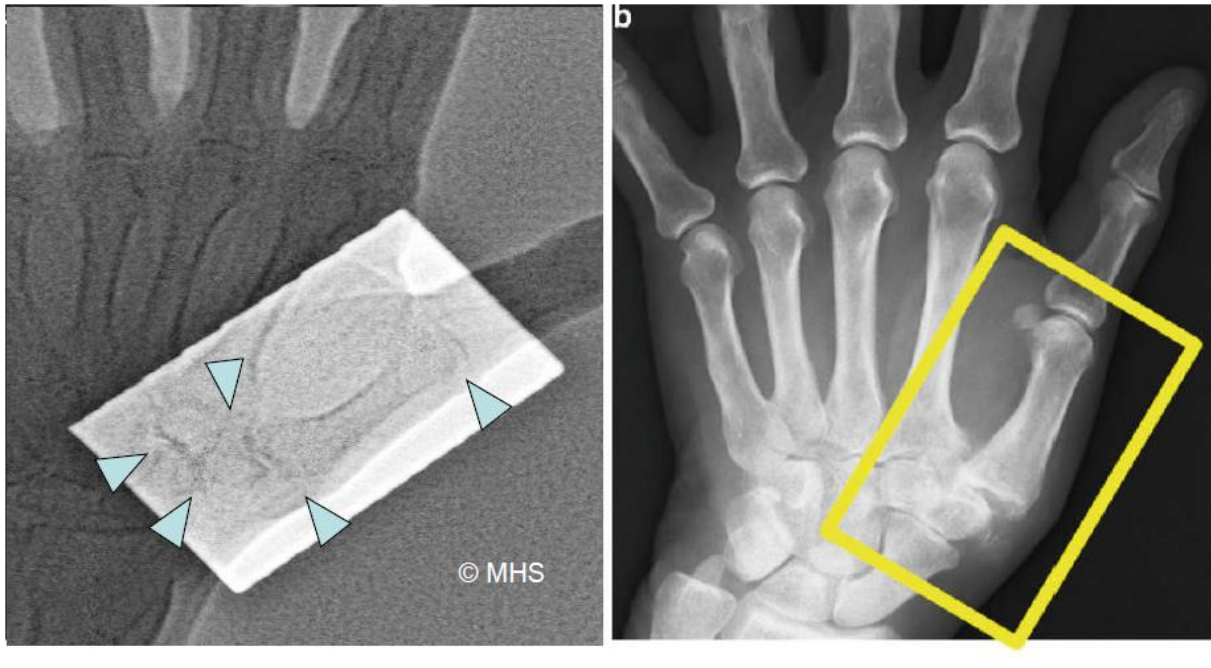


Figure 11 : Définition clinique de la PTV dans la rhizarthrose (propriété H. Seegenschmiedt)

4.1.2 Radiothérapie pour les arthroses douloureuses des grandes articulations du membre inférieur (mise à jour 2022)

4.1.2.1 Définition

L'arthrose est une affection dégénérative chronique caractérisée par une destruction progressive du cartilage articulaire, avec atteinte des structures articulaires et périarticulaires telles que l'os, la membrane synoviale, la capsule articulaire fibreuse et la musculature périarticulaire.

La gonarthrose regroupe l'ensemble des affections dégénératives du genou, incluant les articulations fémoro-tibiale et fémoro-patellaire [512].

La coxarthrose désigne l'ensemble des altérations dégénératives de l'articulation de la hanche, s'accompagnant de douleurs et/ou d'une diminution de la fonction articulaire. Les synonymes incluent: arthrose de la hanche, arthrosis deformans de la hanche, arthrosis deformans coxae, malum coxae senile, coxopathie arthrosique ou encore coxarthrose dégénérative [374, 439].

4.1.2.2 Épidémiologie

La prévalence de la gonarthrose à l'âge de 60 ans est d'environ 20 %. Chez les personnes âgées de 70 à 74 ans, cette proportion peut atteindre 40 %. Lorsqu'elle est diagnostiquée uniquement sur la base de symptômes cliniques, la prévalence chez l'adulte diminue à environ 10 %. Seuls 15 % des patients présentant une gonarthrose confirmée radiologiquement rapportent des douleurs du genou. L'incidence annuelle est estimée à environ 1 % de la population âgée de plus de 70 ans [512].

Comparativement à la gonarthrose, la coxarthrose est moins fréquente, touchant environ 3,7 % des hommes et 5,6 % des femmes de plus de 60 ans, avec une atteinte bilatérale dans environ 44 % des cas [374].

4.1.2.3 Étiologie et pathogenèse

On distingue les arthroses primaires (idiopathiques) et les arthroses secondaires. Les causes de gonarthrose secondaire peuvent inclure : les déviations axiales du membre inférieur, les traumatismes du genou, les arthropathies métaboliques, neurogènes ou endocriniennes, les arthropathies liées à l'hémophilie ou à des maladies systémiques, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite bactérienne, les dysplasies rotuliennes, les déséquilibres musculaires, l'ostéochondrite disséquante, les dysplasies articulaires, l'ostéonécrose (par ex. maladie d'Ahlbäck) et la chondromatose. Les causes de coxarthrose secondaire peuvent inclure: les luxations congénitales de la hanche, l'épiphyse de la tête fémorale, les coxites rhumatoïdes ou bactériennes, la maladie de Perthes, les traumatismes, l'ostéochondrite disséquante, la chondromatose articulaire, la nécrose idiopathique de la tête fémorale et la polyarthrite chronique.

Parmi les facteurs favorisants additionnels, on retrouve l'obésité, les contraintes physiques/mécaniques et certains facteurs endocriniens. Le cartilage hyalin articulaire est considéré comme la cible principale des facteurs arthrogènes et le siège initial du processus pathologique [512].

Sur le plan pathogénique, des lésions des chondrocytes et de la substance fondamentale du cartilage surviennent pour diverses raisons, initiant ainsi le processus arthrosique [5, 593].

Physiopathologie [439,512]

- Libération d'enzymes dégradant le cartilage
- Modification des propriétés mécaniques du tissu
- Mort des chondrocytes
- Déséquilibre entre la synthèse et la dégradation de la matrice cartilagineuse
- Inflammation réactionnelle de la synoviale
- Sclérose sous-chondrale
- Formation d'ostéophytes et de géodes

4.1.2.4 Diagnostic et diagnostic différentiel*Anamnèse spéciale gonarthrose [512]*

- Douleurs : localisation, irradiation, horaire, durée, intensité, limitation fonctionnelle, périmètre de marche sans douleur
- Capacité de mise en charge, tolérance à l'effort
- Boiterie
- Mobilité articulaire
- Sensation de pincement, blocage ou d'instabilité
- Tendance au gonflement, gêne lors de la descente d'escaliers ou en pente
- Besoin d'aide à la marche

Anamnèse spéciale coxarthrose [439]

- Douleurs de hanche
- Raideur matinale durant plus de 30 minutes et moins de 60 minutes
- Douleur à la rotation interne
- Limitation des amplitudes articulaires
- Périmètre de marche
- Douleurs éventuelle d'autres articulations
- Un traitement antérieur de l'articulation concernée

Examen clinique

Les manifestations cliniques varient selon le stade de la maladie. Le symptôme principal est la douleur articulaire à l'effort. Une douleur persistante au repos ou nocturne témoigne généralement d'une arthrose avancée. L'examen clinique doit comporter l'évaluation des informations générales pertinentes, l'inspection et la palpation, la vérification des amplitudes de mouvement, et, si nécessaire, la réalisation de tests fonctionnels spécifiques.

Examen spécifique dans la gonarthrose [512]

- Évaluation de la stabilité (tests de tiroir, ...)
- Tests méniscaux (McMurray, Apley, Thessaly...)
- Analyse de la marche

Examens spéciaux Coxarthrose [439]

- Évaluation de la stabilité
- Douleur au repos, douleur à l'effort et douleur sous contrainte

- Douleurs lombaires liées à une hyperlordose compensatrice secondaire à une rétraction en flexion de la hanche atteinte

Imagerie et stadification [439,512]

Des radiographies conventionnelles doivent être réalisées de manière standardisée sur au moins deux incidences. Selon la problématique, des radiographies fonctionnelles spécifiques peuvent être indiquées. Sur le plan radiologique, la stadification de la gonarthrose et de la coxarthrose s'effectue selon la classification de Kellgren et Lawrence [404]. Une scintigraphie osseuse, un scanner (CT) ou, surtout, une IRM permettant la visualisation du cartilage hyalin peuvent également être réalisés.

Stades de la gonarthrose selon Kellgren et Lawrence

- Stade 0: Radiographie normale
- Stade 1: Ostéophyte de signification douteuse
- Stade 2: Ostéophyte net sans modification de l'interligne articulaire
- Stade 3: Ostéophyte net et diminution de l'interligne articulaire
- Stade 4: Pincement sévère de l'interligne articulaire et sclérose de l'os sous-chondral.

Stades de la coxarthrose selon Kellgren et Lawrence

- Stade 0: Radiographie normale
- Stade 1: Pincement articulaire, ostéophytose péri-capitale douteuse
- Stade 2: Pincement articulaire, ostéophytose, sclérose osseuse modérée
- Stade 3: Pincement articulaire net avec discrète ostéophytose, sclérose osseuse avec kyste, déformation de la tête fémorale et de l'acétabulum minime
- Stade 4: Disparition de l'espace articulaire avec sclérose osseuse et kyste, importante déformation de la tête fémorale et de l'acétabulum, avec ostéophytose majeure

Classification

Pour la comparaison scientifique et l'évaluation fonctionnelle, les scores suivants sont recommandés dans leur version originale:

- Knee Society Score (Insall et al., 1989) [360]
- HSS Score (Ranawat et Shine, 1973) [625]
- Score de Lequesne (1987) [468]
- Indice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [55]
- Harris Hip Score [285]

Des examens biologiques, chimiques et microbiologiques, voire une biopsie, peuvent être nécessaires pour un diagnostic différentiel plus approfondi en cas de coxarthrose [439].

4.1.2.5 Options thérapeutiques générales

Approche progressive de traitement de la gonarthrose [512,603] :

- Traitement non médicamenteux : Réduction pondérale, utilisation d'aides orthopédiques, mesures physiques et physiothérapeutiques [46, 94, 97, 218, 342, 373, 660, 784]
- Traitement médicamenteux : Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), opioïdes, traitements symptomatiques d'action lente de l'arthrose (Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) [113, 203, 475, 759, 760]

- Injections intra-articulaires de corticostéroïdes ou d'acide hyaluronique en cas d'épanchement ou de douleurs intenses [56, 57]
- Chirurgie conservatrice de l'articulation (procédures de préservation articulaire) [96]
- Chirurgie de remplacement articulaire (prothèse totale ou partielle du genou)

Approche progressive de traitement de la coxarthrose [439] :

- Traitement non médicamenteux: Modifications du mode de vie, adaptation des charges physiques au travail et lors des activités sportives, réduction pondérale, exercices destinés à corriger les déficits musculaires — notamment par des exercices d'auto-rééducation [46, 217, 373]
- Traitement médicamenteux : Paracétamol, métamizole, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2), opioïdes, suspensions cristallines de glucocorticoïdes pour injections intra-articulaires, traitements symptomatiques d'action lente de l'arthrose (Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), vitamine E, et traitements complémentaires [113, 203, 475, 759, 760]
- Physiothérapie [94, 342, 660, 784]
- Autres approches conservatrices: Ergothérapie, aides orthopédiques, acupuncture
- Chirurgie conservatrice de l'articulation (procédures de préservation articulaire)
- Chirurgie de remplacement articulaire

4.1.2.6 Radiothérapie

Résultats de la radiothérapie dans la gonarthrose et la coxarthrose

Dans la littérature, l'évaluation des résultats repose principalement sur l'utilisation d'échelles visuelles analogiques (EVA) et du score de von Pannewitz [591]. Une réponse à l'irradiation, définie par une réduction significative de la douleur ou une disparition complète des douleurs, a été rapportée chez 58 à 91 % des patients atteints de gonarthrose, sur un total de 10187 patients évalués rétrospectivement [34, 47, 125, 226, 253, 265, 287, 289, 305, 399, 403, 515, 527, 536, 591, 594, 612, 659, 669, 686, 758, 812, 813, 840] (Tableau 4).

En 2010, une étude "Patterns of Care" menée en Allemagne a montré que 78,8 % des centres de radiothérapie du pays traitaient des patients présentant une gonarthrose douloureuse [536]. Chez les patients atteints de coxarthrose, une réponse au traitement (réduction notable ou disparition de la douleur) a été observée chez 24 à 89 % des cas, sur un total de 741 patients évalués rétrospectivement [34, 125, 226, 241, 265, 289, 304, 305, 399, 473, 527, 594, 659, 686, 758, 812, 813, 840] (Tableau 5).

Des études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo sont également disponibles. Deux études historiques des années 1970 — Goldie et al. (1970) portant sur 92 gonarthroses et 23 coxarthroses, et Valtonen et al. (1975) sur 16 gonarthroses et 16 coxarthroses — présentaient des effectifs insuffisants, un suivi trop court et des schémas de dose peu adaptés (doses uniques de 1,5 à 2,0 Gy, suivi maximal de 6 semaines) [256, 775]. Les résultats de ces travaux doivent donc être interprétés avec prudence : aucun effet antalgique supérieur au placebo n'avait été observé.

En 2018, une étude randomisée contrôlée contre placebo portant sur 55 patients atteints de gonarthrose symptomatique n'a pas mis en évidence d'effet supérieur au placebo. Cependant, dans cette étude, 45,5 % des patients (n = 25) présentaient une durée des symptômes supérieure à 5 ans avant la radiothérapie, ce qui constitue une limite méthodologique majeure [524].

Une étude plus récente, publiée par Niewald et al. (2021), a montré une amélioration significative de la douleur avec des schémas de $6 \times 0,5$ Gy ou $6 \times 0,05$ Gy, sans différence notable d'efficacité entre les deux doses [554]. La durée moyenne des douleurs avant irradiation était de 56,2 mois et 49,6 mois respectivement dans les deux groupes, comparable à celle rapportée dans l'étude de 2018 [524].

Les conclusions tirées des essais randomisés récents [524, 554] soulignent la nécessité d'une sélection plus appropriée des patients, objectif prioritaire des futures études et l'importance d'une prise en charge plus précoce dans l'évolution de la maladie. Il est bien établi qu'une ancienneté des douleurs supérieure à 6 mois est associée à un moins bon pronostic, point qu'il convient de discuter avec le médecin prescripteur avant l'indication d'une irradiation antalgique.

Indication gonarthrose:

Sur la base des données actuellement disponibles, une irradiation à faible dose est recommandée et peut être pratiquée comme option thérapeutique efficace pour les gonarthroses douloureuses de stade 2 à 3 selon Kellgren, lorsque :

- Une intervention chirurgicale n'est pas encore indiquée ou n'est pas souhaitée [536], et
- Les traitements conservateurs se révèlent inefficaces, mal tolérés ou contre-indiqués.

Indication coxarthrose:

Pour les coxarthroses douloureuses de stade 2 à 4 selon Kellgren, une irradiation à faible dose peut également constituer une option thérapeutique selon les données actuelles, lorsque :

- Une chirurgie n'est pas encore indiquée ou n'est pas souhaitée, et
- Les mesures conservatrices sont inefficaces, mal tolérées ou contre-indiquées.

Définition du volume cible:

Le volume cible doit comprendre l'ensemble de l'articulation avec les structures osseuses et musculaires adjacentes. La région gonadique doit, si nécessaire, être protégée par un écran plombé.

4.1.2.7 Technique de radiothérapie

Gonarthrose

Des champs parallèles opposés en incidences antéro-postérieure ou latérale doivent être utilisés. La dose prescrite doit être calculée à une profondeur définie, typiquement au centre de l'articulation du genou. Pour des raisons dosimétriques, l'utilisation de faisceaux de haute énergie (≥ 4 MV) est recommandée. La dose par fraction doit être de 0,5 à 1,0 Gy, pour une dose totale comprise entre 3,0 et 6,0 Gy, délivrée à raison de 2 à 3 séances par semaine.

Coxarthrose

Des champs parallèles opposés en incidence antéro-postérieure doivent être utilisés. La dose prescrite doit être calculée à une profondeur définie, typiquement au centre de l'articulation coxo-fémorale. Concernant l'énergie de rayonnement, l'utilisation de faisceaux de haute énergie (≥ 10 MV) est préférable lorsque cela est possible. Les fractions unitaires doivent être de 0,5 à 1,0 Gy, pour une dose totale de 3,0 à 6,0 Gy, administrée à raison de 2 à 3 séances par semaine.

Évaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la douleur doit être réalisée à l'aide des scores fonctionnels mentionnés précédemment ou à l'aide d'échelles visuelles analogiques (EVA).

Selon une déclaration de la Société d'orthopédie de 2010 concernant la radiothérapie de la gonarthrose: « La radiothérapie à faible dose est également indiquée dans les gonarthroses douloureuses de stade 2 à 3 selon la classification de Kellgren. » [513]

4.1.2.8 Recommandation

Articulations supérieure et inférieure de la cheville:

Les données disponibles pour cette indication demeurent limitées, ne permettant pas d'établir de niveau de preuve quant à l'efficacité de la radiothérapie. Cependant, les principes décrits pour la gonarthrose et la coxarthrose s'appliquent par analogie en ce qui concerne la technique d'irradiation et le schéma de dose.

Gonarthrose

La radiothérapie peut être effectuée si elle est indiquée.

Niveau de preuve 2c, degré de recommandation C

Coxarthrose

La radiothérapie peut être effectuée si elle est indiquée.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

Auteur	Patients	Radiothérapie Énergie	Taux de réponse (%)	CR (%)	PR (%)	NC (%)
Fried (1934) [226]	126	Orthovolt	90,6	30,5	60,1	9,4
Bakke (1939) [34]	148	Orthovolt	83,8	26,2	57,6	16,2
Toschke (1941) [758]	148	Orthovolt	79,0	4,7	74,3	21,0
Cocchi (1943) [125]	188	Orthovolt	70,2	25,5	44,7	29,8
Pape et Gölles (1954) [594]	190	Orthovolt	76,0	25,0	51,1	24,0
Hess et Bonmann (1955) [305]	366	Orthovolt	60,1	11,7	48,4	39,9
Pizon (1957) [612]	201	Orthovolt	87,4	43,7	43,7	12,6
Wieland et Kuttig (1965) [812]	222	Orthovolt	90,1	62,6	27,5	9,9
Wieland (1966) [813]	341	Orthovolt	89,0	62,0	27,0	11,0
Mitrov et Harbrov (1967) [527]	820	Orthovolt	91,0	57,0	34,0	9,0
Grasshoff (1970) [265]	51	Orthovolt	74,5	9,8	64,7	25,5
Von Pannewitz (1970) [591]	Non spécifié	Orthovolt	85,0	46,0	39,0	15,0
Hartweg et al. (1973) [287]	124	Orthovolt	87,0	29,0	58,0	13,0
Zschache (1972) [840]	461	Orthovolt	84,1	18,2	65,9	15,9
Hassenstein (1976) [289]	124	Orthovolt	85,5	29,0	56,5	14,5
Keilholz (1998) [399]	49	Orthovolt	63,3	20,4	42,9	36,7
Sautter-Bihl (1993) [669]	21	Co-60	81,0	14,0	67,0	19,0
Schultze (2000) [686]	113	Orthovolt	58,4	13,3	45,1	41,6
Glatzel (2004) [253]	214	Orthovolt	68,2	9,3	58,9	31,8
Ruppert (2004) [659]	31	Orthovolt	64,0			36,0
Cave (2013) [403]	1039	Orthovolt, césium, Linac	79,3	10,5	68,8	20,7
Bartmann (2017) [47]	139	Orthovolt, Linac	51,0	8,8	42,2	49,0
Total	5118		77,2	25,3	51,9	22,8
PCS (2010) [536]	5069	Orthovolt, Linac, Co-60	79,5	27,8	51,7	20,5

Tableau 4 Revue de la littérature sur les résultats de la radiothérapie de la gonarthrose douloureuse, y compris les résultats de l'étude "Pattern of Care".

Recommandations

Auteur	Patients	Radiothérapie Énergie	Taux de réponse (%)	CR (%)	PR (%)	NC (%)
Fried (1934) [226]	10	Orthovolt	80,0	20,0	60,0	20,0
Bakke (1939) [34]	83	Orthovolt	82,0	18,0	64,0	18,0
Toschke (1941) [758]	26	Orthovolt	42,3	0,0	42,3	57,7
Cocchi (1943) [125]	107	Orthovolt	68,2	24,3	43,9	31,8
Pape et Gölles (1954) [594]	30	Orthovolt	66,7	20,0	46,7	33,3
Hess et Bonmann (1955) [305]	70	Orthovolt	24,3	4,3	20,0	75,7
Wieland et Kuttig (1965) [812]	31	Orthovolt	77,4	54,8	22,6	22,6
Wieland (1966) [813]	44	Orthovolt	89,0	52,3	36,7	11,0
Mitrov et Harbrov (1967) [527]	120	Orthovolt	77,5	27,5	50,0	22,5
Grasshoff (1970) [265]	55	Orthovolt	56,4	10,9	45,5	43,6
Zschache (1972) [840]	73	Orthovolt	65,8	9,6	56,2	34,2
Hess (1974) [304]	23	Orthovolt	39,1	21,7	17,4	60,9
Hassenstein (1976) [289]	120	Orthovolt	69,2	35,9	33,3	30,8
Lindner et Freislederer (1982) [473]	53	Orthovolt	43,3	9,4	33,9	56,7
Jardinier (1988) [241]	8	Orthovolt	75,0	12,5	62,5	25,0
Keilholz (1998) [399]	7	Orthovolt	71,4	28,6	42,8	28,6
Schultze (2000) [686]	31	Orthovolt	38,7	9,7	29,0	61,3
Ruppert (2004) [659]	7	Orthovolt	67,0			33,0
Total	895		62,9	21,1	41,7	37,2

Tableau 5 Revue de la littérature sur les résultats de la radiothérapie de la coxarthrose douloureuse

4.1.3 Radiothérapie pour les arthroses douloureuses des petites articulations (mise à jour 2022)

4.1.3.1 Définition de l'arthrose

L'arthrose se définit avant tout comme une atteinte pathologique d'une ou plusieurs articulations, caractérisée par un remaniement articulaire plus ou moins marqué. Elle peut s'accompagner d'une destruction du cartilage, d'une formation osseuse néoformée et de modifications de la capsule articulaire ainsi que de la synoviale.

4.1.3.2 Épidémiologie

Presque toutes les personnes de plus de 65 ans présentent des signes radiographiques d'arthrose, souvent sans symptômes cliniques associés. Les femmes sont nettement plus souvent touchées que les hommes (rapport environ 75 % / 25 %). L'évolution de la maladie peut être accélérée ou aggravée par certaines conditions telles que le diabète, l'hyperuricémie, les affections endocriniennes, les troubles vasculaires ou les traumatismes.

4.1.3.3 Étiologie

Les contraintes mécaniques et les modifications physico-chimiques liées au temps jouent un rôle majeur dans le développement de l'arthrose. Avec l'avancée en âge, le métabolisme articulaire ralentit, entraînant un déséquilibre entre la charge appliquée et la capacité de résistance du cartilage et de l'os [581], ce qui favorise l'usure articulaire.

On distingue l'arthrose primaire, liée à une surcharge mécanique (maladie du sujet âgé) de l'arthrose secondaire, consécutive à des affections inflammatoires ou traumatiques [136].

Les différentes phases de l'arthrose:

- Phase 1: La surface lisse du cartilage est endommagée et devient rugueuse.
- Phase 2: Apparition de fissures et déchirures au sein du cartilage.
- Phase 3: Le cartilage est progressivement détruit par des microtraumatismes, son élasticité diminue, une ostéosclérose réactionnelle se développe en raison de l'augmentation de la pression sous-chondrale, avec formation d'ostéophytes.
- Phase 4: L'os sous-chondral est mis à nu, débute ainsi une usure osseuse, le liquide synovial pénètre dans la cavité médullaire à travers les défauts de la lame sous-chondrale, entraînant la formation de kystes ("géodes") typiques.
- Phase 5: La surface articulaire est recouverte d'un tissu de granulation (en cas de mouvement sans pression) ou évolue vers une ankylose (en cas d'immobilité prolongée).

4.1.3.4 Diagnostic

Tableau clinique

L'arthrose peut toucher une seule articulation, mais survient fréquemment dans un contexte polyarticulaire, impliquant plusieurs articulations (adjacentes). Sur le plan subjectif, les premiers symptômes sont une sensation de lourdeur et une raideur de l'articulation atteinte, suivies de douleurs, d'un gonflement et parfois d'une perte de la fonction articulaire. La douleur est généralement décrite comme profonde et persistante, s'aggravant à la mise en charge et s'atténuant au repos.

Données radiologiques

À la radiographie, on observe un pincement des interlignes articulaires. L'atrophie du cartilage s'accompagne d'une sclérose sous-chondrale. Des ostéophytes typiques apparaissent aux bords de l'articulation, et, aux stades tardifs, des kystes sous-chondraux (géodes) deviennent visibles.

En scintigraphie osseuse, le scintigrame triphasique constitue un examen très sensible, mais peu spécifique. Il est utile dans le diagnostic différentiel entre inflammation, néoplasie ou nécrose avasculaire.

Le scanner (CT) et l'IRM sont également utilisés pour affiner le diagnostic, notamment afin d'exclure des métastases osseuses chez un patient atteint d'un cancer connu, ou une ostéomyélite. L'IRM permet en outre de détecter une synovite, pouvant ainsi identifier une arthrose débutante avant l'apparition des remaniements osseux visibles en radiographie. La mise en évidence, sur les séquences en suppression de graisse, de modifications du signal évoquant un œdème médullaire osseux correspond à des lésions pré-érosives potentiellement réversibles, sans corrélat radiographique conventionnel [634].

4.1.3.5 Possibilités thérapeutiques

Physiothérapie

La thermothérapie, qu'elle soit appliquée sous forme de chaleur ou de froid, peut entraîner un soulagement des douleurs. Les massages et la kinésithérapie sont également employés. Dans certains cas, une immobilisation à l'aide d'attelles pour arthrose ou la réalisation d'une arthrodèse chirurgicale peuvent également améliorer les symptômes.

Traitement médicamenteux

Le traitement pharmacologique constitue l'un des piliers de la prise en charge de l'arthrose. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont le plus souvent utilisés. Ils inhibent la cyclooxygénase (COX), enzyme clé dans la formation des prostaglandines. La diminution de la synthèse de ces médiateurs de la douleur et de l'inflammation permet d'obtenir un effet antalgique et anti-inflammatoire. Les glucocorticoïdes présentent une excellente efficacité anti-inflammatoire, mais peuvent induire des effets secondaires notables tels que des effets diabétogènes ou cataboliques [88]. Les applications topiques (pommades ou pansements contenant des agents anti-inflammatoires) entraînent moins d'effets systémiques indésirables, mais leur efficacité antalgique reste limitée en cas de douleurs intenses.

Radiosynoviorthèse (radiosynovectomie)

La radiosynoviorthèse est une thérapie locale aujourd'hui largement utilisée. Connue depuis environ cinquante ans, elle repose sur la destruction radiogénique contrôlée de la synoviale inflammatoire par injection intra-articulaire d'un radionucléide sous forme colloïdale [491]. Selon le degré d'activité

inflammatoire, la membrane synoviale hypertrophiée est irradiée, ce qui entraîne sa destruction sélective, suivie d'une fibrose de la surface synoviale. La portée maximale du rayonnement étant de quelques millimètres, cette méthode atteint toutefois ses limites en cas d'épaississement synovial massif [194].

Autres options thérapeutiques

Parmi les autres approches figurent l'homéopathie, l'acupuncture et autres thérapies alternatives ainsi que les biothérapies ("biologicals"), qui visent à moduler directement la réponse immunitaire [634]. Le traitement par ultrasons peut également donner de bons résultats [138]. Enfin, les chirurgies reconstructrices et les prothèses articulaires constituent des solutions de dernier recours, réservées aux cas réfractaires aux traitements conservateurs.

4.1.3.6 Radiothérapie

Schéma de dose

Des doses totales de 3,0 à 6,0 Gy sont administrées en fraction de 0,5 à 1,0 Gy, à raison de deux ou trois séances par semaine. Selon les recommandations de la DEGRO pour l'irradiation des maladies non malignes [517, 705], le schéma suivant est préconisé :

- En cas d'inflammation aiguë avec une durée des symptômes < 3 mois, une dose par fraction de 0,5 Gy est recommandée.
- En cas de durée des symptômes > 3 mois, il est recommandé d'utiliser une dose de 1,0 Gy par fraction [704, 705].

Si l'effet obtenu est insuffisant, une deuxième série de traitement à la même dose peut être envisagée après un intervalle de 6 à 8 semaines.

Les rayons X de 100 à 200 kV peuvent être utilisés. Lors de l'emploi de photons de 6 MV, il est recommandé d'appliquer un bolus de 5 mm sur les petites articulations afin d'obtenir une distribution de dose satisfaisante à une profondeur de 5 mm. Une technique de champs parallèles opposés est préférable à la technique à champ unique direct.

Données cliniques récentes

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo/sham RT, publiée en 2018, portant sur 56 patients atteints d'arthrose symptomatique des mains, n'a pas mis en évidence d'effet antalgique supérieur au placebo [524]. Cependant, 39,3 % des patients (n = 22) présentaient une durée des symptômes supérieure à 5 ans avant la radiothérapie, ce qui constitue une limite méthodologique majeure [524]. Une étude plus récente, publiée par Niewald et al. (2021), a montré une amélioration notable de la douleur avec des schémas de 6 × 0,5 Gy ou 6 × 0,05 Gy, sans différence significative d'efficacité entre les deux doses [554]. Dans cette étude, la durée moyenne des douleurs avant traitement était de 56,2 mois et 49,6 mois dans les deux groupes, soit des valeurs comparables à celles de l'étude de 2018 [524]. Ces résultats suggèrent que l'absence de différence d'efficacité entre les deux schémas pourrait être liée à un traitement trop tardif dans l'évolution de la maladie. Il est donc recommandé de prendre en charge les patients plus précocement, idéalement dans les six premiers mois suivant l'apparition des symptômes.

Définition du volume cible

La planification de l'irradiation doit respecter les recommandations de l'ICRU 50, incluant la définition précise du volume cible (l'articulation atteinte) et l'établissement du point de référence de dose.

Lors de l'irradiation des doigts ou des orteils, les ongles doivent être protégés au plomb dans la mesure du possible.

L'indication de la radiothérapie doit être posée après concertation interdisciplinaire (orthopédiste, rhumatologue, algologue, etc.). Les résultats radiologiques et l'examen clinique doivent constituer la base de décision. Dans le cadre de l'analyse bénéfique/risque, les rayonnements ionisants ne doivent être envisagés que lorsque les autres traitements sont moins efficaces ou plus risqués que la radiothérapie. Toutes les mesures de radioprotection doivent être appliquées (choix de l'incidence, collimateurs, protections plombées, etc.) afin de minimiser l'irradiation des organes à risque.

Une information complète du patient sur les effets secondaires possibles ou potentiels doit être fournie avant le traitement, et un consentement éclairé écrit doit être recueilli. La documentation des données initiales, la préparation du plan de traitement et le réglage initial des champs relèvent du radiothérapeute et doivent être documentées. Les irradiations ultérieures doivent être effectuées sous la supervision d'un spécialiste.

Évaluation des résultats cliniques

L'évaluation finale peut être réalisée selon le score de von Pannewitz [704]:

- Catégorie 0: Réponse complète, absence totale de douleur et de symptômes.
- Catégorie 1: Amélioration majeure, nette réduction de la douleur avec alternance de périodes sans douleur et de gêne légère.
- Catégorie 2: Amélioration, diminution de la gêne, la douleur restant à un niveau tolérable.
- Catégorie 3: Inchangé, aucune amélioration notable ou retour à l'état antérieur après une amélioration transitoire.
- Catégorie 4: Aggravation, aggravation des symptômes malgré la radiothérapie.

4.1.3.7 Résumé

La radiothérapie de l'arthrose des petites articulations constitue une thérapie efficace, peu coûteuse et à faible risque, représentant une alternative intéressante aux autres formes de traitement. Cependant, en raison du risque général lié à l'exposition aux rayonnements ionisants, une évaluation soigneuse du rapport bénéfique/risque est indispensable, en particulier chez les patients jeunes, notamment en dessous de 40 ans.

Environ 75 % des patients atteints d'arthrose des petites articulations trouvent un bénéfice dans l'irradiation antalgique. Même après plus de 5 ans, un soulagement durable des douleurs est observé chez plus de la moitié de ces patients [362].

Une dose totale de 6,0 Gy permet d'obtenir de bons résultats, non seulement chez des patients ayant déjà subi de nombreux traitements antérieurs, mais aussi chez ceux présentant une ancienneté des

douleurs supérieure à 10 ans. Bien qu'il soit préférable de débiter la radiothérapie précocement dans l'évolution de la maladie, il n'existe pas de différence significative dans le taux de succès thérapeutique en fonction de la durée des symptômes. De même, la localisation, l'âge ou le sexe ne constituent pas de facteurs pronostiques déterminants.

Une deuxième série d'irradiation permet d'obtenir une réponse positive dans plus de 80 % des cas. Une troisième série peut encore apporter une amélioration antalgique, bien que moins marquée que la seconde.

En ce qui concerne la radioprotection, compte tenu de la répartition par âge des patients (médiane de 65 ans), le risque tumoral secondaire est considéré comme négligeable [92]. Pour les gammes de doses utilisées dans la radiothérapie de l'arthrose, aucun cas de cancer radio-induit n'a été rapporté dans la littérature [85, 319, 324, 840].

4.1.3.8 Recommandation

La radiothérapie peut être effectuée si elle est indiquée.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

4.1.4 Syndrome de l'épaule douloureuse

4.1.4.1 Définition

Le syndrome de l'épaule douloureuse regroupe la périarthrite scapulo-humérale (periarthritis ou periarthropathia humeroscapularis), ainsi que l'omarthrose et l'arthrite acromio-claviculaire.

La périarthropathia humeroscapularis englobe un ensemble de pathologies dégénératives et inflammatoires des tissus mous péri-articulaires de l'épaule, telles que la bursite sous-acromiale ou sous-deltaïdienne, les tendinopathies des différents tendons (du muscle supra-épineux, du biceps brachial, et de la coiffe des rotateurs), ainsi que les tendinopathies d'insertion au niveau du processus coracoïde. Les premières descriptions cliniques remontent à Duplay et Codman [126, 176].

4.1.4.2 Épidémiologie

Le syndrome de l'épaule douloureuse touche environ 2 à 5 % de la population, principalement les personnes de plus de 40 ans et les femmes ménopausées. Les patients diabétiques présentent un risque multiplié par cinq de développer cette affection. L'épaule du membre dominant est plus fréquemment atteinte.

4.1.4.3 Étiologie et pathogenèse

L'hyper-sollicitation mécanique entraînant des microtraumatismes répétés est souvent considérée comme la cause principale des altérations inflammatoires des tendons et des bourses séreuses.

Au cours de l'évolution chronique, ces processus inflammatoires et cicatriciels peuvent évoluer vers une calcification, bien que celle-ci ne soit pas toujours corrélée à la symptomatologie [313]. Des calcifications sont fréquemment visibles à la radiographie chez les patients symptomatiques, mais peuvent aussi être observées chez des sujets asymptomatiques [238, 523, 614, 672].

Les tendons de la coiffe des rotateurs, distendus par des dépôts calciques, peuvent provoquer une sténose sous-acromiale, responsable d'une limitation importante de l'abduction, connue sous le nom de syndrome d'impingement [427, 546].

4.1.4.4 Diagnostic et diagnostic différentiel

Le bilan diagnostique comprend, l'anamnèse clinique, l'examen clinique complet, incluant l'évaluation de la mobilité active et passive ainsi que la force musculaire contre résistance, en particulier en élévation et en abduction, et des radiographies de l'épaule sur plusieurs incidences.

4.1.4.5 Options thérapeutiques générales

Les options de traitement incluent l'application topique ou systémique d'anti-inflammatoires, les applications locales de froid, l'électrothérapie, les ultrasons ou le traitement par ondes de choc, l'injection locale de substances anti-inflammatoires, la kinésithérapie, et, dans certains cas, des interventions chirurgicales.

Plusieurs revues Cochrane sont disponibles sur le sujet, mais aucune des approches conservatrices n'a démontré une efficacité élevée de manière constante.

4.1.4.6 Radiothérapie

Dès 1898, Sokoloff rapportait l'utilisation des rayonnements pour le traitement des lésions articulaires douloureuses. En 1925, Staunig publiait son expérience portant sur plus de 400 patients présentant des douleurs de l'épaule [729, 738].

Dans la littérature, l'évaluation des résultats repose souvent sur le score de von Pannewitz [590]. L'effet de la radiothérapie est souvent retardé, et l'évaluation du succès thérapeutique n'est pertinente que plusieurs semaines après le traitement. Une réponse clinique, définie comme une diminution significative de la douleur ou une disparition complète des symptômes, est rapportée chez 58 à 100 % des patients atteints de syndrome de l'épaule douloureuse. Sur 7928 patients évalués

rétrospectivement, 55 % sont devenus indolores, 33 % ont présenté une amélioration, et seulement 12 % ont gardé une symptomatologie inchangée [313].

Aucune étude moderne randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo n'est disponible à ce jour. Trois études historiques, avec de faibles effectifs, un suivi court et des schémas de dose non conventionnels, n'ont pas montré d'effet supérieur au placebo [256, 613, 775].

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le traitement est initié tôt dans l'évolution ou dans les formes aiguës, c'est-à-dire avant 6 mois d'évolution [1, 11, 32, 243, 266, 303, 329, 419, 423, 436, 460, 473, 523, 602, 721]. Les données concernant une réponse plus favorable en présence de calcifications sont contradictoires [11, 32, 115, 238, 424, 440, 473, 493, 504, 602].

De nombreux auteurs ont rapporté une disparition des calcifications après radiothérapie [1, 11, 23, 32, 34, 59, 80, 98, 423, 424, 427, 436, 440, 459, 483, 721, 739]. Cependant, la régression radiologique des calcifications n'est pas corrélée pas avec l'amélioration clinique des symptômes [32, 34, 59, 427, 436, 440].

Une sélection rigoureuse des patients pourrait améliorer les résultats thérapeutiques, ce qui est pertinent compte tenu d'un risque tumoral faible mais réel [98, 669, 674].

Indication

Selon les données actuelles, la radiothérapie à faible dose est recommandée et peut être proposée comme option thérapeutique efficace et bien tolérée dans les syndromes douloureux de l'épaule, avant toute intervention chirurgicale, lorsque les traitements conservateurs sont inefficaces, mal tolérés ou contre-indiqués et que les procédures chirurgicales apparaissent trop invasives.

Définition du volume cible

Le volume cible doit inclure l'ensemble de l'articulation de l'épaule ainsi que les structures osseuses et musculaires adjacentes, en excluant le poumon adjacent et la glande mammaire du champ d'irradiation. En cas de tendinite isolée du sus-épineux ou du sous-deltaïdien, un volume plus restreint peut être défini.

Technique

Un appareil d'orthovoltage ou un accélérateur de haute énergie peut être utilisé. La dose doit être prescrite à une profondeur définie, par exemple au centre de l'articulation de l'épaule. Les doses par fraction sont de 0,5 à 1,0 Gy, pour une dose totale de 3,0 à 6,0 Gy, administrée à raison de 2 à 5 séances par semaine.

Évaluation de la réponse au traitement

Les objectifs principaux du traitement sont le soulagement de la douleur et l'amélioration de la mobilité. La résorption des calcifications éventuelles ne constitue pas un objectif thérapeutique.

L'évaluation peut s'appuyer sur les scores fonctionnels ou sur les échelles visuelles analogiques (EVA), permettant de mesurer la mobilité et l'intensité de la douleur.

4.1.4.7 Recommandation

La radiothérapie peut être effectuée si elle est indiquée.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

4.2 Enthésopathies

4.2.1 Bursite trochantérienne

4.2.1.1 Définition

La bursite trochantérienne (BT) est un diagnostic-sommaire regroupant des inflammations aiguës ou chroniques, non bactériennes, des bourses séreuses autour du grand trochanter. Dans la littérature anglo-américaine, les termes « trochanteric pain syndrome » ou « greater trochanter pain syndrome » sont fréquemment utilisés comme synonymes [129,130].

4.2.1.2 Épidémiologie

Selon les estimations, la BT, avec une fréquence de 10–25 %, constitue l'un des syndromes douloureux les plus fréquents de la région de la hanche dans les pays industrialisés occidentaux [818]. La répartition selon l'âge montre un pic entre la 4^e et la 6^e décennie de vie [472,714], tandis que le sexe féminin est touché environ 3 à 4 fois plus souvent [711,723,757]. Segal et al. [711], dans une étude multicentrique rétrospective incluant 3026 adultes, ont rapporté une prévalence de 17,6 %. Lieviense et al. [472] ont décrit une incidence de 1,8 cas pour 1000 habitants/an.

4.2.1.3 Étiologie et pathogénèse

L'apparition de la BT est très probablement multifactorielle. Une micro-traumatisation chronique des tissus, due à une surcharge mécanique persistante ou à une utilisation inadéquate, ainsi qu'une dysfonction musculo-ligamentaire régionale, sont considérées comme des causes probables. Le tableau symptomatique typique est souvent déclenché par un événement aigu, tel qu'une sollicitation inhabituelle, un traumatisme local ou une pression chronique sur le trochanter [714,818]. Ces sollicitations peuvent par exemple résulter d'une coxarthrose douloureuse ou d'un syndrome lombaire. La coïncidence avec un syndrome lombaire est rapportée dans 20–35 % des cas [129,476,711,757].

L'âge avancé, le sexe féminin, des douleurs ipsilatérales du tractus ilio-tibial, une gonarthrose ou coxarthrose activée, le surpoids et la présence d'un syndrome lombaire sont considérés comme des facteurs de risque favorisant l'apparition d'une BT [476,711,818].

4.2.1.4 Diagnostic, diagnostic différentiel

La BT est avant tout un diagnostic clinique. Le symptôme principal est une douleur aiguë, intermittente ou chronique irradiant, chez environ 50 % des patients, depuis la région trochantérienne le long du côté latéral de la cuisse jusqu'au genou le long du tractus ilio-tibial. Le décubitus sur le côté atteint, la position debout prolongée, la position assise jambes croisées, la montée d'escaliers ainsi que la course intensive sont fréquemment rapportés comme déclencheurs. En revanche, la douleur peut parfois diminuer lors de la marche normale. Le test de Patrick-Faber permet souvent une provocation de la douleur à l'examen clinique. Une faiblesse des abducteurs peut apparaître en cas de persistance prolongée, se manifestant par un signe de Trendelenburg positif.

L'imagerie peut confirmer le diagnostic clinique. Dans les formes prolongées, des calcifications tissulaires périrochantériennes non spécifiques peuvent être visibles à la radiographie. Une distension des bourses séreuses peut être détectée par échographie. L'examen d'imagerie de choix, notamment en vue d'une planification opératoire, est l'IRM. Les séquences pondérées en T2 permettent une détection fiable des modifications inflammatoires des bourses et des lésions des insertions musculaires [69,434,793].

Le diagnostic différentiel inclut un prolapsus discal aigu ou d'autres douleurs d'origine vertébrale, fracture du col fémoral en abduction, la coxarthrose, une coxite non spécifique, une ténosynovite ou des tendinopathies d'insertion de la musculature de la hanche.

4.2.1.5 Options thérapeutiques (généralités)

Le traitement de première intention est conservateur, car une régression spontanée des symptômes est possible [489]. Les modifications comportementales jouent un rôle important, notamment la décharge mécanique, la réduction pondérale ou l'arrêt des sollicitations déclenchantes. Pratiquement tout l'éventail des thérapies physiques est utilisé, y compris la thérapie par ondes de choc extracorporelles [231] [245,372,781]. Pour une thérapie locale analgésique et anti-inflammatoire, les applications de froid, les AINS et les infiltrations locales de corticoïdes se sont avérées efficaces, permettant une rémission des douleurs dans 60–100 % des cas [41,127,183].

La chirurgie doit être réservée aux cas réfractaires au traitement conservateur. Différentes techniques opératoires ont été décrites, notamment les résections de bourses ouvertes ou assistées endoscopiquement [33,196,214,688,725], les ostéotomies du trochanter [261], ainsi que les incisions ou allongements de la fascia lata [607] ou du tractus ilio-tibial [119].

4.2.1.6 Rôle particulier de la radiothérapie

Les données publiées concernant l'efficacité de la radiothérapie à faible dose dans la BT sont très limitées (n = 157) [47,251,386,515,519,573]. Glatzel et al. [251] ont rapporté une série de 34 patients (30 femmes, 4 hommes) traités entre juillet 1996 et mars 2000 par orthovoltage (175 kV, 20 mA, SSD 40 cm) pour une « tendinopathie d'insertion » au niveau du grand trochanter. Une dose unique de 1,0 Gy était administrée trois fois par semaine, la dose totale par série était de 6,0 Gy, 5 patients ont reçu une seconde série. Le suivi moyen était de 14 mois. Trois mois après la fin du traitement, 38 % étaient asymptomatiques (CR), 18 % présentaient une nette amélioration, 29 % une amélioration modérée et 15 % n'avaient connu aucune amélioration ou avaient aggravé leurs symptômes.

Olschewski et Klein [573] ont rapporté 10 ans plus tard 26 patients (20 femmes, 6 hommes) traités entre octobre 2008 et septembre 2009 pour un total de 27 localisations. Chez plus de 80 %, les symptômes persistaient depuis plus d'un an. Les contrôles étaient effectués à intervalles de 3 mois à l'aide d'un score de douleur. Au total, six patients (23 %) avaient une rémission complète, 13 (50 %) une rémission partielle et sept (27 %) n'avaient aucune modification. Aucune complication significative n'a été observée, à l'exception d'un érythème transitoire.

Micke et al. [515] ont publié en 2017 une série de 27 patients de ≥ 70 ans. Après un suivi moyen de 29 mois (3–39), 69,2 % étaient indolores ou nettement améliorés. Kaltenborn a rapporté 60 cas avec un taux de réponse de 70 % après 3 mois, dont 37 % étaient sans douleur [386]. Bartmann [47] a décrit 70 cas avec un suivi moyen de 24 mois (3–40) : 29,9 % sans douleur, 16,4 % nettement améliorés, 19,4

% légèrement améliorés, 29,9 % inchangés et 4,5 % aggravés. Ces résultats ont ensuite été publiés en 2018 [519].

Schéma de dose/technique de RT

Par analogie aux autres affections dégénératives inflammatoires, des doses uniques de 0,5 à 1,0 Gy sont utilisées, pour une dose totale de 3,0 à 6,0 Gy par série. En raison de la possibilité de rémission spontanée, les symptômes devraient persister au moins trois mois avant toute indication de radiothérapie. Compte tenu de la proximité anatomique, une protection maximale des gonades est nécessaire, en particulier chez les personnes en âge de procréer.

La technique doit permettre d'inclure de manière sûre les bourses gluteus maximus superficielles et profondes, primaires et secondaires, ainsi que la bourse glutéo-fémorale caudale, qui peut s'étendre jusqu'à 7 cm craniocaudalement en cas d'inflammation importante [826]. Avec un accélérateur linéaire, des champs opposés sont recommandés. Des photons de 6–10 MV permettent une distribution homogène. Une planification par scanner ou une IRM préalable peuvent être envisagées pour déterminer précisément l'extension des bourses. Les données publiées se limitent aux irradiations en orthovoltage, pour obtenir une distribution homogène, 2–3 champs (face + latéral) sont recommandés.

4.2.1.7 Recommandation

La radiothérapie peut être effectuée si elle est indiquée.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

4.2.2 Radiothérapie de la fasciite plantaire

4.2.2.1 Définition

Inflammation de l'aponévrose plantaire avec possible formation d'une épine calcanéenne au niveau de la limite distale du calcaneum, douleurs et gêne à la marche dues à l'inflammation elle-même ainsi qu'à la pression de l'épine sur les structures molles de la plante du pied.

4.2.2.2 Épidémiologie

L'incidence est d'environ 8–10 %, et 10 % des coureurs sont concernés. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. Le pic d'âge se situe au-delà de 40 ans [520].

4.2.2.3 Étiologie

Le mécanisme sous-jacent est une pronation anormale de l'arrière-pied. Celle-ci peut être favorisée par des malformations de la jambe ou du pied (tibia vara, pied équin, varus du pied), mais aussi par le surpoids, des activités sportives inadaptées ou des chaussures inadéquates [520].

4.2.2.4 Pathogenèse

L'étirement excessif de l'aponévrose plantaire entraîne des microtraumatismes, surtout au niveau de son insertion proximale sur le calcaneum. Ceci provoque une inflammation chronique favorisant la formation d'une épine osseuse [520].

4.2.2.5 Diagnostic

Anamnèse

Outre l'anamnèse générale, il convient d'évaluer la durée des douleurs, les traitements antérieurs, ainsi que la charge sportive et professionnelle sur le talon. Il faut également déterminer les situations qui aggravent ou améliorent la symptomatologie.

Examen clinique

L'examen orthopédique et la radiographie standard sont indispensables. Selon la situation, l'échographie, la scintigraphie osseuse ou l'IRM [412] peuvent être ajoutées. Pour évaluer la symptomatologie, des questionnaires standardisés doivent être utilisés, par exemple celui du GCGBD [556].

Classification

Il est également recommandé d'utiliser un score standardisé, par exemple le score de calcanodynie selon Rowe [556,655].

4.2.2.6 Autres options thérapeutiques

Synthèse de la méta-analyse de Salvioli et al. (2017) [664]

Certaines modalités non médicamenteuses — notamment les ondes de choc, la thérapie laser, les orthèses, la radiofréquence échoguidée, le dry needling et le taping — montrent un effet supérieur au placebo, avec un niveau de preuve faible à modéré.

Autres exemples de méta-analyses

- Plasma riche en plaquettes vs. Injection de corticostéroïdes (Yang et al., 2017 [830])
- Injections de corticoïdes (David et al., 2017 [142])
- Thérapie par ondes de choc extracorporelles (Sun et al., 2017 [748]; Lou et al., 2017 [484])
- Injections de toxine botulique A (Tsikopoulos et al., 2016 [765])
- Semelles/orthèses (Lee et al., 2009 [464]; Hawke et al., 2008 [295])

Dans l'ensemble, les preuves sont faibles à modérées. Les meilleures données sont celles qui concernent les ondes de choc et les orthèses.

4.2.2.7 Radiothérapie

Mécanisme d'action

Les mécanismes biologiques de l'effet antalgique de la radiothérapie à faible dose restent incomplètement élucidés. Historiquement, plusieurs hypothèses ont été avancées, impliquant une action sur l'endothélium, le pH tissulaire, le système nerveux autonome, ainsi qu'une modulation de l'activité enzymatique locale.

Des travaux plus récents ont mis en évidence des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, incluant une modulation de la fonction macrophagique, une induction de l'apoptose, une altération de la sécrétion de cytokines — notamment du transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) — ainsi qu'une diminution de l'adhérence des macrophages et des granulocytes aux cellules endothéliales. Par ailleurs, une augmentation de la mort cellulaire médiée par les polynucléaires neutrophiles a également été décrite.

Sur le plan radiobiologique, l'effet anti-inflammatoire maximal est observé pour des doses par fraction comprises entre 0,3 et 0,7 Gy [21,234,323,643,647,649]

Indications

La radiothérapie est indiquée dans le traitement de l'épine calcanéenne douloureuse évoluant depuis plus de trois mois, en cas d'échec des traitements conservateurs. En principe, les patients âgés de moins de 40 ans ne doivent pas être irradiés. Entre 30 et 40 ans, la radiothérapie peut être envisagée de manière exceptionnelle après échec documenté de toutes les alternatives thérapeutiques non invasives. Une confirmation clinique et radiologique de l'épine calcanéenne est indispensable avant toute indication de radiothérapie [556].

Technique

La technique de référence repose sur une irradiation en orthovoltage avec un champ plantaire. Une attention particulière doit être portée à l'utilisation d'un bolus sur les faces latérale, dorsale et médiale du talon, afin d'assurer une homogénéité adéquate de la dose en profondeur. Une alternative consiste en une irradiation par photons de 4 à 6 MV issus d'un accélérateur linéaire, en utilisant deux champs latéraux opposés. Dans ce cas, la dosimétrie est réalisée conformément aux recommandations de l'ICRU, avec un point de référence situé au centre du talon.

Schéma de dose et fractionnement

La dose totale recommandée est comprise entre 3,0 et 6,0 Gy, délivrée par fractions de 0,5 à 1,0 Gy, à raison de deux séances par semaine. Sur la base des données radiobiologiques et des travaux d'Ott et al. [579], une dose par fraction de 0,5 Gy est actuellement privilégiée dans la majorité des centres.

Résultats cliniques (données rétrospectives)

Les résultats cliniques sont généralement évalués selon la classification de von Pannewitz [589].

Les séries rétrospectives rapportent une disparition complète de la douleur dans 13 à 81 % des cas, et une amélioration significative dans 7 à 70 % des cas (synthèse dans [520]).

Mücke et al. (2007) [535] ont identifié plusieurs facteurs pronostiques favorables, notamment la réalisation d'une seule série de radiothérapie, un âge supérieur à 58 ans et l'utilisation d'une irradiation en haute énergie. Badakhshi et al. (2014) [30], Koca et al. (2014) [428] et Uysal et al. (2015) [773] rapportent une absence complète de douleur chez au moins 58 % des patients après traitement. Hermann et al. (2013) [301] n'ont mis en évidence aucune influence significative de la taille du champ d'irradiation sur l'intensité de la douleur résiduelle. Hautmann et al. (2014) [294] décrivent un bénéfice clinique d'une réirradiation chez les patients présentant un échec thérapeutique initial.

Étude « patterns of care » : voir Micke et al. (2004) [516]

Études randomisées

Heyd et al. (2001) [319] ont comparé deux schémas de dose, 3,0 Gy (0,5 Gy par fraction) versus 6,0 Gy (1,0 Gy par fraction), administrés deux fois par semaine. Aucune différence significative d'efficacité clinique n'a été observée entre les deux protocoles.

Niewald et al. (2012) [555], avec un suivi moyen de 48 semaines, ont comparé une radiothérapie standard (6,0 Gy en fractions de 1,0 Gy) à une irradiation à très faible dose (0,6 Gy en fractions de 0,1 Gy), également deux fois par semaine. La dose standard s'est révélée nettement supérieure en termes de soulagement de la douleur.

Ott et al. (2013, 2014) [579,580] ont évalué, avec un suivi médian de 32 semaines, un schéma de 6,0 Gy (1,0 Gy par fraction) versus 3,0 Gy (0,5 Gy par fraction), administrés deux fois par semaine. Les résultats cliniques étaient équivalents dans les deux groupes. Ces données ont conduit, dans la majorité des centres, à une réduction des doses totales vers 3,0 Gy en fractions de 0,5 Gy.

Niewald et al. [553] et Prokein et al. (2017) [620], avec un suivi moyen de 48 semaines, ont comparé un schéma de 6,0 Gy en fractions de 1,0 Gy deux fois par semaine à un schéma de 6,0 Gy en fractions de 0,5 Gy trois fois par semaine. Les résultats étaient identiques, sans mise en évidence d'un effet clinique du fractionnement chez les patients.

Comparaisons randomisées avec des traitements alternatifs

Canyilmaz et al. (2014) [108] ont comparé la radiothérapie aux injections de corticoïdes, avec un suivi médian de 12,5 mois. La radiothérapie s'est montrée supérieure en termes de contrôle de la douleur.

Gogna et al. (2016) [255] ont comparé la radiothérapie au plasma riche en plaquettes (PRP), avec un suivi de 6 mois, et ont observé des résultats cliniques comparables entre les deux modalités.

4.2.2.8 Résumé et recommandation

L'indication de la radiothérapie doit être posée en cas de symptomatologie clinique évocatrice, confirmée par des éléments cliniques et des examens d'imagerie.

Un schéma d'irradiation est recommandé avec une dose totale de référence de 3,0 Gy (pouvant être portée jusqu'à 6,0 Gy), administrée en fractions unitaires de 0,5 Gy (jusqu'à 1,0 Gy), à raison de deux à trois séances par semaine.

La radiothérapie peut être réalisée en orthovoltage ou à l'aide de photons issus d'un accélérateur linéaire.

Une amélioration ou une disparition des douleurs est obtenue chez jusqu'à 90 % des patients, généralement sans effets indésirables cliniquement significatifs.

La radiothérapie doit être réalisée en présence d'une indication.

Niveau de preuve 1b, grade de recommandation A

4.2.3 Radiothérapie dans le syndrome du coude

4.2.3.1 Définition

Le syndrome du coude correspond à un état douloureux acquis, lié à des modifications dégénératives du tissu conjonctif au niveau des zones d'insertion des tendons musculaires sur l'épicondyle latéral (radial) ou l'épicondyle médial (ulnaire) de l'humérus.

Différents termes sont utilisés comme synonymes dans la littérature, notamment tendinopathie d'insertion, tendinopathie, tendinite ou épicondylite [62]. En cas de symptomatologie latérale, on parle également d'épicondylopathie humérale latérale, de crampe de l'écrivain [657], de coude du tennisman ou de tennis elbow.

4.2.3.2 Épidémiologie

La prévalence du syndrome du coude dans la population générale adulte âgée de 40 ans et plus est estimée entre 1 et 4 % [720]. La pathologie survient préférentiellement entre la quatrième et la sixième décennie de la vie [152,281,720,824]. Aucune différence nette selon le sexe n'a été clairement établie, toutefois, la majorité des études suggèrent une incidence légèrement plus élevée chez les femmes [200,461,719,720,824]. Les douleurs sont plus fréquemment localisées du côté radial et touchent plus souvent le membre dominant [281,314,640,718]. À ce jour, aucun facteur socio-économique déterminant n'a pu être identifié [162,281].

4.2.3.3 Étiologie et pathogenèse

Les principales hypothèses physiopathologiques reposent sur l'idée que des surcharges mécaniques, des mouvements répétitifs, cycliques et intensifs, notamment en contraction excentrique, entraînent une forme de fatigue tissulaire. Celle-ci conduit à des lésions structurelles submicroscopiques responsables de modifications inflammatoires, inflammatoires-dégénératives, dégénératives ou microtraumatiques, évoluant secondairement vers des phénomènes réparatifs à caractère dégénératif [511].

Sur le plan morphologique, les corrélats histopathologiques de la symptomatologie douloureuse décrits au niveau des insertions tendineuses comprennent des signes de lipoïdose, de hyalinisation, de désorganisation et fragmentation des fibrilles tendineuses, des dépôts calciques, ainsi que des phénomènes de nécrose et de fibrose [622,681,682].

Par ailleurs, des proliférations vasculaires et cellulaires caractéristiques ont également été rapportées dans ce contexte [441,616,630,667]. Les ruptures tendineuses sont généralement interprétées comme une conséquence du processus dégénératif sous-jacent [681].

4.2.3.4 Diagnostic et diagnostic différentiel

Anamnèse

Le symptôme cardinal est une douleur dépendante de l'effort, survenant notamment lors de la préhension, du port ou du maintien de charges. Dans certains cas, l'intensité douloureuse peut être

telle que des gestes de la vie quotidienne, comme une poignée de main ou le soulèvement d'une tasse, deviennent difficiles, voire impossibles.

Outre les douleurs liées à l'activité, des douleurs nocturnes ou de repos sont plus rarement rapportées. L'anamnèse met fréquemment en évidence des activités inhabituelles (par exemple le port prolongé d'un nourrisson) ou des gestes répétitifs, notamment en lien avec le travail sur écran ou des activités professionnelles spécifiques [652].

Examen clinique

Le signe clinique déterminant est une douleur localisée au niveau de l'épicondyle huméral latéral ou médial [720]. Cette douleur peut irradier le long du bras, aussi bien en proximal qu'en distal [116].

À l'examen, la flexion et l'extension du coude sont généralement conservées. En revanche, la pronation, en particulier contre résistance, est typiquement douloureuse et parfois limitée par la douleur.

Les signes inflammatoires visibles, les déficits moteurs ou sensitifs associés, ainsi que les troubles vasculaires ne sont pas caractéristiques du syndrome du coude.

Tests cliniques spécifiques

- Test de Thomsen [314]
- Test d'extension du majeur [314]
- Extension forcée du poignet [314]
- Test de levée de chaise (Chair test) [314]

Imagerie et stadification

En cas de douleurs persistantes, une radiographie standard du coude en deux incidences fait partie du bilan de base, notamment afin d'exclure des processus néoplasiques fortuits [123]. Le plus souvent, les clichés radiographiques sont normaux ou compatibles avec l'âge, bien que des calcifications au niveau des insertions tendineuses puissent parfois être observées.

Pour une évaluation complémentaire, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue la modalité de choix, permettant une excellente analyse des tissus mous et la mise en évidence d'éventuelles modifications inflammatoires [671,795].

À ce jour, aucune classification stadiale universellement acceptée du syndrome du coude n'a été établie.

4.2.3.5 Options thérapeutiques (hors radiothérapie)

- Évitement des surcharges mécaniques chroniques
- Thérapie extracorporelle par ondes de choc [67,679]
- Ionophorèse [67,369]
- Laserthérapie [67,68,685]
- Prise en charge physiothérapeutique [67,571]
- Acupuncture [67,685,761]

- Orthèses et bandages [67,679]
- Infiltrations de corticostéroïdes [661,679,824]
- Injections de toxine botulinique [235,384]
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [67,679]
- Thérapies cellulaires [132,564]
- Traitement chirurgical [116,128,416]

4.2.3.6 Radiothérapie

Résultats publiés

Entre 1923 et 2011, les résultats de la radiothérapie du syndrome du coude ont été rapportés chez plus de 2 000 patients. Dans la majorité des publications, un taux de réponse thérapeutique $\geq 70\%$ est décrit. Les données détaillées sont présentées dans le tableau 6.

Indication

La radiothérapie anti-inflammatoire à faible dose du syndrome du coude constitue une option thérapeutique efficace et peut être recommandée lorsque les traitements conservateurs n'ont pas permis d'obtenir une amélioration satisfaisante, ou sont associés à des effets indésirables inacceptables, ou sont contre-indiqués, et lorsqu'un traitement chirurgical n'est ni indiqué, ni réalisable, ni souhaité par le patient [317,696].

Définition du volume cible

Le volume cible doit inclure l'ensemble de l'épicondyle huméral latéral ou médial, ainsi que les structures osseuses et musculaires adjacentes.

La délimitation du volume cible peut être réalisée soit cliniquement au simulateur, soit dans le cadre d'une planification tridimensionnelle (3D).

En raison de la localisation extra-articulaire de l'épicondyle, il n'est pas nécessaire d'inclure l'ensemble de la capsule articulaire dans le volume cible.

Technique d'irradiation

Orthovoltage

Selon la localisation de la douleur, un champ fixe est positionné sur l'épicondyle huméral latéral ou médial. La mise en place du champ est réalisée cliniquement au niveau de l'épicondyle douloureux.

Accélérateur linéaire

L'irradiation est réalisée à l'aide de champs opposés latéraux, en utilisant des photons de basse énergie. Le point de référence dosimétrique est situé sur l'axe du faisceau, à une profondeur correspondant à la moitié du diamètre articulaire.

Schéma de doses

- Dose par fraction: 0,5 Gy
- Dose totale par série: 3,0 Gy

- Fréquence: 2 à 3 séances par semaine

Les dimensions usuelles des champs d'irradiation sont 7 × 7 cm, 6 × 8 cm ou 10 × 10 cm.

En cas de persistance des douleurs, une seconde série de radiothérapie peut être envisagée après un intervalle de 10 à 12 semaines.

Évaluation de la réponse thérapeutique

Le critère principal d'évaluation du traitement est la réduction de la douleur.

L'évaluation standardisée doit reposer sur l'échelle visuelle analogique (EVA / VAS) et/ou le score de von Pannewitz [589,590].

Pour des analyses fonctionnelles plus approfondies, notamment dans un cadre scientifique, peuvent être utilisés:

- la méthode Neutral-0 [753],
- le test de Thomsen [314],
- le test d'extension du majeur [314],
- l'extension forcée du poignet [314],
- le Chair test (test de levée de chaise) [314],
- éventuellement un score de Morrey modifié [531].

4.2.3.7 Recommandation

La radiothérapie devrait être réalisée en présence d'une indication.

Niveau de preuve 2c, grade de recommandation B.

Réf.	Année	Cas (n)	Technique	Taux de réponse [%]	CR [%]	PR [%]	NC [%]
Bon C. [273]	1923	15	Orthovolt	93	33	60	7
Mustakallio et al. [541]	1939	18	Orthovolt	96	82	14	4
Cocchi U. [125]	1943	22	Orthovolt	59	41	18	41
Canigiani [107]	1946	23	Orthovolt	87	70	17	13
Morvay E. [532]	1953	102	Orthovolt	94	94	-	6
Hess et al. [305]	1955	65	Orthovolt	89	54	35	11
Pizon P. [612]	1957	10	Orthovolt	100	80	20	-
Reinhold et al. [633]	1961	212	Orthovolt	90	58	32	10
Germe H. [400]	1965	4	Orthovolt	25	-	-	75
		3	Co-60	100	-	-	-

Wieland et al. [812]	1965	15	Orthovolt	87	74	13	13
de Pannewitz G. [592]	1970	43	Orthovolt	90	52	38	10
Zschache [840]	1972	150	Orthovolt	69	5	64	31
Keinert et al. [401]	1975	639	Orthovolt	84	64	20	16
Görlitz et al. [259]	1981	50	Orthovolt	84	54	30	16
Mantell B.S. [494]	1986	30	Orthovolt	47	40	7	53
Gärtner et al. [240]	1988	26	Orthovolt	50	-	-	50
		44	Co-60	64	-	-	36
Kammerer et al. [388]	1990	299	Orthovolt	73	16	57	27
Sautter-Bihl et al. [669]	1993	11	Co-60	91	64	27	9
Schäfer et al. [674]	1996	30	Cs-137	75	57	18	25
Heyd et al. [314]	1997	45	Co-60	69	16	53	31
Seegenschmiedt et al. [696,700]	1998	85	Orthovolt	91	54	37	8
Ott et al.[577]	2012	199	Orthovolt	91	18	73	9
Ott et al.[578]	2014	199	Orthovolt	94	51	43	6
Leszek M et al. [469]	2015	50	Megavolt	70	-	-	-

Tableau 6 Résultats après radiothérapie pour le syndrome du coude

4.3 Maladies hyperprolifératives du tissu conjonctif

4.3.1 Radiothérapie dans la maladie de Dupuytren

4.3.1.1 Introduction

La maladie de Dupuytren ou Dupuytren's Disease (DD) en anglais est une affection hyperproliférative du tissu conjonctif et du tissu adipeux sous-cutané prenant naissance au niveau de l'aponévrose palmaire d'une ou des deux mains, avec induration du tissu conjonctif de la paume et une extension progressive vers les doigts. Cette affection porte le nom de l'anatomiste français, le baron Guillaume Dupuytren (1777–1835), bien qu'elle ait également été décrite par Felix Platter (1614) et Astley Cooper (1824) [177,178]. La sclérose progressive et la rétraction de l'aponévrose palmaire entraînent la formation de nodules et de cordes fibreuses épaisses, ce qui conduit à terme à des limitations fonctionnelles sévères de la main et des doigts et, en raison d'une contracture en flexion, à des limitations dans la vie professionnelle et les loisirs. De manière analogue, la maladie de Ledderhose (Ledderhose's Disease, LD), abordée dans la section suivante, est une affection hyperproliférative du tissu conjonctif et du tissu adipeux sous-cutané prenant naissance au niveau de l'aponévrose plantaire d'un ou des deux pieds, et ne s'étendant que rarement à l'avant-pied et aux orteils [12,28,95,124,462,485,522,526,534,610,624,678,786,828,833].

4.3.1.2 Épidémiologie et étiologie

La DD se manifeste sous plusieurs formes, touchant de façon préférentielle le territoire du nerf ulnaire dans la région du quatrième et du cinquième doigt de la main. Cependant, des formes radiales et mixtes polytopiques de DD sont également observées. Au cours de la vie, la maladie se manifeste généralement des deux côtés ; environ 10 % à 15 % de tous les patients atteints de DD présentent également une LD, tandis que chez 25 % à 30 % de tous les patients avec un diagnostic initial de LD, une DD est également présente. Il est donc toujours utile de demander au patient s'il existe une atteinte des mains et des pieds, et d'inspecter et palper systématiquement toutes les extrémités lors de la première consultation.

Un risque accru est rapporté chez les personnes d'origine "caucasienne", mais la maladie survient également en dehors de ce groupe ethnique. Dans les pays industrialisés occidentaux, la prévalence est de 1 % à 3 %. Dans certaines régions (Irlande/certaines régions de la France), elle atteint jusqu'à 17 %. À un âge plus avancé (à partir de 40 ans), le risque de maladie augmente. Les hommes sont généralement atteints jusqu'à trois fois plus souvent que les femmes. À ce jour, aucune corrélation avec la latéralité manuelle n'est connue, mais dans la majorité des cas, une atteinte bilatérale survient à un moment donné. Les causes de la maladie restent controversées. Toutefois, un risque accru de maladie est connu en cas d'antécédents familiaux positifs (parent du premier ou du second degré), d'abus d'alcool et de tabac, de maladie hépatique (en particulier la cirrhose), de diabète sucré, de présence d'épilepsie ou d'utilisation de médicaments antiépileptiques, ainsi qu'en cas de survenue d'autres fibromatoses telles que la LD, la maladie de La Peyronie, la formation de chéloïdes après chirurgie ou le syndrome de l'épaule gelée (capsulite rétractile) [91,485,503,522,540,698,707,828].

4.3.1.3 Pathogenèse et stadification

Sur le plan histopathologique et clinique, trois stades de la maladie (selon Luck) peuvent être distingués. Ils sont importants pour la possibilité de traitement par radiothérapie [485]:

(1) Dans la phase de prolifération, on retrouve initialement en plus grand nombre des cellules inflammatoires et surtout des fibroblastes fortement prolifératifs, ce qui entraîne une formation accrue de collagène de type I. Parallèlement, on observe une augmentation des macrophages et des cellules inflammatoires périvasculaires [18]. Cette phase de la maladie est radiosensible étant donné la radiosensibilité des cellules inflammatoires et des fibroblastes proliférants.

(2) Dans la phase d'involution, les processus réparateurs dominent déjà. Il se produit une accumulation de myofibroblastes dans le tissu fibreux, ce qui initie la formation de nodules et de cordes. Cette phase n'est que faiblement radiosensible et l'effet de la radiothérapie se limite aux fibroblastes existants, inhibant leur prolifération.

(3) Dans la phase résiduelle, l'activité des fibroblastes est suspendue, le collagène s'accumule, ce qui s'accompagne d'un durcissement du tissu conjonctif atteint et conduit finalement à des contractures en flexion/à une majoration de la formation cicatricielle au niveau des doigts concernés. Cette phase de la maladie ne se prête pas à la radiothérapie.

Dans la DD, en plus des fibroblastes caractéristiques, on retrouve donc également des « myofibroblastes ». Gabbiani et al. ont mis en évidence pour la première fois ces myofibroblastes dans le tissu pathologique [232]. Ces cellules, apparentées aux cellules musculaires lisses, sont des fibroblastes modifiés présentant des myofilaments intracytoplasmiques. L'origine tissulaire des myofibroblastes n'est pas claire. Une prolifération des cellules endothéliales des capillaires a été évoquée, celles-ci migrant ensuite en tant que péricytes et proliférant dans le fascia [756].

Le stade clinique de la maladie est évalué selon Tubiana et al. [766]. Cette classification, importante pour la pratique clinique, repose sur la sévérité du déficit d'extension au niveau des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales atteintes (voir Tableau 9).

Grad 0:	keine (sichtbaren) Veränderungen, ggfs. nur Frühsymptom	keine Indikation zur RT
Grad N:	Knoten ohne Beugekontraktur	sehr gute Indikation zur RT
Grad N/I:	Beugekontraktur von 1° bis 10° mit Nachweis von Knoten	hohe Wirksamkeit der RT
Grad I:	Beugekontraktur 11 bis 45° mit Nachweis von Knoten	geringe Wirksamkeit der RT
Grad II:	Beugekontraktur 46 bis 90° mit Nachweis von Knoten	keine Wirksamkeit der RT
Grad III:	Beugekontraktur 91 bis 135° mit Nachweis von Knoten	keine Wirksamkeit der RT
Grad IV:	Beugekontraktur >135° mit Nachweis von Knoten	keine Wirksamkeit der RT

Tableau 7 Classification clinique des stades de la maladie de Dupuytren et importance pour l'indication de la radiothérapie

Selon cette classification, le stade I couvre déjà un spectre clinique très large, allant d'un déficit fonctionnel minimal jusqu'à un déficit fonctionnel nettement marqué. Afin de permettre une meilleure différenciation pour l'indication de la radiothérapie au cours de l'évolution clinique, le stade /grade N a donc été subdivisé en N(0), sans contracture en flexion, et N/I, avec une légère contracture en flexion allant jusqu'à 10° [398]. Cette subdivision n'est, jusqu'à présent, utilisée que par les radiothérapeutes. Pour les chirurgiens de la main, ce sont des déficits fonctionnels à partir de 30° qui sont pertinents pour l'indication de mesures thérapeutiques invasives (par ex. fasciotomie percutanée à l'aiguille).

4.3.1.4 Options thérapeutiques

Sans aucune prise en charge thérapeutique, des taux de progression clinique (augmentation des nodules et des cordes, majoration du déficit angulaire des doigts) dans plus de 50 % des stades précoces ont été observés après plus de six ans [51,193].

Procédures non chirurgicales

Outre une attitude purement attentiste (stratégie « wait and see ») jusqu'à la mise en œuvre éventuellement nécessaire de mesures chirurgicales, il est possible, au stade précoce, de réduire les facteurs de risque (par ex. arrêt du tabac et de la consommation d'alcool), de modifier certains traitements médicamenteux (par ex. arrêt du sulfate de chondroïtine, des médicaments antiépileptiques) et, le cas échéant, d'introduire une prise de médicaments à visée préventive (comme la vitamine E). Les traitements conservateurs, au sens d'un traitement médicamenteux systémiques, n'ont jusqu'à présent montré aucun effet à long terme. L'administration systémique de médicaments est donc considérée comme inefficace. Par ailleurs, il manque des études contrôlées randomisées menées sur le long terme.

L'efficacité de la radiothérapie locale pour éviter une progression au stade précoce de la maladie de Dupuytren est connue grâce à de nombreuses études cliniques de phase 1–2 (voir Tableau 9) [4,205,300,306,398,430,487,698,699,707,788,799], mais elle n'est solidement démontrée que par quelques rares études contrôlées de phase 3.

Procédures chirurgicales

Les traitements chirurgicaux sont considérés comme efficaces, car ils ne sont en principe utilisés que pour corriger les déficits fonctionnels existants. Des troubles fonctionnels dans la vie quotidienne et un déficit fonctionnel d'extension de 30°–45° sont des indications généralement acceptées pour des

mesures chirurgicales. L'objectif est l'amélioration de la fonction, une guérison par des moyens chirurgicaux n'est pas encore possible. Les procédures chirurgicales sont donc limitées aux stades avancés de la maladie.

On distingue deux approches chirurgicales. Parmi les procédures mini-invasives figure la fasciotomie percutanée à l'aiguille, mais diverses interventions chirurgicales ouvertes plus étendues sont également envisagées, telles que la fasciectomy partielle pour des atteintes limitées et la fasciectomy totale pour des atteintes étendues. Ces procédures sont considérées comme bien évaluées et établies en chirurgie (chirurgie de la main et chirurgie plastique) [193,244,340,457,503,526]. Il n'existe toutefois pas d'études randomisées comparant les différentes procédures chirurgicales. De manière générale, on peut s'attendre, avec les traitements chirurgicaux de la main, à un taux global de complications significatif de l'ordre de 15 %–20 % [151]. En outre, malgré les mesures chirurgicales réalisées, une nouvelle progression ou une récurrence de la maladie survient à long terme dans 30 %–50 % des cas, à l'intérieur ou en dehors de la zone opérée.

Injection enzymatique (collagénase)

Depuis deux décennies, une méthode non chirurgicale pour le traitement de la DD a été développée aux États-Unis ; au stade avancé (contracture avancée), elle consiste à injecter une enzyme spécifique du tissu conjonctif (collagénase clostridienne) dans la corde fibreuse afin de la dissoudre partiellement, puis de la « rompre » mécaniquement. Les cordes de tissu conjonctif dur étant constitués principalement de collagène, elles peuvent être dégradées en l'espace de quelques heures par la collagénase injectée ; dans la plupart des cas, une première tentative de rupture manuelle et mécanique des cordes – comme lors de la fasciotomie percutanée à l'aiguille – est effectuée au bout de seulement 24 heures. Les études contrôlées de phase 1/2 menées pour l'autorisation de mise sur le marché ont montré que, dans la plupart des cas, même des doigts fortement incurvés pouvaient être à nouveau largement étendus après un mois. L'injection enzymatique est donc considérée comme une méthode efficace et une alternative possible à la chirurgie de la main. La thérapie semble également efficace à plus long terme, mais des preuves statistiquement significatives de son effet à long terme font encore défaut à ce jour [408]. Globalement, le traitement par collagénase s'est progressivement imposé, dans le répertoire de la chirurgie de la main, comme thérapie mini-invasive en cas d'atteinte isolée ou limitée de la DD, ainsi qu'en cas de récurrence [353].

Depuis 2011, le traitement par collagénase est en principe approuvé à la fois en Europe et en Allemagne (nom de marque : Xiapex®). Le médicament a été retiré du marché en Allemagne, mais peut être obtenu dans d'autres pays ; toutefois, pour des raisons de coût, ce traitement n'est pas remboursé par toutes les caisses d'assurance maladie légales.

4.3.1.5 Radiothérapie au stade précoce

La radiothérapie de la DD continue d'être regardée avec scepticisme du point de vue de la chirurgie de la main, entre autres parce que les preuves à long terme issues d'études cliniques font encore défaut [36,377]. Les mécanismes d'action des rayonnements ionisants sur les fibroblastes proliférants et les myofibroblastes au stade précoce, qui ont été démontrés sur le plan radiobiologique [641,656], ne sont pas non plus connus des chirurgiens. Il est donc d'autant plus important d'expliquer de manière adéquate la radiothérapie aux patients et aux médecins référents et de ne l'appliquer qu'au bon stade et pour des indications cliniquement bien établies.

En tant que traitement non chirurgical, la radiothérapie peut stopper la progression de la maladie même aux stades précoces (stades N et N/I). Les zones atteintes de la paume (ou de la plante du pied dans la LD) peuvent être efficacement irradiées au moyen de rayons X superficiels (par ex. 125–150 kV) ou d'électrons (4–6 MeV). Au cours de ce processus, toutes les régions non atteintes de la main et du pied sont individuellement exclues du champ d'irradiation à l'aide d'écrans de plomb.

Différents schémas de dose ont été établis par le passé. Des doses par fraction de 2–4 Gy ont été administrées pour des doses physiques totales de 20–40 Gy. Il n'existe que très peu d'études cliniques avec des résultats à long terme (suivi supérieur à 5 ans) ou d'études avec un groupe témoin non traité ou traité différemment permettant d'évaluer à quel moment l'irradiation est utile et quel schéma de dose est le plus efficace.

De nombreuses étapes standardisées sont nécessaires pour réaliser un traitement par radiothérapie.

Anamnèse / examen clinique

En raison de l'évolution prolongée de la maladie, il est recommandé de disposer d'une anamnèse et d'un examen clinique à long terme pour permettre des comparaisons ultérieures, ainsi que d'une documentation systématique, incluant une documentation photographique.

Les formulaires de documentation correspondants pour le recueil de l'anamnèse et la consignation des constatations cliniques sont inclus (dans sa version originale, en Allemand) dans cette recommandation. Il est recommandé de toujours enregistrer et photographier la configuration de la zone atteinte en lien avec les champs d'irradiation choisis afin de pouvoir attribuer ultérieurement de façon précise d'éventuelles réactions radiques aiguës et/ou chroniques ainsi que d'éventuelles récurrences à l'intérieur ou à l'extérieur du champ de radiothérapie.

Les nodules et les cordes palpables sont généralement marqués directement sur la peau avec un crayon de couleur. Pour obtenir une image à l'échelle 1:1, il est possible de réaliser une photocopie sur un photocopieur standard ou une photographie numérique. Cette étape garantit une comparabilité objective des constatations initiales avec celles lors des suivis à 3, 12 et 36 mois après la radiothérapie. Les symptômes subjectifs et les modifications des plaintes peuvent être consignés par écrit et sous forme de tableaux.

Indication

L'indication de la radiothérapie dans les formes précoces de DD est strictement liée à la présence d'une maladie à un stade précoce et active. Cette détermination doit être faite soit lors de la prise de l'anamnèse clinique, sur base d'informations précises fournies par le patient, soit ultérieurement sur base de constatations cliniques et d'une observation sur une période de 3–6 mois. L'indication repose sur le raisonnement radiobiologique selon lequel les fibroblastes et myofibroblastes proliférants jouent un rôle pathogène essentiel dans la progression de la maladie.

La radiothérapie n'est pas considérée comme utile au stade précoce en l'absence de progression prouvée, dans la « phase d'inactivité » lorsque la maladie est stable depuis plusieurs années, ni dans les formes fortement avancées (par ex. à partir d'un déficit angulaire > 30°). Dans chacun de ces cas, les cibles radiobiologiques — les fibroblastes et myofibroblastes proliférants — ne sont pas présentes ou ne sont pas activées. Une nouvelle stimulation de ces cellules par des facteurs de croissance peut survenir, par exemple après un traumatisme ou une chirurgie ouverte de la main, ce qui explique

pourquoi un traitement postopératoire par rayonnements ionisants peut avoir un sens dans de tels cas, comme cela a été mis en œuvre avec succès dans le traitement des chéloïdes. Toutefois, il manque des études cliniques pertinentes sur la situation postopératoire et sur l'éventuelle utilisation de la radiothérapie, ou des premières données cliniques pour une indication sûre.

Documentation et planification de la radiothérapie

Avant le traitement, le patient doit recevoir une information détaillée sur le suivi à long terme et prospectif de la prise en charge. Les facteurs de risque potentiels (nicotine, alcool) doivent être abordés, y compris en ce qui concerne la possibilité d'une augmentation des effets secondaires de la radiothérapie. Il est en principe logique d'informer également le patient d'un léger risque accru de cancer local à long terme dans la région irradiée [367]. En outre, il convient de souligner la nécessité de contrôles de suivi réguliers.

La radiothérapie est basée sur les constatations cliniques objectivement déterminées au niveau de la paume ou de la plante du pied, en incluant une marge de sécurité suffisante. L'irradiation est réalisée soit sur un appareil d'orthovoltage (avec une tension de tube de 125–150 kV), avec un champ de 10 × 15 cm, à une distance foyer-peau de 30–40 cm, soit sur un accélérateur linéaire, avec des électrons de 4–6 MeV et un bolus de 5 mm pour ajuster l'effet de dose en profondeur. Les zones non atteintes de la paume ou de la plante du pied sont individuellement protégées par un caoutchouc plombé (pour l'irradiation orthovoltage) ou par un absorbeur de plomb de 1 cm (pour l'irradiation par électrons). La région entre D1 (pouce) et D2 (index) n'est généralement pas irradiée, car la fonctionnalité du pouce en opposition aux doigts est moins importante sur le plan fonctionnel que le déficit d'extension croissant des doigts D2–D5. Des exceptions sont, par exemple, les patients nécessitant une fonction manuelle particulière ou très exigeante, comme pour la pratique du piano.

La recommandation pour la détermination du volume cible est une marge de sécurité de 2 cm en proximal et distal, et de 1 cm en médial et latéral par rapport aux nodules et cordes cliniquement reconnaissables. Les limites du champ doivent être documentées par un croquis ou par photographie, car d'autres mesures thérapeutiques peuvent s'avérer nécessaires ultérieurement au cours de l'évolution de la maladie.

Schéma de dose en radiothérapie

Dans le cadre d'une étude « Patterns of Care » de la DEGRO, il a été constaté que différents schémas de radiothérapie sont appliqués en Allemagne ou ont été évalués cliniquement dans des études. Il est remarquable que la plupart des centres utilisent des schémas hypofractionnés avec des doses unitaires relativement élevées, supérieures ou égales à 3 Gy, pour atteindre des doses totales supérieures ou égales à 30 Gy, ce qui est étayé par les études cliniques. En revanche, un autre schéma fréquemment appliqué, consistant en 10 × 2 Gy sur 2 semaines, jusqu'à 20 Gy, ne repose que sur des preuves limitées issues d'une seule étude clinique.

Avec les fibroblastes / myofibroblastes comme cellules cibles ou l'hyperprolifération comme mécanisme cible pertinent, on peut supposer que des doses unitaires plus élevées ont un effet global plus favorable sur la prolifération. Des analyses radiobiologiques correspondantes de Brenner et al. confirment cette idée selon laquelle des doses unitaires et des doses totales plus élevées sont plus susceptibles d'être utilisées dans les processus de maladies fibromateuses [91].

À cet égard, les résultats des études de phase 1/2 réalisées à ce jour ainsi que ceux d'une étude contrôlée de phase 3 jouent un rôle important dans la définition plus précise des « schémas standards » en radiothérapie. En dehors de ces données, aucun autre schéma radiothérapeutique ne peut être recommandé en principe, à moins d'être testé de manière contrôlée dans un essai clinique.

1)	3 x 10 Gy → 30 Gy	au radium 1 x par mois [204] (concept historique, non pratiqué actuellement)
(2)	8 x 4 Gy → 32 Gy	(respectivement 2 x 4 Gy/semaine avec 4 semaines de pause) sur 3 mois (concept historique, actuellement pratiqué par les dermatologues)
(3)	7 x 3 Gy → 21 Gy	(tous les 2 jours répartis sur 14 jours au total) (évalué jusqu'à présent uniquement dans le cadre d'une étude randomisée)
(4)	10 x 3 Gy → 30 Gy	(5 x 3 Gy en 2 séries / 12 semaines de pause) sur 3 mois (concept souvent pratiqué, qui a également été évalué dans le cadre d'une grande étude monocentrique randomisée)

Tableau 8 Schémas de radiothérapie publiés pour la maladie de Dupuytren et signification clinique

4.3.1.6 Résultats cliniques de la radiothérapie dans la DD

Dans de nombreuses études de phase I/II non contrôlées et monocentriques – pour la plupart menées en Europe, notamment en Allemagne – le concept de radiothérapie prophylactique au stade précoce de la maladie de Dupuytren a été développé avec succès [154,300,306,398,430,487,788,799,838]. Néanmoins, la radiothérapie ne s'est pas encore imposée au niveau international [465,575,746]. Cela pourrait s'expliquer, en plus d'une infrastructure insuffisante (formation, expérience), par l'absence actuelle d'études randomisées de phase III apportant une preuve convaincante [36,377].

Dans une étude de phase I/II, 206 patients (297 mains et 426 nodules et/ou cordes) ont été traités par orthovoltage (énergie 50 kV, 25 mA, filtre aluminium 1 mm, tube rond de 4 cm) selon un schéma de 2 x 4 Gy par semaine, à des intervalles de 3 à 4 semaines, pour une dose totale de 32 Gy délivrée. Lors du suivi à long terme, jusqu'à 27 ans (médiane 40 mois), 93 patients (45 %) ont présenté une diminution des symptômes, 72 (35 %) sont restés stables et 41 (20 %) ont présenté une progression des symptômes. La satisfaction subjective, évaluée sur une échelle visuelle analogique en 10 points (0 = insatisfait ; 10 = extrêmement satisfait), atteignait en moyenne 7,9 points. Au total, 92 (22 %) nodules et/ou cordes ont disparu après l'irradiation.

Les effets indésirables radiques aigus comprenaient un érythème chez 42 patients (20 %), une sécheresse cutanée chez 82 (40 %) et une desquamation cutanée chez 8 (4 %). Les effets tardifs comprenaient une sécheresse cutanée chez 41 patients (20 %), une atrophie cutanée chez 7 (3 %), une perte de la fonction des glandes sudoripares chez 8 (4 %), des télangiectasies chez 6 (3 %), une desquamation cutanée chez 5 (2 %) et des troubles sensitifs chez 4 (2 %). Une durée des symptômes inférieure à 20 mois avant l'irradiation s'est révélée être un facteur pronostique favorable. Aucun autre facteur pronostique de réponse n'a été identifié [838].

Ce n'est que grâce aux analyses cliniques à long terme, en particulier les études d'Erlangen et d'Essen, qu'il a été possible de démontrer de manière convaincante l'efficacité clinique à long terme. Ces études montrent toutefois qu'avec l'allongement de la durée de suivi, le taux de réponse diminue, en particulier aux stades plus avancés I à IV, mais aussi à partir d'un déficit d'extension de 10 à 30°, le processus pathologique semblant alors moins influençable. Ainsi, la radiothérapie est surtout envisagée aux stades où il n'existe pas encore ou seulement peu de limitations fonctionnelles, et où il n'y a donc pas de traitements concurrents. Cette conception et cette stratégie thérapeutique ont entre-temps été adoptées dans plusieurs autres pays/régions d'Europe, par exemple par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni, qui définit les recommandations thérapeutiques pour le National Health Service (NHS) en Angleterre, au Pays de Galles, en Écosse et en Irlande du Nord [545].

Importance de l'étude d'Erlangen

Pour l'indication de la radiothérapie et l'évaluation de l'évolution à long terme, l'étude d'Erlangen joue un rôle particulier. Entre 12/1982 et 02/2006, un total de 135 patients (208 mains) ont été recrutés pour le traitement et, à partir de 1985, systématiquement revus et analysés en fonction de divers facteurs liés au patient et à la maladie, ainsi que de paramètres pronostiques. Concernant le schéma de radiothérapie, aucune comparaison spécifique de schémas n'a été entreprise durant cette période ; tous les patients/cas ont reçu le même schéma de 10 × 3 Gy en 2 séries de 5 × 3 Gy, séparées par un intervalle de 6 à 8 semaines, pour une dose totale de 30 Gy. Une technique orthovoltage avec une énergie suffisante (120 kV, 20 mA, filtre aluminium 4 mm) et un collimateur individuel (plomb malléable) a été utilisée. La durée médiane de suivi était de 13 ans (intervalle 2–25 ans).

Par rapport à la situation initiale avant traitement, 123 cas (59 %) sont restés stables à long terme et 20 cas (10 %) se sont améliorés, tandis que 65 cas (31 %) ont présenté une progression. En fonction du stade initial, 87 % des cas au stade N sont restés stables ou ont régressé ; au stade N/I, 70 % sont restés stables ou ont régressé, tandis que dans les stades plus avancés I à IV, le taux de progression augmentait nettement à long terme malgré la radiothérapie : 62 % des cas au stade I et 86 % au stade II étaient progressifs. Deux tiers des patients ont bénéficié d'une amélioration des symptômes tels que brûlures, prurit, sensation de pression ou de tension.

Une légère réaction cutanée sèche a été observée chez 32 % des patients. Une radiothérapie antérieure n'a pas augmenté le taux de complications péri- ou postopératoires en cas d'intervention ultérieure. En outre, aucun cas de cancer induit par la radiothérapie n'a été observé.

Importance de l'étude d'Essen

L'étude d'Essen est actuellement la seule étude randomisée contrôlée prospective dans laquelle un groupe témoin non traité a été comparé, sur le long terme, à deux schémas de radiothérapie différents. De 01/1997 à 12/2009, un total de 489 patients (291 hommes, 198 femmes) ont été recrutés et suivis pendant au moins 5 ans (intervalle 5–13 ans). En raison d'atteintes bilatérales, 718 mains au total ont été évaluées. Selon la classification de Tubiana, 470 mains (65,5 %) étaient au stade N, 124 (17 %) au stade N/I (déficit de 10°), 106 (15 %) au stade I (déficit de 11–45°) et 18 (2,5 %) au stade II (déficit de 46–90°). Après information sur les différentes options (stratégie « wait and see » versus radiothérapie), 83 patients (122 mains) ont choisi une simple surveillance clinique, tandis que 406 patients (596 mains) ont opté pour la radiothérapie et ont été randomisés entre deux schémas de dose :

- 207 patients (303 mains) ont reçu 10 × 3 Gy en 2 séries de 5 × 3 Gy, séparées par une pause de 10–12 semaines; la dose totale était de 30 Gy.
- 199 patients (297 mains) ont reçu 7 × 3 Gy en une seule série sur 2 semaines, avec seulement 3 fractions par semaine.

Le taux de réactions aiguës était modérément plus élevé pour le schéma à 7 × 3 Gy. Une réaction aiguë de grade 1 (CTC) est survenue chez 26,5 % des patients et une réaction de grade 2 chez 2,5 %. Des réactions tardives sous forme de sécheresse cutanée ont été observées chez 14 % des patients. Aucun cas de cancer radio-induit n'a été observé.

Après un suivi d'au moins 5 ans (durée moyenne 8,5 ans), 119 mains (16,5 %) présentaient une rémission des nodules, cordons et/ou symptômes, 383 (53 %) sont restées stables et 206 (29 %) ont présenté une progression clinique (augmentation des nodules ou cordons, aggravation des symptômes ou du déficit angulaire), progression qui a conduit à une intervention chirurgicale pour 97 mains (13,5 %). Le taux de progression dans le groupe témoin non traité était de 60 % pour toute forme de progression et de 30 % pour la chirurgie. En comparaison, les taux de progression des patients irradiés étaient significativement plus faibles: dans le groupe traité par 21 Gy, le taux de progression était de 24 % et 12 % ont été opérés; dans le groupe 30 Gy, le taux de progression était de 19,5 % et 8 % ont été opérés ($p < 0,0001$).

Ces résultats se sont confirmés pour tous les paramètres détaillés de la maladie lors de la comparaison des groupes traités au groupe témoin non traité, par exemple le nombre de nodules et de cordons, le déficit angulaire et divers symptômes ($p < 0,01$). Dans le groupe témoin, 63 mains (52 %) ont présenté une progression, contre 64 (22 %) et 49 (16 %) dans les groupes 21 Gy et 30 Gy respectivement. Globalement, chez les patients irradiés, une nouvelle progression ou une récurrence dans le champ irradié est survenue dans 50 mains (8 %), et une progression en dehors de la région irradiée dans 114 mains (19 %). En comparaison, ces taux étaient de 52 % et 28 % dans le groupe témoin. En cas de progression après radiothérapie, une intervention chirurgicale était possible sans augmentation du taux de complications ou d'effets indésirables (troubles de cicatrisation).

Les analyses uni- et multivariées ont identifié les paramètres suivants comme facteurs pronostiques de progression: le tabagisme (tendance statistique), une durée des symptômes supérieure à 24 mois avant l'initiation de la radiothérapie, le stade de la maladie, le déficit angulaire et l'atteinte des doigts (tous avec $p < 0,05$). Le facteur pronostique indépendant le plus important était le traitement lui-même, avec une différence nette entre radiothérapie et absence de radiothérapie, et un léger avantage du schéma à 30 Gy par rapport à celui à 21 Gy.

4.3.1.7 Résumé de la radiothérapie dans la maladie de Dupuytren

En appliquant les considérations radiobiologiques ainsi que les résultats et conclusions des études cliniques disponibles à la définition d'un « niveau de preuve (Level of Evidence, LOE) » et d'un grade de recommandation (GdR / Grade of Recommendation, GOR) pour la radiothérapie, les éléments suivants peuvent être retenus.

Indications

L'indication de la radiothérapie se limite au traitement primaire « prophylactique » aux stades précoces de la maladie, lors de la phase de « formation des nodules », avec une absence ou seulement un déficit d'extension minimal (au maximum 10 à 30°). Les résultats cliniques confirment le faible taux

de réponse aux stades plus avancés. De ce fait, il n'existe pas de « concurrence » ni de « chevauchement d'indication » entre la radiothérapie et les traitements chirurgicaux. L'objectif du traitement est de prévenir à temps la progression de la maladie afin d'éviter une (nouvelle) limitation fonctionnelle de la main et, le cas échéant, d'éviter une intervention chirurgicale autrement nécessaire.

Une irradiation au cours de la « phase inactive » de la maladie, en l'absence de progression objectivable sur une période de 3 à 6 mois, n'est pas indiquée. Dans cette situation, une stratégie de type « wait and see » est toujours recommandée, avec une évaluation annuelle subjective et objective de l'état clinique.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité de la radiothérapie après une intervention chirurgicale destinée à corriger un déficit fonctionnel avancé (stades I à IV), dans le but de prévenir une récurrence précoce ou tardive de nodules et/ou une nouvelle altération fonctionnelle. Ni le bon moment pour une telle irradiation, ni la dose efficace ne sont à ce jour établis. La radiothérapie n'est en règle générale pas recommandée dans ce contexte et, si elle est envisagée, elle doit être discutée au cas par cas en étroite concertation avec le chirurgien. Des études prospectives randomisées à long terme sont nécessaires dans ce domaine.

Technique de radiothérapie

Il est essentiel de bien définir le volume cible par un examen clinique minutieux, éventuellement complété par de l'imagerie (IRM, échographie), et de recourir à une technique d'irradiation optimale. Une délimitation du volume cible trop petite ou trop large n'est pas souhaitable. Le volume cible est toujours déterminé en fonction des lésions cliniquement visibles, en incluant une marge de sécurité supplémentaire de 1 à 2 cm. Malgré une technique soignée, des progressions ou récurrences, à l'intérieur ou en dehors du volume irradié, restent possibles.

On peut utiliser soit une technique orthovoltage avec une énergie suffisamment élevée (au moins 100–125 kV), soit des électrons (4–6 MeV) délivrés par un accélérateur linéaire, associés à un bolus de 5 mm. Aucune de ces deux techniques ne présente de supériorité intrinsèque lorsqu'elles sont correctement employées. L'utilisation de blocs de protection en plomb individualisés est en outre recommandée.

Schéma de radiothérapie

Sur la base des études cliniques réalisées à ce jour, incluant de nombreuses études de phase I–II, parfois avec un suivi prolongé, ainsi qu'une étude contrôlée de phase III, le niveau de preuve le plus élevé disponible montre une supériorité de la radiothérapie par rapport à une simple stratégie « wait and see ».

Une comparaison contrôlée directe entre les différents schémas de dose montre un léger avantage pour des schémas utilisant une dose par fraction d'au moins 3 Gy et une dose totale d'au moins 21 Gy. Les données disponibles sont insuffisantes pour les doses par fraction plus faibles, par exemple 2 Gy, ou pour des doses totales de 20 Gy. Le schéma de 10 × 3 Gy en 2 séries séparées de 8 à 12 semaines reste actuellement celui qui bénéficie du plus haut niveau de preuve.

Documentation et suivi

Les études cliniques réalisées jusqu'ici reposent sur une évaluation du succès thérapeutique à long terme. Une documentation rigoureuse et standardisée est donc recommandée. Le groupe de travail « Maladies bénignes » de la DEGRO a établi des formulaires correspondants (voir annexe, en allemand).

En particulier, une documentation sur base de photos avant traitement puis au cours du suivi est utile comme critère d'évaluation objective. Pour la collecte des symptômes et des limitations fonctionnelles, il est pertinent d'utiliser des questionnaires structurés (voir annexe, en allemand).

Pour l'évaluation du succès thérapeutique à court terme, une période minimale de suivi de 3 mois est nécessaire, idéalement 6 puis 12 mois. Le suivi à long terme peut ensuite être assuré annuellement, sans contact direct avec le patient, par le biais de formulaires de contrôle. En cas de nouvelle progression ou de réactions cutanées inhabituelles, une réévaluation rapide par le radiothérapeute est indiquée.

En règle générale, un « récurrence » ou « progression » est définie par l'apparition de nouveaux nodules et/ou cordes et/ou par une augmentation du déficit d'extension de 20 à 30° par rayon digital.

Rôle des études cliniques

Les résultats de l'étude d'Essen démontrent l'intérêt de la radiothérapie en cas de « maladie active » au stade précoce. En dehors de cette indication, l'utilisation potentielle de la radiothérapie dans la période postopératoire reste à évaluer, car des récurrences précoces et tardives y sont régulièrement observées. Dans des cas sélectionnés, après cicatrisation complète, quelques semaines après l'intervention (et non immédiatement en postopératoire comme pour le traitement des chéloïdes), on peut envisager à titre exploratoire une série d'irradiation de 5 × 3 Gy (15 Gy). Cette approche doit toutefois être discutée de manière interdisciplinaire et coordonnée étroitement avec le chirurgien traitant.

Le groupe de travail « Maladies bénignes » de la DEGRO recommande donc la mise en place d'une étude spécifique sur cette question.

4.3.1.8 Recommandation

Dans la maladie de Dupuytren, la radiothérapie ne doit être effectuée qu'au stade actif précoce de la maladie (stades N et N/I).

Niveau de preuve 2 c, degré de recommandation B

Remarque : Une radiothérapie après aponévrotomie percutanée à l'aiguille, injection de collagénase ou intervention(s) chirurgicale(s) n'a pas encore été évaluée et ne devrait être envisagée que dans le cadre de tentatives thérapeutiques individuelles ou d'un essai clinique contrôlé et systématique.

Étude (année)	Schéma de RT		Durée du suivi
	Dose par fraction	Dose totale	
Finney (1955) [205]	1-3x1.000 rad	1.000 - 3.000 rad	inconnu
Wasserburger (1956) [799]	1-3x1.000 rad	1.000 - 3.000 rad	"Longue durée"
Lukacs et al. (1978) [487]	(2x4 Gy) x 4 toutes les 4 semaines	32 Gy	inconnu
Vogt & Hochschau (1980) [788]	(2x4 Gy) x 4 toutes les 4 semaines	32 Gy	> 3 ans
Hesselkamp et al. (1981) [306]	(2x4 Gy) x 4 toutes les 4 semaines	40 Gy	1 - 9 ans
Köhler (1984) [430]	10x2 Gy 3- 5x / semaine	20 Gy	1 - 3 ans
Herbst et al. (1986) [300]	5-14x3 Gy 5x / semaine ; 2 séries	15 (30) Gy 42 Gy	> 1,5 ans
Keilholz et al. (1996 / 1997) [398]	10x3 Gy 5x / semaine ; 2 séries	30 Gy	de 1 à 12 ans; médián : 6 ans
Seegenschmiedt et al. (2001 et 2012) randomisé [698,699,706]	10x3 Gy versus 7x3 Gy versus Observation seule	30 Gy 21 Gy	5 - 13 ans; médián : 8,5 ans
Adamietz et al. (2000 / 2001) ; Betz et al. (2010) [4,64]	10x3 Gy 5x / semaine ; 2 séries	30 Gy	5 - 25 ans; médián : 12 ans
Schuster et al. (2015) [690]	7 x 3Gy (1 série) ou 10 x 3Gy (2 séries)	21Gy 30 Gy	médián : 30 mois
Zirbs et al. (2015) [838]	(2x4 Gy) x 4 toutes les 4 semaines	32 Gy	1 - 27 ans médián : 40 mois

Tableau 9 Schéma de radiothérapie pour la maladie de Dupuytren

Étude (année)	Patients (cas)		Suivi	Résultats cliniques [N (%)]		
	nombre	Stade (N)		Durée, nombre de patients (%)	"Régression"	"Stable"
Finney (1955) [205]	43	Non spécifié	FU: NA 25 (58%)	15 / 25 (60%) "bon résultat fonctionnel".		
Wasserburger (1956) [799]	213	Non spécifié	"long-term" 146 (69%)	"long-term cure" stade I : 62 sur 69 (90%) ; Stade II : 26 sur 46 (57%) ; Stade III : 10 sur 31 (32%)		
Lukacs et al. (1978) [487]	106	(I : 140) (II : 18)	FU : NA 36 (23%)	I : 26 / 32 (81%) II : 3 / 4 (75%)	I : 6 / 32 (19%)	aucun
Vogt & Hochschau (1980) [788]	154	(I : 98) (II : 4) (III : 7)	FU > 3 ans 109 (63%)	I : 21 / 98 (21%) II : 1 / 4 (25%) III : --	I : 73 / 98 (74%) II : 2 / 4 (50%) III : 6 / 7 (86%)	I : 4 / 98 (4%) II : 1 / 4 (25%) III : 1 / 5 (20%)
Hesselkamp et al. (1981) [306]	46		FU 1 - 9 ans 46 (53%)	24 (52%)	19 (41%)	3 (7%)
Köhler (1984) [430]	31		FU 1 - 3 ans 33 (87%)	7 (21%)	20 (61%)	6 (18%)
Herbst et al. (1986) [300]	33		FU > 1,5 ans 46 (100%)	Aucun	45 (98%)	1 (2%)
Keilholz et al. (1997) "Erlangen I" [398]	96 142 mains	(N : 82) (N/I : 17) (I : 30) (II : 13)	FU 1 - 12 ans ; médiane : 6 ans	10(7%) amélioré à 3 mois, 130 (92%) stable, 2 (1%) en progression Stades : N : 99%, N/I : 88%, I : 77%, II - IV : 54% sans progression		
Adamietz et al. (2001) "Erlangen II" [4]	99 176 mains	(N : 81) (N/I : 15) (I : 65) (II : 15)	FU 7 - 18 ans ; médiane : 10 ans	Stades N : 84%, N/I : 67%, I : 35%, II - IV : 17% sans progression		
Betz et al. (2010) "Erlangen III" [64]	135 208 Mains	(N : 115) (N/I : 33) (I : 50) (II : 10)	FU 2 - 25 ans ; médiane : 13 ans	20 (10%) améliorés au dernier suivi, 123 (59%) stables, 65 (31%) avec progression Stades: N 87%, N/I : 70%, I : 38%, II - IV : 14% sans progression		
Seegenschmiedt et al. (2001) "Essen I" [706]	2 bras A : 63 B : 66		FU > 1 an all (100%) pts	Subjectif / Objectif : 55 (56%) Symptômes 55 (53%) symptômes	35 (37%) 39 (38%)	7 (7%) 9 (9%)
Seegenschmiedt et al. (2012) "Essen II" [698, 699]	2(3) bras A : 303 B : 297 C : 122	N : 470 N/I : 124 I : 106 II : 18	FU minimum > 5 ans médiane : 8,5 ans	A (30Gy) Progression B (21 Gy) C (0 Gy)	49 (16%) 64 (22%) 63 (52%)	chirurgie: 25 (8%) 35 (12%) 37 (30%)
Schuster et al. (2015) [690]	33 45 mains, 15 pieds		Médiane : 31 mois	Progression/récidive locale 14/60 (23%) contrôle local: 50 (83%) Amélioration des symptômes (douleur) : 30 / 37 (81%)		

Zirbs et al. (2015) [838]	206 297 mains		FU 1 - 27 ans médiane : 40 mois	93 (45%) diminution, 72 (35%) stabilisation et 41 (20%) progression des symptômes.
------------------------------	---------------------	--	------------------------------------	---

Tableau 10 Revue de la littérature : Résultats à ce jour de la radiothérapie pour la maladie de Dupuytren

Morbus Dupuytren - Anamnesebogen	DEGRO-AG Gutartige Erkrankungen
----------------------------------	------------------------------------

Haben sich die Krankheitszeichen nach Ihrer Ansicht in der letzten Zeit verstärkt ?

- N J, innerhalb der letzten 4 Wochen :
 der letzten 3 Monate :
 der letzten 12 Monate :
 der letzten Jahre :

Gab es zwischenzeitlich einen "Stillstand" ? N ja, wie lange?.....

Welche Ärzte haben Sie bisher aufgesucht oder über die Erkrankungen befragt?

Hausarzt Facharzt / Name :

Welche Therapien wurden bisher für die Hand / Hände durchgeführt?

Therapie :	Rechte Hand	Linke Hand
Medikamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Kortison <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Allopurinol <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Antirheumatika / Antiphlogistika <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Vitamine <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
„Enzyme“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
„Weichmacher“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
andere :		
Operationen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Bestrahlungen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Lokale Spritze : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Lokale Salben : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Sonstige Behandlungen:		

Morbus Dupuytren – Nachsorge nach Radiotherapie	DEGRO-AG Gutartige Erkrankungen
--	------------------------------------

Vermeide drei wesentliche Belastungsfaktoren:

- Keine schweren mechanischen Belastungen (z.B. Gewichte heben)
- Keine physikalischen Belastungen (z.B. Hitze, Kälte)
- Keine chemischen Belastungen (Alkohol, andere Reizstoffe)

Benutze Täglich Cremes / Salben (vor dem Schlafen)

- Um die Haut bei Bedarf feucht zu halten
- Um die Haut regelmäßig rückzufetten
- Um die Haut langfristig elastisch zu halten

Führe mechanische Übungen und Tests aus

- Spreizen der Finger (Teste die „Spannweite der Hand/Finger“)
- Strecken der gesamten Hand (Lehnen gegen eine Wand)
- Testen der flachen Hand an der Oberfläche („Table Top Test“)

Beobachte und dokumentiere die mögliche Veränderungen

- Untersuche und dokumentiere betroffene Hände und Füße
- Zähle die Anzahl von Knoten und Strängen u.a. Veränderungen
- Beschreibe / Fotografiere alle möglichen Veränderungen
- Wiederhole alle 3 Monate bis zu 1 Jahr nach RT, danach jährlich

Zögern Sie nicht den Strahlentherapeuten zu kontaktieren, wenn Sie Fragen haben, gerne auch anhand von Fotokopien / Fotos: wir sind in der Nachsorge für Sie da !

4.3.2 Radiothérapie pour la maladie de Ledderhose

4.3.2.1 Généralités

La maladie de Ledderhose, également appelée fibromatose plantaire, appartient — tout comme la maladie de Dupuytren (DD) — au groupe des fibromatoses bénignes. Elle doit son nom au chirurgien allemand Georg Ledderhose. Elle est moins fréquente que la DD, pour des raisons encore inconnues, mais elle coexiste avec celle-ci chez environ 10 à 20 % des patients concernés. Dans la LD, il se forme des nodules, plus rarement des cordes, le plus souvent au niveau des rayons D1 à D3 (du gros orteil au troisième orteil), c'est-à-dire sur la face interne du pied ou à la plante du pied. Les premiers symptômes peuvent consister en démangeaisons, brûlures ou sensations anormales. Les nodules sont d'abord souples, élastiques et généralement indolores, puis deviennent progressivement plus volumineux, plus fermes et finalement douloureux de façon persistante. Leur croissance peut conduire à la formation de masses nodulaires confluentes, responsables de gênes importantes à la marche.

Contrairement à la DD, caractérisée dans son évolution par une contracture digitale, la contracture des orteils est rare dans la LD. Les contraintes mécaniques étant différentes au niveau plantaire, les forces de traction sur les nodules y sont moins importantes. Les nodules de Ledderhose peuvent devenir nettement plus volumineux que ceux de la paume et altérer significativement la marche du fait de leur taille et de leur localisation.

Sur le plan physiopathologique, la LD repose — comme la DD — sur une prédisposition génétique potentiellement associée à un traumatisme ou à l'exposition à certains facteurs de risque. Contrairement à la DD, des enfants et des adolescents peuvent également développer une LD [12,111,143,180,201,254,277,370,394,453,743].

4.3.2.2 Stadification et classification

Dans la LD, la contracture des orteils ne constitue normalement pas un problème majeur et n'est donc pas adaptée à la classification. Pour la classification, on utilise ainsi des caractéristiques objectivables, bien visibles ou également palpables. Cette classification correspond moins à l'évolution de la maladie qu'elle ne sert à évaluer l'indication d'une intervention chirurgicale. La première classification a donc été proposée par Sammarco et Mangone (2000) [665]

Stade 1:	Affection FOCALE (isolée) (= 1 nodule) limitée à une petite surface du fascia plantaire. PAS d'adhérence à la peau, PAS de pénétration profonde dans les muscles.
Stade 2:	Affection MULTIFOCALE (= nodules multiples) avec ou sans extension (distale ou proximale). PAS d'adhérence à la peau, PAS de pénétration profonde dans les muscles.
Stade 3:	Affection MULTIFOCALE (= nodules multiples) avec extension distale ou proximale. SOIT adhérence à la peau, OU pénétration profonde dans les muscles.
Stade 4:	Affection MULTIFOCALE (= nodules multiples) avec extension distale ou proximale. A la fois adhérence à la peau ET pénétration profonde dans les muscles.

Pour l'indication de la radiothérapie, cette classification a toutefois une importance moindre que dans la DD, car l'indication thérapeutique repose presque exclusivement sur la symptomatologie ainsi que sur le déficit fonctionnel. En l'absence de symptômes pertinents et d'un déficit fonctionnel notable, la radiothérapie n'est pas indiquée. En cas de doute, les techniques d'imagerie telles que l'IRM [38] ou l'échographie sont utiles pour la confirmation diagnostique, le diagnostic différentiel ainsi que pour l'évaluation clinique à long terme.

4.3.2.3 Options thérapeutiques

La réalisation d'un diagnostic précis constitue l'étape la plus importante avant d'envisager un traitement, car tout nodule plantaire n'est pas nécessairement un nodule de Ledderhose, et d'autres approches thérapeutiques peuvent alors être indiquées. Une évaluation et un avis spécialisé orthopédique sont dans tous les cas nécessaires avant d'envisager une radiothérapie. La LD partage les mêmes causes ou des causes similaires à celles de la DD, de sorte que les options thérapeutiques disponibles sont en principe comparables. Toutefois, les pieds sont soumis à des contraintes nettement plus importantes dans la vie quotidienne et il est souvent plus difficile d'éviter l'usage d'un pied opéré que celui d'une main opérée.

L'objectif thérapeutique est de prévenir ou limiter la croissance des nodules, réduire l'inflammation, diminuer les douleurs locales et maintenir ou améliorer la capacité de marche. Afin de préserver la fonction locomotrice, les méthodes conservatrices sont privilégiées en première intention, telles que des semelles souples ou des orthèses plantaires adaptées afin de réduire la douleur à la marche. Dans certains cas, l'utilisation de coussinets avec évidement localisé peut être envisagée afin de diminuer la pression sur les nodules. Par ailleurs, les méthodes thérapeutiques suivantes sont connues :

- Injections : Les injections de corticostéroïdes à base de triamcinolone peuvent contribuer à réduire la taille des nodules et soulager la douleur. Toutefois, elles doivent être répétées tous les 1 à 3 ans, avec un risque d'effets indésirables locaux [605].
- Cryothérapie : Cette méthode consiste à refroidir profondément les nodules et les tissus environnants, entraînant leur destruction. Aucune étude à long terme n'est encore disponible et la méthode reste expérimentale.
- Thérapie par ondes de choc : Dans certains cas isolés, les nodules peuvent être assouplis et les symptômes notablement réduits. Cependant, cette technique est souvent douloureuse et inefficace à long terme ; ici également, les données de suivi sont insuffisantes.
- Aponévrotomie percutanée à l'aiguille : Très rarement utilisée dans la LD [52].
- Chirurgie : Actuellement, il s'agit de la seule méthode permettant de retirer complètement les nodules volumineux. Les effets secondaires peuvent être importants. Après l'intervention, il faut s'attendre à la nécessité de moyens d'aide à la mobilisation et à des limitations fonctionnelles significatives (par ex. impossibilité temporaire de conduire). Les récurrences sont fréquentes (> 50 %) et parfois plus sévères que la manifestation initiale. Les résultats dépendent également de la quantité de fascia réséquée (simple exérèse du nodule vs fasciectomy élargie) [148,797].
- N-acétylcystéine (NAC) : Médicament bien connu dans le traitement des sécrétions bronchiques, son utilisation dans la LD n'a été testée que dans des cas isolés. Les premiers résultats semblent encourageants, mais la méthode reste expérimentale et non établie.
- Laser basse énergie : Cette technique peut contribuer à réduire la taille des nodules et à diminuer la douleur, mais aucune étude validée n'est disponible.
- Radiothérapie : Elle peut ralentir l'évolution de la maladie, assouplir les nodules et, probablement — comme dans la DD — faire disparaître complètement de petits nodules à un stade précoce. La radiothérapie est également indiquée en cas de récurrence lorsque, par exemple, la fibrose postopératoire rend une nouvelle chirurgie difficile voire impossible [26].

4.3.2.4 Radiothérapie

L'une des plus grandes études de phase 1–2 sur la radiothérapie dans la LD, incluant plus de 100 patients / localisations, a été publiée par le groupe d'Essen-Hambourg à l'occasion d'un symposium international en 2010. Ils ont administré 10×3 Gy, selon un schéma analogue à celui utilisé dans la DD [698,699]. Un autre groupe clinique à Offenbach-Francfort a également rapporté de très bons résultats avec différents schémas de dose, sur un total de 24 patients [308]. La durée de suivi variait entre 2 et 11 ans dans les deux études. Les traitements utilisaient aussi bien des rayons X (appareil orthovoltage) que des électrons.

La toute première publication mondiale sur la radiothérapie dans la LD provient d'Essen et portait sur 25 patients présentant une LD symptomatique [691]. Comme dans la DD, une dose de 10×3 Gy en deux séries a été appliquée, soit 30 Gy au total. Les patients ont été suivis pendant au moins 1 à 5 ans. Environ 80 % ont présenté une amélioration notable des symptômes avec régression nodulaire, et chez les autres, la maladie s'est stabilisée. Aucun patient n'a nécessité d'intervention chirurgicale.

R. Heyd et al. (2010) n'ont observé aucune progression nodulaire ni aggravation clinique après un suivi médian de 22,5 mois. Une rémission complète des nodules ou des cordes a été obtenue dans 11 cas (33,3 %), une diminution ou une régression dans 18 cas (54,5 %), et 4 localisations (12,1 %) sont restées stables. Une réduction de la douleur a été notée dans 13/19 cas (68 %), et une amélioration de la fonction de marche dans 11/15 cas (73,3 %) [308].

Dans deux autres études, la radiothérapie a été réalisée après des chirurgies complexes, afin de maintenir au mieux le résultat opératoire [143,776]. Une évaluation détaillée et un groupe contrôle spécifique n'étaient pas prévus.

En l'absence d'une étude randomisée de phase 3, le nombre de patients et la qualité du niveau de preuve restent limités. Le problème est cependant encore plus marqué du côté de la chirurgie, du fait de résultats globalement insatisfaisants (Tableau 12).

4.3.2.5 Importance de l'étude d'Essen

Entre janvier 1997 et décembre 2009, 158 patients (91 hommes, 67 femmes, âge moyen 49 ans, entre 9–81 ans) ont été adressés pour traitement. Au total, 94 pieds n'étaient pas atteints et 222 étaient concernés (84 bilatéraux, 29 du côté droit, 25 du côté gauche). 91 patients (47 hommes, 44 femmes) ont opté pour la radiothérapie avec un total de 136 pieds, les autres ont servi de groupe contrôle. 88 patients (97 %) avaient présenté de nouveaux symptômes survenus au cours des 6 à 12 mois précédents le traitement, 86 (95 %) avaient des troubles de la marche liés aux douleurs, et 35 pieds (26 %) présentaient une progression/récidive après un traitement chirurgical préalable. Une radiothérapie orthovoltage, identique à celle utilisée dans la DD (125–150 kV, filtre Al 4 mm), a été appliquée. Le protocole comportait, comme dans la DD, deux séries de radiothérapie de 5×3 Gy, séparées par 10 à 12 semaines de pause.

Après un suivi de minimum de 24 mois (moyenne: 68 mois, entre 24–144 mois), 6 patients (7 %) et 11 pieds (8 %) ont montré une progression. Parmi eux, 5 patients (6 %) ont nécessité une chirurgie de reprise au niveau de 7 pieds (5 %). 60 pieds (44 %) sont restés stables, et 65 pieds (48 %) ont présenté une régression des nodules, des cordes et/ou des symptômes cliniques. Une rémission complète (CR) a été observée dans 35 pieds, avec disparition des nodules, cordes et signes cliniques. Les symptômes initiaux et les déficits fonctionnels se sont améliorés jusqu'à 90 % selon les catégories. Chez 81 patients (89 %), le score subjectif des symptômes s'est significativement amélioré.

Des effets indésirables cutanés aigus, CTC grade 1 ou 2, sont survenus respectivement dans 29 (21 %) et 7 pieds (5 %). Une toxicité chronique de grade 1 (sécheresse cutanée, fibrose discrète) a été rapportée dans 22 pieds (16 %). Dans le groupe contrôle non traité, le taux de progression de la maladie était nettement plus élevé, et les symptômes peu ou pas améliorés. Dans l'analyse multivariée, la maladie récidivante, le tabagisme et une symptomatologie avancée ressortaient comme facteurs pronostiques défavorables.

4.3.2.6 Conclusions pour la radiothérapie dans la LD

La radiothérapie antiproliférative dans la LD est efficace aussi bien en traitement de première intention que dans la prise en charge des récidives, bien qu'à un degré moindre dans ce dernier cas. Une régression des nodules peut être obtenue jusqu'à 50 %, et une amélioration des symptômes jusqu'à 90 %. En revanche, la radiothérapie postopératoire ne s'est pas encore imposée comme une méthode standardisée. Les schémas de dose recommandés sont les mêmes que pour la DD. De même, les préconisations concernant la technique de radiothérapie, la documentation et le suivi correspondent à celles de la DD et ne sont donc pas détaillées ici.

Globalement, en l'absence de symptomatologie, une attitude attentiste semble appropriée. En cas d'aggravation symptomatique clairement établie, il est recommandé de débiter précocement la radiothérapie, afin d'enrayer l'évolution de la maladie et d'éviter des interventions chirurgicales potentielles.

La DEGRO AG recommande, à long terme, la mise en place d'un registre national des cas, dans tous les centres allemands, par analogie avec l'étude d'Essen. Par ailleurs, une réévaluation du schéma radiothérapeutique pourrait être pertinente, notamment dans l'optique de déterminer si une dose unitaire et une dose totale plus faibles pourraient être efficaces.

4.3.2.7 Recommandation

La radiothérapie peut être réalisée dans la maladie de Ledderhose en cas d'aggravation symptomatique clairement établie, aussi bien en traitement primaire qu'en traitement secondaire après chirurgie.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

Étude (année)	Pts	N	Type d'opération	Taux de récidence	Complications
Parnitzke et al. (1991) [596]	6	7	PFE, SFE, TPF	5/7 (71%)	3 avec des problèmes de cicatrisation des plaies 1 lésion nerveuse 1 douleur chronique
Aluisio et al. (1996) [15]	30	33	PFE, SFE, TPF	13/33 (39%)	4 avec des problèmes de cicatrisation des plaies 2 lésion nerveuse 2 douleur chronique 1 thrombose veineuse profonde
Dürr et al. (1999) [180]	11	13	PFE, SFE, TPF	8/13 (62%)	4 problème de cicatrisation des plaies
Sammarco et al. (2000) [665]	16	21	SFE	2/16 (13%)	11 avec des problèmes de cicatrisation des plaies 1 neurome
de Bree (2004) [143]	20	26	PFE, SFE, TPF ----- + Radiothérapie	Non précisé ; "meilleurs résultats" avec RT	3 / 6 pieds avec RT avait une déficience fonctionnelle
van der Veer (2008) [776]	27	33	PFE, SFE, TPF ----- + Radiothérapie	16 (60%) ; 100% PFE 25% TPF "meilleurs résultats" avec RT	9 avec des problèmes de cicatrisation des plaies

Tableau 12 Résultats cliniques après chirurgie de la maladie de Ledderhose
PFE = fasciectomy partielle ; SFE = fasciectomy subtotale ; TPF = fasciectomy plantaire totale

4.3.2.8 Documentation LD (en allemand)

Morbus Ledderhose - Anamnesebogen	DEGRO-AG Gutartige Erkrankungen
--	------------------------------------

Haben sich die Krankheitszeichen nach Ihrer Ansicht in der letzten Zeit verstärkt ?

- N J, innerhalb der letzten 4 Wochen :
 der letzten 3 Monate :
 der letzten 12 Monate :
 der letzten Jahre :

Gab es zwischenzeitlich einen "Stillstand" ? N ja, wie lange?.....

Welche Ärzte haben Sie bisher aufgesucht oder über die Erkrankungen befragt?

Hausarzt Facharzt / Name :

Welche Therapien wurden bisher für den Fuß / die Füße durchgeführt?

Therapie :	Rechter Fuß	Linker Fuß
Medikamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Kortison <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Allopurinol <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Antirheumatika / Antiphlogistika <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Vitamine <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
„Enzyme“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
„Weichmacher“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
andere :		
Operationen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Bestrahlungen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Lokale Spritze : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Lokale Salben : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Sonstige Behandlungen:		

4.3.3 Chéloïde/cicatrices hypertrophiques

4.3.3.1 Radiothérapie

Mécanisme d'action

L'influence des rayonnements ionisants sur le développement pathologique des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes est clairement démontrée sur le plan radiobiologique et comporte deux modes d'action principaux:

- 1) Un effet antiprolifératif direct sur les fibroblastes et myofibroblastes, par inhibition de la prolifération cellulaire, ralentissement de la mitose ou mort cellulaire liée à la mitose (catastrophe mitotique). Ces effets dépendent de la dose par fraction, de la dose totale, du fractionnement, du degré d'oxygénation tissulaire et de la qualité du rayonnement (rayons X orthovoltage versus électrons versus curiethérapie).
- 2) Un effet anti-inflammatoire indirect, via l'apoptose lymphocytaire, l'induction de la différenciation des fibroblastes/fibrocytes, ainsi que des actions au niveau de la membrane cellulaire, des cellules endothéliales, des macrophages/monocytes, de l'adhésion leucocytaire (ICAM) et de protéines (NF-κB).

Il en résulte un tissu pauvre en cellules, peu vascularisé et hypoxique, avec réduction de la prolifération fibroblastique excessive, permettant ainsi d'inhiber le développement des cicatrices hypertrophiques/chéloïdes. Une dose de rayonnement adaptée permet d'obtenir un équilibre entre cicatrization normale et excès de croissance cellulaire, sans retarder la guérison.

Effets indésirables

Les effets indésirables aigus se manifestent par un érythème et une desquamation localisés au champ d'irradiation durant quelques semaines, régressant ensuite spontanément. Durant cette phase, il est recommandé d'utiliser des crèmes hydratantes et une photoprotection locale. Pour des doses par fraction de 3,0 à 4,0 Gy et une dose totale de 10 à 20 Gy, une légère hyperpigmentation locale peut apparaître dans l'année suivant la radiothérapie (protection solaire indispensable), mais elle régresse progressivement. Les effets chroniques possibles comprennent: hyper- ou dépigmentation, sécheresse cutanée, télangiectasies — toutefois très rares lorsque la dose par fraction est $\leq 4,0$ Gy et la dose totale < 15 Gy. En revanche, lorsque des doses de $\geq 5,0$ Gy par fraction sont utilisées, le risque de troubles pigmentaires augmente.

Indications

La radiothérapie est en règle générale réservée aux récives et se pratique en association avec une exérèse chirurgicale aussi complète que possible de la chéloïde / cicatrice hypertrophique. Ce n'est que dans des cas exceptionnels qu'une radiothérapie exclusive est réalisée, sans chirurgie préalable.

Taux de réponse / récive

Dans plusieurs grandes études rétrospectives, une irradiation postopératoire avec des doses totales de 8 à 30 Gy a permis d'obtenir une absence de récive à 12–24 mois dans 79 à 92 % des cas. En cas de radiothérapie seule, Doornbos et al. rapportent une absence de récive à 12 mois dans 73 % des cas (15 chéloïdes, 9–18 Gy).

Modalités pratiques

La radiothérapie postopératoire doit idéalement être initiée dans les 24 heures suivant l'exérèse de la chéloïde. La dose totale recommandée est habituellement de 12 Gy en 3 à 4 fractions, administrées quotidiennement ou un jour sur deux. Un déroulement en moins d'une semaine est optimal, par exemple, exérèse le lundi, irradiation du mardi au vendredi.

Le choix de la qualité du rayonnement (radiothérapie externe conventionnelle, curiethérapie ou électrons) ainsi que le schéma de fractionnement, doivent être individualisés, selon la forme, la taille, la localisation de la lésion et les équipements disponibles du service de radiothérapie [449,701].

Autres considérations

La prise en charge doit idéalement être réalisée dans des centres spécialisés, avec concertation interdisciplinaire (dermatologie, chirurgie plastique, médecine nucléaire).

Après la radiothérapie, les mesures postopératoires et de soins spécifiques visant à éviter toute tension sur la cicatrice restent identiques à celles recommandées pour les autres méthodes de prophylaxie des chéloïdes.

4.3.3.2 Résumé

Une radiothérapie en traitement primaire des cicatrices hypertrophiques n'est pas recommandée.

Une radiothérapie exclusive des chéloïdes peut être envisagée dans des cas isolés, lorsque aucune autre option thérapeutique n'est possible.

Une radiothérapie postopératoire à visée prophylactique pour prévenir la primo-apparition de cicatrices hypertrophiques ou de chéloïdes chez des patients à risque / prédisposés n'est pas recommandée.

4.3.3.3 Recommandation

La radiothérapie après traitement chirurgical des récidives de chéloïdes peut être réalisée.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

4.3.4 Syndrome de Gorham Stout

4.3.4.1 Définition

Le syndrome de Gorham-Stout (GSS) est une maladie bénigne et proliférative des vaisseaux sanguins et lymphatiques, qui perturbe l'équilibre physiologique entre formation et résorption osseuse, entraînant ainsi de graves ostéolyses [257,258,530,550]. C'est pourquoi, dans les pays anglophones, les synonymes « disappearing bone disease », « vanishing bone disease », « massive osteolysis » ou « phantom bone » sont couramment utilisés. La maladie a été décrite pour la première fois en 1838 par le médecin bostonien John B. S. Jackson, qui avait rapporté le cas d'un patient âgé de 18 ans présentant une ostéolyse massive de l'humérus (« boneless arm ») [361]. Après une revue regroupant les caractéristiques histologiques de cette affection, les pathologistes L. Wittington Gorham et Arthur Purdy Stout en 1955 ont donné leur nom au syndrome [257].

4.3.4.2 Épidémiologie

À ce jour, environ 250 cas ont été publiés, ce qui, en raison de la rareté de l'affection, ne permet de disposer que de données épidémiologiques limitées et peu robustes [77,312]. Avec une répartition équilibrée entre les sexes, le GSS peut survenir à tout âge, sans prédisposition familiale ou raciale connue. Les symptômes se manifestent le plus souvent avant la troisième décennie de vie [213]. L'atteinte initiale est en général unifocale, tandis que, dans les formes à évolution prolongée, les destructions osseuses peuvent s'étendre aux segments squelettiques adjacents et, dans jusqu'à 76 % des cas, aux tissus mous environnants. Toutefois, des formes multifocales d'emblée ont été décrites [583]. Les localisations préférentielles sont le crâne, en particulier la mandibule, ainsi que les ceintures scapulaire et pelvienne [213]. Avec une mortalité estimée à environ 13 %, le pronostic global est plutôt favorable. Il s'aggrave toutefois en cas d'atteinte du squelette axial associée à une atteinte viscérale ou à des déficits neurologiques, avec une mortalité portée à environ 30 %. En cas d'atteinte du thorax, le risque peut atteindre 50 %, notamment lorsqu'un chylothorax survient suite à l'oblitération du canal thoracique, constituant alors une complication potentiellement létale.

4.3.4.3 Étiologie et pathogenèse

Les étiologies et mécanismes physiopathologiques du GSS restent peu connus et une transmission autosomique dominante a été évoquée comme hypothèse causale. L'évolution clinique est variable : à côté de formes rapidement progressives, avec extension des lésions aux structures adjacentes en l'espace de quelques mois, des rémissions spontanées avec régression des anomalies radiologiques ont également été rapportées [83,105,120,209,627,733]. Sur le plan histologique, les zones de lyse montrent initialement une hyperprolifération anormale de vaisseaux à paroi fine, tandis que dans les formes prolongées, l'os est progressivement remplacé par un tissu fibrovasculaire [213,257,550].

Les mécanismes physiopathologiques précis conduisant aux ostéolyses demeurent non élucidés [197,559,599]. Plusieurs hypothèses sont discutées:

- un déséquilibre ostéoblastes/ostéoclastes induit par l'hyperémie [258]
- une augmentation des processus hydrolytiques dépendante d'une acidose locale [320]
- une hyperactivité ostéoclastique associée à une élévation des taux sériques d'IL-6 [153]
- une stimulation humorale des précurseurs ostéoclastiques [328].

Des études plus récentes suggèrent que les cellules endothéliales lymphatiques et les macrophages sécrètent du TNF- α et de l'IL-6, stimulant ainsi les ostéoclastes et favorisant les ostéolyses excessives. De plus, les macrophages produisent du VEGF-C et VEGF-D, ce qui augmente la prolifération des cellules endothéliales. Par la libération de VEGF-A, VEGF-C et VEGF-D, celles-ci stimulent à leur tour la différenciation ostéoclastique. Enfin, l'activité ostéoblastique et la formation osseuse sont inhibées par le TNF- α sécrété par les cellules endothéliales lymphatiques [197].

4.3.4.4 Diagnostic, diagnostic différentiel

Les manifestations cliniques du GSS — telles que la douleur, le gonflement ou une faiblesse du membre atteint — sont non spécifiques. Il n'est pas rare que des fractures spontanées sans traumatisme suffisant (fractures pathologiques) constituent le premier signe de la maladie. Sur le plan biologique, on peut observer une élévation discrète des taux sériques de phosphatase alcaline [599]. Le diagnostic est généralement confirmé après exclusion d'autres maladies associées à des ostéolyses, par le biais d'une biopsie et de son analyse histologique [77,599]. Le diagnostic différentiel doit inclure un large spectre de maladies inflammatoires, néoplasiques ou endocriniennes pouvant entraîner des ostéolyses [599]. Sur le plan histopathologique, la distinction avec des hémangioendothéliomes, lymphangiomes et hémangiomes capillaires peut être délicate [312,550].

L'imagerie médicale permet de visualiser l'étendue des destructions osseuses et l'atteinte des tissus mous, mais il n'existe pas de signe pathognomonique. En radiographie conventionnelle, les premières images montrent des foyers sous-corticaux et intramédullaires, pouvant évoluer vers une atrophie, puis vers des fractures et une disparition osseuse en cas d'évolution prolongée [599]. La tomodensitométrie (CT) permet une meilleure sensibilité dans l'évaluation des destructions osseuses et des atteintes des parties molles. Les signaux en IRM sont variables, dépendant du degré de vascularisation et de fibrose :

- en séquences T1, le signal est typiquement hypointense, avec un rehaussement marqué après injection de gadolinium, en lien avec la perméabilité capillaire inflammatoire
- en séquences T2, le signal est mixte selon le taux de vascularisation [77,175,599,733].

4.3.4.5 Options thérapeutiques

En raison de la rareté du GSS, aucune stratégie thérapeutique standardisée n'est établie. Parmi les options possibles figurent, en plus des traitements médicamenteux tels que bisphosphonates, interféron α -2b, androgènes, calcium, corticostéroïdes, calcitonine, vitamine D et cytostatiques, des procédures chirurgicales, des embolisations [27,77,278,283,320,599] ainsi que la radiothérapie (RT) [77,120,175,311,312,339,418]. Des rémissions parfois durables ont été rapportées après utilisation exclusive des bisphosphonates ou en association à la radiothérapie [27,77,87,278,283,312,413,724]. Des approches multimodales, combinant de manière séquentielle chirurgie, radiothérapie et traitements médicamenteux, ont également été décrites [171,185]. Les traitements chirurgicaux vont de la résection simple des lésions, avec ou sans remplacement articulaire, jusqu'à l'amputation [83,99,179,210,331,769]. Plusieurs publications font également état d'une résorption spontanée observée quelques semaines à quelques mois après greffe osseuse autologue [210,827].

4.3.4.6 Place de la radiothérapie

Depuis le premier rapport de King (1946) [418], décrivant l'irradiation réussie d'une angiomatose squelettique du fémur gauche, l'utilisation de la radiothérapie (RT) dans le traitement du GSS a été rapportée dans de nombreux articles, principalement sous forme de case reports [77,120,175,312,418]. Dunbar et al. [175] ont publié une série de 4 patients, dont 3 ont reçu une radiothérapie exclusive avec des doses totales de 31,5 à 45,0 Gy. Après un suivi de 77 à 168 mois, tous étaient en rémission complète. La plus large cohorte, comprenant 10 patients, provient de l'étude Patterns-of-care du groupe German Cooperative Group on Radiotherapy of Benign Diseases (GCG-BD) [311]. Après un suivi de 5 à 204 mois (médiane: 42 mois), un contrôle local a été obtenu dans 8 cas (80,0 %), bien qu'une progression en dehors du volume irradié soit survenue chez 2 patients après 46 et 192 mois. Une revue de la littérature portant sur 38 publications (1958–2009), incluant 44 patients traités sur 47 localisations avec divers schémas de dose, a montré qu'après un suivi de 2 à 288 mois (médiane: 24 mois):

- 10 cas (22,7 %) présentaient une progression locale,
- 22 cas (50,0 %) montraient une stabilisation (dont 12 cas avec signes de reminéralisation).

Schéma de dose / technique de RT

Les doses totales rapportées dans la littérature varient de 15 à 50 Gy. Sur base de la revue ci-dessus, une irradiation conventionnellement fractionnée avec une dose totale de 36–40 Gy est recommandée. La technique d'irradiation doit être adaptée à la localisation de la maladie. En raison de la forte fréquence d'atteinte des tissus mous, une radiothérapie basée sur un scanner (CT) avec prescription de dose selon l'ICRU Report n° 50 est recommandée.

4.3.4.7 Recommandation

La radiothérapie constitue une option thérapeutique efficace, permettant — en monothérapie comme en association avec d'autres modalités thérapeutiques — d'améliorer le contrôle local dans le syndrome de Gorham-Stout. Des taux de contrôle, avec prévention de la progression des ostéolyses, peuvent être obtenus dans 77 à 80 % des cas.

Le traitement est indiqué uniquement dans les formes évolutives. Les schémas de radiothérapie conventionnellement fractionnés se sont avérés efficaces, à raison de 5 × 1,8–2,0 Gy par semaine, pour une dose totale de 36 à 45 Gy.

En raison de la fréquence élevée de l'atteinte des tissus mous, observée dans environ trois quarts des cas, une planification 3D basée sur le scanner (CT) avec prescription de dose selon l'ICRU 50 est recommandée, afin d'assurer une couverture adéquate des tissus mous adjacents [niveau de preuve 3, grade de recommandation B].

La radiothérapie doit être effectuée lorsque l'indication est présente.

Niveau de preuve 3, degré de recommandation B

4.3.5 Radiothérapie de l'“induratio penis plastica” (IPP, maladie de La Peyronie)

4.3.5.1 Définition

Des indurations en forme de cordes ou de nodules de la tunique du pénis, entraînant en état d'érection des déviations douloureuses, peuvent survenir. Celles-ci peuvent altérer la capacité d'actes sexuels pénétratifs et évoluer, à terme, vers une dysfonction érectile [450]. Une prévalence accrue de troubles dépressifs a été décrite chez ces patients [538].

4.3.5.2 Épidémiologie

L'incidence est estimée à environ 1,5 à 8,9 %, dépendante de l'âge [538,730]. Des incidences supérieures à 20 % de lésions de Peyronie asymptomatiques sont parfois rapportées. Le pic d'âge se situe entre 40 et 70 ans.

Une association fréquente est observée avec la maladie de Dupuytren et la maladie de Ledderhose.

Le diabète, la prise de bêtabloquants ainsi que le tabagisme sont mentionnés dans la littérature comme facteurs favorisants potentiels. L'existence d'une composante héréditaire est également évoquée [450,730]

4.3.5.3 Diagnostic

Il se fait en concertation avec les urologues. L'examen clinique, l'échographie et la mesure de la déviation en état d'érection sont considérés comme indispensables [237,290].

4.3.5.4 Classification

La classification de l'IPP repose sur les travaux d'Alth [14] (Tableau 13). Une classification largement reconnue est celle proposée par le Committee on Peyronie's Disease lors de la First International Consultation on Erectile Dysfunction en 1999, telle que publiée notamment dans : Seegenschmiedt M. H. et al., « Radiotherapy for Non-Malignant Disorders », Springer, 2008 [358]. À titre alternatif, la classification de Kelami et al. peut également être utilisée (Tableau 14) [402].

4.3.5.5 Étiologie et physiopathologie

Ces mécanismes ne sont à ce jour que partiellement élucidés. Des microtraumatismes répétés, suivis d'une réaction inflammatoire, conduisent à la formation de plaques cicatricielles, le plus souvent situées dorsalement. La perte d'élasticité et la rétraction de la tunique albuginée qui en résultent entraînent diverses déformations péniennes.

L'évolution est fluctuante avec une phase inflammatoire subaiguë suivie d'une phase fibrotique ultérieure. Des rémissions spontanées sont possibles.

4.3.5.6 Options thérapeutiques [290,291,749]

Traitements oraux (au stade aigu)

Para-aminobenzoate (Potaba®)

Inhibiteurs de la PDE5, tadalafil, vitamine E, colchicine, tamoxifène, lévocarnitine

(preuves variables, parfois faibles)

Thérapies intralésionnelles

Collagénase, corticoïdes, vérapamil, interféron, Clostridium histolyticum

Applications d'énergie externe

Ionophorèse

Thérapie extracorporelle par ondes de choc (ESWT)
(méta-analyse positive [237])

Étirement mécanique du pénis

Traitement chirurgical

(dans le stade chronique – fibrotique)

4.3.5.7 Place de la radiothérapie

Cible et mécanisme de l'effet des rayonnements

Le mécanisme exact n'est pas encore entièrement élucidé.

Indication

Elle se discute en cas de plaques inflammatoires localisées et douloureuses.

Les stades précoces, caractérisés par des plaques encore souples, doivent être privilégiés par rapport aux plaques tardives calcifiées. Une meilleure efficacité de la radiothérapie est probable chez les patients plus jeunes.

L'indication de la radiothérapie a toutefois été remise en question en raison de l'absence de données randomisées (Mulhall et al. [538]).

Technique et schéma de radiothérapie

La maladie peut être traitée par radiothérapie orthovoltage, par photons de basse énergie ou par électrons. Le choix de l'énergie est détaillé dans le tableau correspondant de la partie générale.

La région pubienne et le scrotum doivent être protégés. Cela peut être réalisé, par exemple, en position de pénis abaissé à l'aide de masques plombés adaptés. Une autre option consiste à positionner le pénis perpendiculairement chez un patient en décubitus, avec une irradiation par champs latéraux opposés

[358,557]. Une irradiation homogène du corps du pénis doit être obtenue. Le gland doit être épargné afin d'éviter une balanite extrêmement douloureuse.

Schéma de dose

Dose totale: 10–20 Gy

Dose par fraction : 2,0–3,0 Gy

Administration une fois par jour, cinq fois par semaine.

Résultats de la radiothérapie

Selon les données de la littérature, la radiothérapie entraîne principalement une réduction significative de la douleur chez 50 à 90 % des patients. Chez 30 à 70 % des patients, une amélioration de la déviation pénienne est également observée. Ces données suggèrent par ailleurs qu'une diminution de la consistance des plaques indurées peut être obtenue [135,293,298,357,389,437,454,486,498,508,525,557,588,650,683,787,803].

Aucune donnée randomisée n'est actuellement disponible.

Principales références

Dernière étude rétrospective: Niewald et al., 2006 [557]

Études « Patterns of Care » pour l'Allemagne : Seegenschmiedt et al., 1999 [693]
Niewald et al., 2007 [558]. Pour l'Europe: Incrocci et al., 2008 [356]

Première publication de la recommandation: Seegenschmiedt et al., 2015 [710]

Revue: Mulhall et al., 2012 [538]

Effets indésirables

Occasionnellement: dermatite radique légère ou balanite. Une possible aggravation d'une dysfonction érectile est discutée dans la littérature [355,357].

4.3.5.8 Résumé

En l'absence d'études randomisées, il est difficile de formuler une recommandation générale. Sur la base des données rétrospectives, des résultats notables peuvent néanmoins être attendus avec la radiothérapie, tant en termes de soulagement de la douleur que de réduction de la déviation pénienne. Il convient toutefois de prendre en compte le taux de rémission spontanée observé dans l'IPP.

4.3.5.9 Recommandation

La radiothérapie peut être effectuée si elle est indiquée.

Niveau de preuve 3b, degré de recommandation C

Item	Expression	Explication
Douleur	0 = absente 1 = légère 2 = légère 3 = modérée 4 = difficile 5 = douleur permanente	Survenant pendant l'érection Lors des rapports Non limitée aux rapports
Taille de la plaque	0 = pas de plaque 1 = 1cm 2 = 2cm 3 = 3cm 4 = 4cm 5 = 5cm ou plus	
Déformation D = dorsal L = latéral V = ventral S = raccourcissement (shortening)	0 = aucune 1 = 15° 2 = 30° 3 = 45° 4 = 60° 5 = 75° ou plus	
Érection	0 = normale 1 = fonctionnelle 2 = altérée 3 = altérée 4 = rigidité insuffisante du gland 5 = absente	Pénétration possible Pénétration impossible

Tableau 13 . Classification des IPP selon Alth [14]

Item	Expression	Explication
Induration	I1	Cartilagineuse
	I2	Fibreuse
	I3	Calcifiée
Nombre	N1	1 foyer
	N2	2 foyers
	N3	3 foyers
Taille	T1	< 1.5cm
	T2	1.5 - 3cm
	T3	> 3cm
Localisation	D	Dorsale
	V	Ventral
	L(R)	Latéral gauche (droit)
	C	Couronne
	S	Corps
	B	Base
Déviation	D1	< 30°
	D2	30-60°
	D3	>60°
Douleur	P-	Pas de douleur
	P+	Douleur présente
Pénétration	PN+	Possible
	PN+/-	Difficile
	PN-	Impossible

Tableau 14 Classification des PPI selon Kelami [402]

4.4 Autres maladies bénignes

4.4.1 Radiothérapie des ossifications hétérotopiques

4.4.1.1 Définition

Les ossifications hétérotopiques (OH) correspondent à des néoformations osseuses apparaissant sous différentes formes cliniques dans les tissus mous en dehors du système squelettique originel [81].

4.4.1.2 Épidémiologie

On distingue trois groupes principaux d'ossifications hétérotopiques [82] : OH traumatiques, OH non traumatiques et OH neurologiques.

L'incidence des OH d'origine traumatique (accident ou intervention chirurgicale) est la plus élevée . Après fracture de l'acétabulum, elle atteint 25 % [247]. Après arthroplastie totale de la hanche (PTH), elle varie entre 16 et 90 % selon le profil de risque [75,653]. Après fracture du coude, elle est d'environ 50 % [109,352]. Dans la littérature, l'incidence des OH après luxation du genou est rapportée à 26 % [737].

Les OH après brûlures sont rares et surviennent le plus souvent après des brûlures touchant au moins 20 % de la surface corporelle, dans les tissus mous péri-articulaires, en particulier au niveau du coude. Leur incidence est de 0,15 à 3 % [118,637].

Des OH apparaissent chez jusqu'à 20 % des patients présentant une paraplégie d'origine traumatique [40,670].

4.4.1.3 Étiologie et pathogenèse

L'étiologie n'est pas entièrement élucidée. On suppose qu'un stimulus inflammatoire, par exemple à la suite d'un traumatisme osseux, entraîne la libération de facteurs de croissance induisant la différenciation de cellules souches mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes [29,835].

Le principal facteur de risque est l'existence préalable d'une OH ipsilatérale ou controlatérale [147]. D'autres facteurs de risque incluent des facteurs individuels tels que l'âge et des maladies prédisposantes, comme la polyarthrite chronique [676].

4.4.1.4 Diagnostic

Les OH peuvent être mises en évidence sur les radiographies au plus tôt deux semaines après le traumatisme. Pour la description des OH après PTH, la classification de Brooker [93] est la plus

fréquemment utilisée sur les clichés radiographiques. Toutefois, seuls les grades III et IV, associés à une limitation fonctionnelle, sont cliniquement pertinents [32].

4.4.1.5 Options thérapeutiques

En dehors de la résection chirurgicale, il n'existe pas de traitement causal d'une OH déjà constituée.

Une radiothérapie (RT) préopératoire ou postopératoire de la région de la hanche constitue une modalité thérapeutique efficace pour réduire l'apparition d'OH après PTH. La RT est la plus efficace lorsqu'elle est réalisée dans une fenêtre temporelle allant jusqu'à 4 heures avant l'intervention chirurgicale ou jusqu'à 72 heures après celle-ci [433,585,703]. En cas de risque élevé, la RT postopératoire fractionnée est supérieure à la RT préopératoire [697]. Les données concernant une ré-irradiation après PTH sont rares, mais montrent également une efficacité [479].

Pour d'autres fractures péri-articulaires, la prophylaxie des ossifications s'avère également efficace [586].

L'administration exclusive d'AINS pendant au moins 3 à 6 semaines en postopératoire s'est montrée efficace chez les patients [104,219,411].

4.4.1.6 Place spécifique de la radiothérapie

Chez les patients présentant des facteurs de risque, une RT postopératoire permet de réduire le taux d'OH de 90 % à moins de 10 % [703].

Schéma de dose et technique de radiothérapie

Une dose unique de 7 à 8 Gy est efficace [85,296,432]. En cas de risque élevé, une RT postopératoire fractionnée de 5 × 3,5 Gy est recommandée [697].

L'irradiation, par exemple après PTH, est réalisée après simulation sur un accélérateur linéaire (> 6 MV photons) selon une technique en champs opposés. Le champ de traitement englobe les localisations typiques des OH [242]. Les structures à risque du bassin doivent être protégées par des blocs [431]. Les autres régions doivent être traitées de manière analogue.

4.4.1.7 Résumé

Chez tous les patients porteurs d'une PTH ainsi qu'après résection d'OH, un traitement prophylactique par AINS ou par RT doit être envisagé. La RT doit être administrée dans une fenêtre allant jusqu'à 4 heures avant l'intervention ou jusqu'à 72 heures après celle-ci. Une dose unique de 7 à 8 Gy est recommandée. En cas de risque élevé, une RT postopératoire fractionnée de 5 × 3,5 Gy doit être réalisée.

4.4.1.8 Recommandations

Patient avec prothèse totale (de hanche) et exérèse d'ossifications hétérotopiques (OH)

La radiothérapie doit être réalisée.

Niveau de preuve: 1, Grade de recommandation: A

Autres fractures périarticulaires et prévention secondaire

La radiothérapie devrait être recommandée.

Niveau de preuve: 2, Grade de recommandation: B

4.4.2 Radiothérapie pour l'orbitopathie endocrinienne (OE)

4.4.2.1 Définition

L'orbitopathie endocrinienne (OE) est une maladie auto-immune associée à la thyroïde. Le mécanisme physiopathologique exact de cette affection n'est pas encore complètement élucidé. Il est toutefois admis aujourd'hui que les auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH, produits par les patients, jouent un rôle central en se liant aux tissus conjonctifs des muscles oculomoteurs, ce qui constitue le mécanisme causal principal de la maladie.

4.4.2.2 Épidémiologie

L'OE survient chez environ 10 % des patients présentant une maladie thyroïdienne. Dans plus de 90 % des cas, elle apparaît concomitamment dans le cadre d'une maladie de Basedow, et elle est associée dans 60 % des cas à une hyperthyroïdie. En Allemagne, il n'existe toutefois pas de données précises sur la fréquence de la maladie de Basedow. Dans les régions bénéficiant d'un apport iodé suffisant, sa prévalence est estimée à 2 à 3 % chez les femmes, et à environ un dixième de ce chiffre chez les hommes. L'incidence annuelle de la maladie de Basedow est d'environ 1 cas pour 1 000 habitants

4.4.2.3 Étiologie et pathogenèse

La survenue d'une OE résulte de processus auto-immuns complexes, impliquant l'activation des lymphocytes B et T, et s'accompagnant d'une augmentation des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb). Certaines données suggèrent que les TRAb stimulants (anticorps stimulants du récepteur de la TSH, TSAbs) favorisent particulièrement la survenue de l'OE, sans que le mécanisme exact soit entièrement élucidé. D'autres auto-anticorps dirigés contre des récepteurs, notamment le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1R), pourraient également jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie [103,239,337,582,597,790].

Les fibroblastes du tissu rétrobulbaire présentent une réactivité particulièrement marquée aux stimuli inflammatoires, en particulier à la stimulation de certains antigènes spécifiques tels que les protéines CD40, ce qui favorise la différenciation adipocytaire et la formation de nouveau tissu graisseux [380]. Une prédisposition génétique ainsi que le tabagisme constituent également des facteurs favorisant bien établis [45,717].

L'inflammation immunologique ainsi induite au niveau de l'orbite entraîne une augmentation du volume des muscles oculomoteurs, du tissu adipeux et du tissu conjonctif, élargit l'espace entre la paroi orbitaire et le globe oculaire, et conduit à l'apparition d'un exophtalmie. Elle s'accompagne également d'une perte d'élasticité des muscles oculomoteurs, responsable de limitations des mouvements oculaires et de diplopie. Ces manifestations résultent d'une infiltration lymphocytaire des tissus, associée à une prolifération fibroblastique. Par ailleurs, on observe une augmentation de la synthèse de collagène, une accumulation accrue de glycosaminoglycanes et une rétention hydrique excessive, contribuant à l'œdème tissulaire caractéristique de la maladie [383]. Une lipomatose des muscles oculomoteurs et, plus rarement, du nerf optique, constitue également un aspect morphologique typique décrit dans l'OE [307,442].

4.4.2.4 Diagnostic & diagnostic différentiel (imagerie, laboratoire, clinique, classification)

Le diagnostic est avant tout clinique. Dans la forme classique, l'exophtalmie apparaît dans le cadre de la triade de Mersebourg, associant exophtalmie, goitre et tachycardie, au cours d'une maladie de Basedow [270,271].

Les examens complémentaires ont principalement pour objectif d'évaluer la sévérité et l'activité de la maladie, ainsi que de dépister d'éventuelles complications. Pour l'appréciation de l'activité inflammatoire, l'IRM orbitaire constitue l'examen de référence [543].

Sur le plan du diagnostic différentiel, les techniques d'imagerie (tomodensitométrie, IRM) permettent d'exclure notamment une tumeur rétro-orbitaire ainsi qu'une myosite oculaire [248,280,332,390,560,713]. Plus difficiles à distinguer de l'orbitopathie endocrinienne sont l'inflammation orbitaire idiopathique (idiopathic orbital inflammation) et l'orbitopathie immunologique isolée, entités encore imparfaitement comprises. Ces deux diagnostics reposent essentiellement sur l'exclusion d'une atteinte endocrinienne associée [199,336].

Plusieurs systèmes de classification ont été proposés pour décrire le stade et l'évolution de la maladie, sans qu'aucun ne se soit imposé comme standard unique [16]. Historiquement, le schéma NOSPECS, introduit en 1969 par l'American Thyroid Association, reste largement utilisé [777]. Cet acronyme correspond aux désignations anglaises des principaux signes cliniques évalués et est également connu sous le nom de classification de Werner [809,810]. Chaque catégorie est ensuite subdivisée selon des degrés de sévérité (0, A, B et C), permettant l'attribution d'un score global. En association avec un paramètre distinct évaluant l'activité inflammatoire, le Clinical Activity Score (CAS) selon Mourits, cette approche permet une appréciation structurée du cours évolutif de la maladie.

Dans une optique plus fonctionnelle, une extension du schéma NOSPECS a été proposée avec la classification LEMO, introduite en 1991 par Boergen et Pickardt. Cette classification repose sur une approche dite par facettes, chaque composante étant codée par une lettre suivie d'un chiffre. À titre d'exemple, la notation L1E2M0O2 correspond à la présence d'un œdème palpébral, d'une irritation conjonctivale prédominant le matin, à l'absence d'atteinte des muscles oculomoteurs et à des déficits périphériques du champ visuel.

Ces systèmes de classification constituent, avant et pendant le traitement, des outils essentiels pour apprécier l'évolution de la maladie, qu'il s'agisse de sa progression ou d'une amélioration sous traitement. Ils offrent en outre une hiérarchisation claire des signes cliniques pertinents, facilitant la prise de décision thérapeutique et le suivi longitudinal des patients

4.4.2.5 Options thérapeutiques générales (vue d'ensemble)

À ce jour, aucune thérapeutique causale de l'orbitopathie endocrinienne n'est disponible [145]. En revanche, une prise en charge symptomatique est possible dans de nombreux cas [284,364,379,397,405,443,533,817].

Les corticostéroïdes systémiques constituent le traitement de première intention. En cas de réponse insuffisante ou incomplète, des traitements complémentaires peuvent être envisagés, tels que la radiothérapie orbitaire ou la ciclosporine. Leur utilisation ne repose toutefois pas sur un niveau de preuve élevé, en raison de l'absence d'études cliniques robustes disponibles à ce jour [190,191].

Chez les patients présentant des formes légères, se traduisant uniquement par une sécheresse oculaire ou des signes modérés d'irritation conjonctivale, une prise en charge locale par larmes artificielles ou pommades ophtalmiques est indiquée. Parmi les approches encore considérées comme expérimentales figurent les biothérapies, en particulier le rituximab.

Les traitements chirurgicaux sont réservés à la phase inactive et chronique fibrosante de la maladie, et ne doivent être envisagés qu'après une stabilité clinique d'au moins six mois. La séquence opératoire doit impérativement être respectée, avec en premier lieu une décompression orbitaire, suivie, si nécessaire, de la chirurgie des muscles oculomoteurs, puis enfin de la chirurgie palpébrale. Un intervalle de plusieurs mois doit être observé entre chacune de ces interventions [78,192,611].

La réponse aux différentes options thérapeutiques, en fonction de la durée d'évolution des symptômes et du stade de la maladie, est récapitulée dans le tableau 15.

4.4.2.6 Radiothérapie dans l'orbitopathie endocrinienne (indications et rationnel)

L'utilisation clinique de la radiothérapie dans l'orbitopathie endocrinienne (OE) demeure controversée. En Allemagne, la radiothérapie est considérée comme une option thérapeutique reconnue principalement dans les formes modérées de la maladie, correspondant aux stades 2 à 5 de la classification NOSPECS, en particulier en cas de troubles fonctionnels avérés des muscles oculomoteurs [19,43,44,90,228,576].

Environ 65 à 75 % des patients atteints d'OE présentent une réponse bonne à très bonne après radiothérapie [202,229,435,587,779]. Les critères de réponse et les taux de succès sont détaillés dans le tableau 16. L'objectif de la radiothérapie est de tirer parti à la fois de ses effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs, afin de raccourcir la phase inflammatoire active et de prévenir des complications tardives, telles qu'une neuropathie optique compressive avec baisse de l'acuité visuelle ou une fibrose fixant les muscles oculomoteurs en position pathologique [169,189,496].

Avant l'initiation de la radiothérapie, une euthyroïdie biologique doit impérativement être obtenue. Il a été montré que la radiothérapie orbitaire associée à une corticothérapie améliore significativement la motilité oculaire, en réduisant le volume rétrobulbaire chez les patients présentant une OE active [567]. Par ailleurs, une irradiation orbitaire réalisée avant une chirurgie de décompression orbitaire

peut améliorer les résultats postopératoires, en limitant l'augmentation secondaire du volume musculaire extraoculaire et en réduisant le risque de diplopie postopératoire [417].

Schéma de dose et technique de radiothérapie

La radiothérapie de l'OE est réalisée sur accélérateur linéaire, utilisant des photons de 4 à 6 MV. Après confection d'un système de contention individualisé et réalisation d'un scanner de planification, les volumes cibles sont définis.

Le volume cible clinique (CTV), puis le volume cible prévisionnel (PTV), englobent systématiquement l'ensemble du cône orbitaire, depuis l'anneau de Zinn à l'apex de l'orbite, incluant les deux tiers postérieurs du globe, jusqu'à environ 6 mm en arrière du limbe cornéen, correspondant à l'insertion des muscles oculomoteurs extrinsèques. Dans la population générale, la distance moyenne entre la surface cornéenne et la face postérieure du cristallin est d'environ 8 mm.

La comparaison entre un placement clinique et une simulation virtuelle confirme qu'en pratique clinique, le canthus externe et le limbe cornéen constituent des repères fiables pour le positionnement des champs latéraux, tandis que le rebord osseux latéral n'est pas adapté pour définir la limite antérieure du champ. Certaines relations anatomiques doivent être soigneusement respectées lors de la planification [269,343,371,393,715,727].

Après planification tridimensionnelle, les champs d'irradiation ont généralement une taille minimale de 5 × 5 cm ou 6 × 5 cm, afin d'assurer une couverture dosimétrique homogène de l'ensemble du volume cible. La technique la plus couramment utilisée repose sur deux champs latéraux opposés en s'assurant d'une protection optimale du cristallin. D'autres techniques sont également utilisées (IMRT, VMAT) avec ou sans protection spécifique du cristallin selon les habitudes des centres et la morphologie du patient [246,267,297,478,495,533,572,628,772,820].

Dose et fractionnement

Il n'existe pas à ce jour de recommandations consensuelles internationales concernant la dose totale ou le schéma de fractionnement optimal dans l'OE. Selon une enquête nationale représentative du groupe de travail « affections bénignes » de la DEGRO, la majorité des centres allemands utilisent une dose totale de 16 à 20 Gy, délivrée en fractions de 2 Gy, à raison de cinq séances par semaine. Il reste cependant incertain que des doses plus faibles ne soient pas isoefficaces, en fonction du stade évolutif de la maladie. Une réduction de la dose totale pourrait théoriquement diminuer encore le risque de carcinogenèse radio-induite [84,420,444,521,562,595,606,609,728,764,778].

Kahaly et al. ont conduit une étude randomisée à trois bras incluant 65 patients présentant une OE modérée (stades 2 à 5 NOSPECS).

- Groupe A: 20 fractions de 1 Gy, une fois par semaine, dose totale 20 Gy
- Groupe B: 10 fractions de 1 Gy, cinq fois par semaine, dose totale 10 Gy
- Groupe C: 10 fractions de 2 Gy, cinq fois par semaine, dose totale 20 Gy

Les trois groupes ont présenté des taux de réponse comparables sur les symptômes ophtalmologiques et les modifications IRM. Toutefois, le groupe A s'est montré significativement supérieur en termes de réduction des œdèmes des tissus mous et d'amélioration des troubles de la motilité oculaire [381,382].

Dans une autre étude randomisée évaluant une irradiation à très faible dose, une comparaison a été réalisée entre 8 fractions de 0,3 Gy (dose totale 2,4 Gy) et un traitement standard de 8 × 2 Gy (dose totale 16 Gy). Les deux schémas se sont révélés cliniquement isoefficaces.

Enfin, Gorman et al. ont mené une étude randomisée en double aveugle intra-patient dans laquelle un œil recevait une radiothérapie standard (20 Gy en fractions de 2 Gy), tandis que l'autre œil bénéficiait d'une irradiation placebo. Les résultats cliniques étaient comparables. Il est toutefois notable que l'œil « placebo » recevait en réalité une dose non négligeable de rayonnement diffusé, estimée à environ 0,4 Gy par fraction, correspondant de facto à une irradiation à très faible dose [260].

4.4.2.7 Résumé

L'ensemble des publications citées ne précise toutefois pas de manière systématique le moment optimal de la radiothérapie au regard de la phase évolutive de l'orbitopathie endocrinienne (OE). Les données disponibles suggèrent qu'une irradiation à faible dose est particulièrement efficace au cours de la phase inflammatoire précoce de l'OE [694,751]. À mesure que la maladie progresse, des doses plus élevées semblent nécessaires pour obtenir une efficacité comparable, probablement en raison d'un changement de la cible biologique, celle-ci étant alors constituée principalement des cellules du tissu conjonctif dans un contexte de fibrose croissante des tissus mous orbitaires [666,709].

La radiothérapie externe peut être associée à une corticothérapie systémique [42,497,621,736,814]. Cette stratégie combinée est le plus souvent réservée aux formes sévères de la maladie. Une étude randomisée comparant une irradiation orbitaire associée à des corticoïdes systémiques à une corticothérapie seule a montré une supériorité nette de la combinaison thérapeutique par rapport à la monothérapie.

Pour l'irradiation rétrobulbaire, il est recommandé d'utiliser des champs latéraux opposés, en veillant strictement à une protection efficace du cristallin. La prescription dosimétrique doit être adaptée à la phase évolutive de la maladie:

- Phase inflammatoire précoce: Une dose par fraction comprise entre 0,3 et 2,0 Gy peut être utilisée, avec 8 fractions en irradiation quotidienne, correspondant à une dose totale de 2,4 à 16 Gy.
- Phase plus avancée de la maladie: Une dose par fraction de 2,0 Gy est recommandée, avec 8 à 10 fractions en irradiation quotidienne, pour une dose totale de 16 à 20 Gy.

En cas de symptomatologie ophtalmologique particulièrement marquée, une amélioration de la réponse thérapeutique peut être obtenue en réduisant la dose par fraction à 1 Gy et en prolongeant la durée totale du traitement, par exemple par une irradiation hebdomadaire, au prix d'un schéma thérapeutique plus étalé dans le temps.

4.4.2.8 Recommandation

La radiothérapie externe antiproliférative de l'orbitopathie endocrinienne doit être réalisée en cas de dysfonctionnement manifeste des muscles oculaires.

Niveau de preuve 2, degré de recommandation B

Recommandations

Étude	Pat (n)	Durée des symptômes	Cat. 2 S (%)	Cat. 3 P (%)	Cat. 4 (%)	Cat. 5 C (%)	Cat. 6 S (%)	Réponse (%)	Thérapie
Bartalena et al., 1983 [42]	36 12	2,25 ans (0,25-15)	97 100	56 45	93 56	-- --	100	72 25	CS + RT 100% ; CS uniquement ; Op 3%.
Esser et al. 1995 [191]	155	0,8 an	2/3 des pat. (67%)	p< 0.001 (55%)	p < 0.01 (55%)	--	--	--	137 CS - RT uniquement RT 18
Friedrich et al., 1997 [228]	106 142	0,8 an (0,4-4)	56 79	62 56	70 70	-- --	-- --	78 (26Gy) 80 (13Gy)	106 RT uniquement ; 142 CS + RT ; Op 3%
Hurbli et al, 1985 [343]	62	0,6 an (0,1-1,5)	--	23	74	23	57	56	CS + RT > 23% ; Op 34%
Konishi et al., 1986 [435]	17	1,75 ans (0,2-8)	(6Pat.)	(5 Pat)	(8 Pat)	(2 Pat)	(4 Pat)	59	RT - CS 18%
Lloyd et al, 1992 [478]	36	--	(22 pat)	(14 pat)	(15 pat)	(3 Pat)	--	92 (*)	--
Olivotto et al, 1985 [572]	28	0,75 ans (0,2- 5)	93	26	43	85	100	68	CS + RT 18% ; Op 50%
Van Ouwerkerk et al., 1985 [779]	24	1,0 an (0,25-3)	100	(11 pat)	78	--	--	--	CS + RT 75%
Palmer et al, 1987 [587]	29	0,9 an (0,2-10)	78	52	24	--	67	48	CS + RT 34% ; Op 45%
Kriss / Petersen et al., 1989/1990 [444,606]	311	0,9 an	80	51	56	71	65	--	CS + RT 32% ; Op 29%
Pigeon et al, 1987 [611]	21	1,0 an (0-5)	76	47	32	62	--	57	CS + RT 67% ;
Prummel et al., 1993 [621]	28 28	-- --	64 38	-- --	43 85	-- --	-- --	50 46	CS uniquement CS + RT
Ravin et al, 1975 [628]	37	--	"beau coup"	32	> 11	--	89	--	CS + RT > 18% ; Chirurgie des yeux >6

Recommandations

Sandler et al, 1989 [666]	35	0,7 an (0,1-5,8)	--	--	--	--	78	71	CS + RT 80% ; Op 40%
Staar et al, 1997 [736]	225	0,7 an (0,2-3)	80	64	69	--	--	68	CS + RT 100% Op 29%
Teng et al, 1980 [751]	20	5,8 ans (0,9-25)	(9 pat.)	25	(1 pat.)	--	--	35	CS + RT 25%
Wiersinga et al, 1988 [814]	39	1,75 ans (0,4-27)	--	--	--	--	--	64	CS + RT 5%
Wilson et al, 1995 [820]	33	--	85	--	54	--	--	--	RT uniquement
Seegenschmiedt et al., 1998 [694]	60	1,5 an (0,5-20)	50 / 60 83%	39 / 56 70%	37 / 54 69%	13 / 15 87%	8 / 17 47%		RT uniquement ; Op 8%.

Pat = Patients; CS = Corticothérapie ; RT = Radiothérapie ; Op= Chirurgie oculaire (décompression ou correction des paupières)

Tableau 15 Réponse thérapeutique en fonction des symptômes / stades dans l'orbitopathie endocrinienne - revue de la littérature

Étude	Année	Patients (nombre)	Dose (Gy)	Type de RT	Taux de réponse (%)	Définition des critères de réussite
I. Dose totale < 20Gy						
Esser et al. [190]	1988	30	10	C	7 - 40 82	"amélioration de certains symptômes" ; "pas de progression".
Esser et al. [191]	1995	155	12	K, L	--	Plusieurs critères ophtalmologiques objectifs et "amélioration de certains symptômes" selon des scores établis
Feyerabend [202]	1989	15	2,5 - 20	K	67	"Amélioration de la symptomatologie clinique"
Friedrich [228]	1997	142	13	K	80	"très bonne" et "bonne réponse".
Fritsch et al. [229]	1981	83	16	B, K	30	30% "amélioré", 70% "inchangé".
Grauthoff et al. [267]	1980	10	≤ 10	K	100	"très bonne réussite"
Heinze et al. [297]	1974	40	8 - 12	B	50 - 68	"Amélioration de certains symptômes"
Horster et al. [337]	1983	21	< 20	R	80	"pas de progression"
Hurbli et al. [343]	1985	62	10,5 - 20	K, L, R	56	"Amélioration de certains symptômes"
Pflugger et al. [609]	1990	37	10 / 16	L	97	"pas de progression"
Staar et al. [736]	1997	225	16 - 19,2	L	68	"Amélioration de la plupart des symptômes"
Uhlenbrock et al. [772]	1984	56	3 - 10	R	62	"amélioration clinique générale"
Maître-chasseur [817]	1972	36	2,5	R	45	"amélioration clinique générale"
II. dose totale RT ≥ 20Gy						
Bartalena et al. [43]	1988	36	20	K, L	72	33% "très bonne", 39% "bonne réponse".
Donaldson et al. [169]	1973	23	20	L	65	"très bonne" et "bonne réponse".
Friedrich [228]	1997	106	26	K, L	78	"très bonne" et "bonne réponse".
Kriss et al. [443,444]	1983/ 1989	80	20	L	67	"très bonne" et "bonne réponse".

Recommandations

Lloyd et al. [478]	1992	36	20	L	92	"pas de progression"
Marcocci et al. [497]	1987	30	20	K	60	"très bonne" et "bonne réponse".
Marcocci et al. [495]	1991	44	20	K, L	25 / 55	"très bonne" et "bonne réponse" ; "réponse minimale"
Olivotto et al. [572]	1985	28	20	L	68	"bonne réponse"
Petersen et al. [606]	1990	311	20 / 30	L	90	"pas de progression"
Sandler et al. [666]	1989	35	20	--	71	"pas de progression"
Seegenschmiedt et al. [709, 694]	1995/ 1998	60	20	L	80	indications subjectives des patients : "très bonne" et "bonne réponse". et scores quantitatifs (score ATA, Stanford, OI selon Grüssendorf)

Légende: Gy = Gray; ED / GD = dose individuelle / dose totale; B = béta-tron; C = césium ; K = cobalt ; L = accélérateur linéaire ; R = irradiation conventionnelle par rayons X

Tableau 16 Résultats et critères de réussite de la radiothérapie de l'orbitopathie endocrinienne

4.4.3 Irradiation des fistules lymphatiques bénignes, acquises en postopératoire ou secondaires à des maladies malignes sous-jacentes

4.4.3.1 Définition

Une fistule lymphatique correspond à l'ouverture anormale d'un vaisseau lymphatique, soit vers la surface corporelle (fistule lymphatique externe), soit vers un compartiment tissulaire ou une cavité (fistule lymphatique interne). Elle peut être favorisée par la présence d'une tumeur ou survenir à la suite d'un geste iatrogène, notamment chirurgical. Par cette ouverture s'écoule de la lymphe, dont le volume peut atteindre, en période estivale, jusqu'à 3 litres par jour. La fistule constitue une porte d'entrée potentielle pour des germes et des bactéries, exposant au risque de dermite infectieuse aiguë (érysipèle). Les lésions du canal thoracique peuvent entraîner un chylothorax. Lorsque la fistule lymphatique ne s'extériorise pas à la surface cutanée, elle peut se drainer vers une cavité interne, conduisant par exemple à un chylopéritoine [684]. L'objectif thérapeutique principal est la fermeture du trajet fistuleux, afin de prévenir ou de limiter des complications potentiellement sévères telles que l'hypoprotéïnémie, l'immunodépression, les troubles métaboliques ou la déshydratation.

4.4.3.2 Épidémiologie

Les fistules lymphatiques surviennent le plus souvent comme complication postopératoire, en particulier après des interventions réalisées dans des régions anatomiques riches en voies lymphatiques. Leur fréquence varie selon la localisation et l'étendue du geste chirurgical, avec des taux rapportés compris entre 0,5 % et 5,2 %.

Dans le cadre de la chirurgie vertébrale de première intention, l'incidence des fistules lymphatiques a diminué de moitié entre 1985 et 1997, de 5,2% à 2,6%, en lien avec l'amélioration des techniques opératoires et l'expérience croissante des chirurgiens [834]. Pfister a également rapporté une incidence de 2 % après des interventions de chirurgie vasculaire [608]. En 1991, Kalman et al. ont publié la plus large série de patients présentant des fistules lymphatiques postopératoires après des procédures de reconstruction infra-inguinale, avec une incidence rapportée de 1,1 % [385]. Après des interventions reconstructrices, plusieurs petites séries ont rapporté une incidence comprise entre 0,8 % et 6,4 %. Enfin, après des chirurgies thyroïdiennes, l'incidence des fistules lymphatiques est estimée à environ 0,5 % [482].

Aucune donnée issue de la littérature ne permet actuellement de préciser la répartition selon l'âge ni le rapport hommes/femmes pour cette complication.

4.4.3.3 Étiologie et pathogénèse

Les causes des fistules lymphatiques postopératoires incluent principalement l'absence de ligature des vaisseaux lymphatiques lésés ainsi qu'une fermeture chirurgicale insuffisamment étanche. D'autres facteurs favorisants ont été identifiés, notamment les réinterventions chirurgicales, l'utilisation de prothèses vasculaires ou encore une mobilisation postopératoire excessive, susceptibles de favoriser la survenue d'une fistule lymphatique.

Le rôle de certaines comorbidités a également été discuté. En particulier, un diabète sucré ou un indice de masse corporelle (IMC) élevé pourraient augmenter le risque de fistule lymphatique

postopératoire. Selon certains auteurs, un IMC supérieur à 30 constitue un facteur de risque significatif [529].

Une fuite lymphatique résulte le plus souvent de la section d'un vaisseau lymphatique. Lorsque la lymphe s'accumule localement, par exemple au niveau inguinal, cela peut entraîner des infections de la plaie opératoire ou la formation de lymphocèles. Parmi les mécanismes physiopathologiques décrits figurent également les troubles de la cicatrisation, une augmentation de la pression locale dans le champ opératoire, ainsi que la progression d'une tumeur bénigne, susceptibles d'entretenir ou d'aggraver la fistulisation.

4.4.3.4 Diagnostic et diagnostic différentiel, examens spécifiques

Le signe clinique cardinal d'une fistule lymphatique est l'écoulement d'un liquide clair, jaune pâle. La nature lymphatique de ce liquide peut être confirmée par des analyses biologiques, notamment par la mesure de la protéinémie totale, de l'albumine et des triglycérides [804,805]. Des signes cliniques associés, tels qu'une rougeur locale, une sensation de tension ou de pression, ou encore une fièvre, peuvent également orienter vers le diagnostic de fistule lymphatique.

L'échographie permet d'évaluer le réservoir fistuleux et constitue un outil utile tant pour le diagnostic initial que pour le suivi évolutif quotidien. Il est recommandé de recueillir le liquide lymphatique afin de réaliser un bilan biologique, incluant notamment une numération formule sanguine et, en particulier, le dosage de la lactate-déshydrogénase (LDH).

Une tomodensitométrie (TDM) peut être réalisée de manière standardisée. Dans ce contexte, un agent de contraste (Lipiodol) est injecté directement dans l'orifice cutané de la fistule lymphatique afin de visualiser son trajet et d'en identifier l'origine. Pour la localisation précise du site de fuite en cas de fistule avérée ou suspectée, une visualisation détaillée des vaisseaux lymphatiques est indispensable. À cet égard, la lymphographie directe demeure la méthode de référence, bien qu'elle soit techniquement exigeante et, de ce fait, peu utilisée en routine clinique.

Au-delà de son intérêt diagnostique, la lymphographie peut également avoir une visée thérapeutique. Dans une série de neuf patients (fistule lymphatique n=2, chylothorax n=5, ascite chyleuse n=2), une fermeture de la fistule induite par le produit de contraste a été observée chez huit patients (89 %), rendant toute autre intervention thérapeutique inutile [804,805]. De manière concordante, Alexandre-Lafont et al. ont rapporté une résolution de la fistule lymphatique, du lymphocèle, du chylothorax ou de l'ascite chyleuse dans 70 % des cas après lymphographie au Lipiodol® [7].

Par ailleurs, la lymphographie par résonance magnétique (lympho-IRM) constitue une méthode d'imagerie fiable et précise, permettant une évaluation globale du système lymphatique chez les patients présentant des kystes lymphatiques ou des fistules lymphocutanées [481].

Stades et classification

À ce jour, aucune classification par stades des fistules lymphatiques n'a été décrite dans la littérature. De même, il n'existe pas de seuil standardisé de débit de sécrétion permettant de définir formellement une fistule lymphatique.

De façon similaire, aucune classification consensuelle des fistules lymphatiques n'est actuellement disponible dans la littérature.

4.4.3.5 Options thérapeutiques

À ce jour, il n'existe pas de traitement standardisé de la fistule lymphatique. Des approches conservatrices comme invasives sont décrites et recommandées dans la littérature [161,376].

En présence d'une fistule lymphatique à débit élevé, la première mesure consiste en la mise en place d'un pansement compressif soigneusement ajusté sur la région concernée. Il est en outre recommandé de surélever le membre adjacent, lorsque cela est anatomiquement pertinent. Une mise au repos du patient peut être indiquée, de même que des mesures diététiques, notamment un régime enrichi en triglycérides à chaîne moyenne, visant à réduire le flux lymphatique.

Parmi les options thérapeutiques alternatives, sont rapportées:

- l'application locale de colle de fibrine [629],
- une sclérothérapie à la doxycycline [276],
- la thérapie par pression négative (vacuum-assisted closure, VAC) [626],
- la radiothérapie [500],
- ou encore un traitement chirurgical par fermeture directe de la fistule [146].

4.4.3.6 Radiothérapie

Schéma de dose et technique de radiothérapie

Il existe peu de publications consacrées spécifiquement à la radiothérapie des fistules lymphatiques persistantes [274]. Avant 1999, la radiothérapie n'était mentionnée qu'à titre indicatif dans le traitement des lymphocèles et des lymphorrhées, sans description détaillée de protocoles. Le mécanisme d'action exact n'est pas complètement élucidé à ce jour. Une interaction entre des lymphocytes lésés et l'endothélium, conduisant à une oblitération progressive de la lumière vasculaire, est cependant supposée.

En 1999, Neu et al. ont décrit pour la première fois la radiothérapie des fistules lymphatiques et des lymphocèles comme alternative aux traitements conservateurs et chirurgicaux. Ils ont rapporté les résultats du traitement de 25 fistules lymphatiques et de 4 lymphocèles, démontrant l'efficacité de l'irradiation y compris après échec d'une prise en charge conservatrice [547].

En 2000, Dietl et al. ont décrit le traitement par radiothérapie de 28 patients présentant des fistules lymphatiques inguinales, avec une évaluation de la réponse basée sur le volume de sécrétion lymphatique. Les auteurs ont conclu que la radiothérapie constitue une option thérapeutique efficace, bien tolérée et économiquement avantageuse. Ils ont également souligné que la sclérothérapie à la doxycycline représente une alternative efficace et peu coûteuse [161].

En 2005, Mayer et al. ont rapporté l'irradiation de 17 patients atteints de fistules lymphatiques. Ils ont montré que l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie n'influçait pas directement l'efficacité thérapeutique, mais qu'un délai plus court permettait de réduire la durée d'hospitalisation et les coûts globaux. Des faibles doses par fraction, de l'ordre de 0,3 à 0,5 Gy, pour une dose totale inférieure à 3 Gy, se sont révélées suffisantes pour obtenir un arrêt de la lymphorrhée [500].

Globalement, les doses unitaires rapportées dans la littérature varient entre 0,3 et 3,0 Gy, et les doses totales entre 1,0 et 15,0 Gy, selon la qualité de rayonnement utilisée. Une réponse à la radiothérapie, définie comme le tarissement complet de la sécrétion lymphatique, a été observée dans 41 cas sur 74 (tableau 17). Les données disponibles suggèrent une meilleure efficacité des faibles doses, les faibles doses par fraction (0,3–0,5 Gy) étant associées à de meilleurs résultats locaux que les fractions élevées (3,0 Gy) [500].

Définition du volume cible, CTV, PTV, organes à risque et radioprotection

Neu et al. ont irradié 27 patients à l'aide de champs fixes d'électrons, positionnés cliniquement, avec des énergies de 7 MeV (n = 3), 10 MeV (n = 4), 12 MeV (n = 11), 15 MeV (n = 8) et 18 MeV (n = 1), en incluant une marge de sécurité de 4 cm. Deux patients supplémentaires ont été traités par photons de 15 MV. Les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre une irradiation à cinq fractions hebdomadaires et une irradiation à quatre fractions par semaine. Aucun cas de récurrence, de trouble de cicatrisation ou d'infection de plaie n'a été rapporté [547].

Dietl et al. ont réalisé avant irradiation une évaluation morphométrique échographique précise, incluant longueur, largeur et profondeur de la lésion. Le volume cible comprenait l'ensemble du trajet fistuleux jusqu'à son point d'origine, avec une marge de sécurité de 1 cm, incluant l'orifice de drainage cutané. L'ensemble des fistules lymphatiques a été traité par radiothérapie orthovoltage (20 kV : n = 1, 180 kV : n = 2, 200 kV : n = 8, 280 kV : n = 1, 300 kV : n = 16), la profondeur maximale n'excédant pas 4 cm. La dose était délivrée au moyen d'un champ fixe collimaté. Le traitement a été bien toléré, sans effets indésirables rapportés. La réduction du débit de sécrétion était corrélée au volume initial mesuré, les fistules de grand volume présentant une réduction plus marquée après irradiation [161].

Dans la série de Mayer et al., les patients ont été traités par photons (8 MV: n = 3), électrons (4–11 MeV: n = 2) ou rayons X orthovoltage (n = 12). Le volume cible incluait la fistule lymphatique avec une marge de sécurité de 2 à 3 cm [500].

Selon la localisation de la fistule, une attention particulière doit être portée aux organes à risque. Pour cette raison, l'utilisation d'une planification tridimensionnelle est recommandée lorsque cela est possible. Un suivi quotidien du débit de sécrétion, soit par mesure du volume drainé [161], soit par évaluation morphologique échographique [500], est conseillé. L'irradiation peut être interrompue dès l'arrêt de la sécrétion lymphatique, de sorte que la dose totale initialement prévue n'a souvent pas besoin d'être administrée intégralement.

Évaluation de la réponse thérapeutique

La radiothérapie d'une fistule lymphatique est considérée comme efficace lorsque la sécrétion lymphatique cesse complètement. L'évaluation du résultat thérapeutique doit être réalisée au plus tôt 7 jours après la fin du traitement. En moyenne, un taux de réponse complète de 50 à 60 % peut être attendu.

En cas de réduction partielle de la sécrétion, l'évaluation définitive de la réponse doit être différée jusqu'à 14 jours après la fin de l'irradiation. L'effort physique étant susceptible d'augmenter la pression intralymphatique, il est recommandé aux patients d'éviter toute activité physique soutenue pendant le traitement et durant les jours suivant son achèvement, afin de prévenir une réouverture du trajet fistuleux liée à une augmentation de la pression intravasculaire.

4.4.3.7 Résumé

Les traitements conservateurs, tels que les pansements compressifs, la réintervention chirurgicale, la sclérothérapie à la doxycycline ou la thérapie par pression négative (VAC), sont actuellement privilégiés comme options de première intention. Toutefois, la radiothérapie des fistules lymphatiques sécrétantes constitue une alternative thérapeutique efficace, bien tolérée et peu coûteuse, encore insuffisamment utilisée.

La radiothérapie peut également être proposée après l'échec d'un traitement conservateur et représente, dans ce contexte, une alternative valable à la prise en charge chirurgicale. Les schémas thérapeutiques devraient privilégier des faibles doses par fraction, qui semblent associées à une réponse plus rapide, sans perte d'efficacité.

En cas de fistules lymphatiques de grand volume, la radiothérapie apparaît particulièrement avantageuse en raison de sa capacité à réduire efficacement la sécrétion lymphatique, tandis que l'utilisation de colle de fibrine semble davantage indiquée pour les fistules de faible volume.

4.4.3.8 Recommandations

La radiothérapie peut être effectuée.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

Auteur	Région	RT	ED	DG	Arrêt de la sécrétion lymphatique
Mayer R. (2005) 17 patients	Prélèvement de la veine saphène n=7 pontage fémoro-poplité n=3 chirurgie des varices n=2 Chirurgie de prothèse de hanche n=3 chirurgie de shunt n=1 Piercing n=1	Orthovolt n=12 Électrons n=2 Photons n=3	0,3 à 2,0 Gy	1-12 Gy	13/17
Dietl B. (1997-2000) 28 patients	fistules lymphatiques inguinales	Orthovolt (120-300 KV)	3x3 Gy (n=22) 2x4 Gy (n=3) 5x3 Gy (n=3)	8-15 Gy	1/28
Neu B. (1989-1998) 29 patients	25 Fistules lymphatiques sans indication de la localisation 4 lymphocèles, dont 2 rétropéritonéaux	Electrons: 7-18 MeV (n=27) Photons : 15 MV (n=2)	1,0 Gy	3-12 Gy	27/29

Tableau 17 Résultats de la radiothérapie pour les fistules lymphatiques

4.4.4 Hémangiomes vertébraux symptomatiques

4.4.4.1 Définition

Les hémangiomes sont des néoformations bénignes dérivées de l'endothélium vasculaire et peuvent survenir de manière ubiquitaire dans l'ensemble du corps [173,318,822].

Les hémangiomes caverneux sont rares. Ils ne représentent qu'environ 0,7 à 1,0 % de l'ensemble des tumeurs osseuses [831], dont 60 à 70 % sont localisés au niveau du crâne et du squelette axial [318].

Les hémangiomes vertébraux touchent le plus souvent la colonne thoracique et la partie supérieure de la colonne lombaire. L'atteinte est généralement limitée, mais une extension au-delà des limites vertébrales peut être observée [215,316,318,537,598,822].

4.4.4.2 Épidémiologie

Les hémangiomes vertébraux constituent les néoformations les plus fréquentes du squelette axial osseux. Alors que les séries autopsiques plus anciennes rapportaient des taux de lésions incidentes de 10 à 12 % [375,623], une étude de cohorte plus récente fait état d'une prévalence allant jusqu'à 26 %, dont 7,2 % de lésions multifocales [726].

La répartition selon le sexe est équilibrée, tout comme la distribution topographique au sein du corps vertébral. Toutefois, seuls environ 0,9 à 1,2 % des hémangiomes vertébraux deviennent cliniquement symptomatiques et nécessitent une prise en charge thérapeutique [315,316,598].

Les hémangiomes vertébraux surviennent plus fréquemment au-delà de la quatrième décennie de vie [318]. Chez les patients symptomatiques, l'âge moyen au moment du diagnostic est généralement plus élevé [726].

4.4.4.3 Étiologie et pathogénèse

Les hémangiomes sont des hamartomes d'origine dysontogénique, probablement liés à la persistance de tissu mésenchymateux embryonnaire ectopique [215,598]. Sur le plan histologique, ils sont constitués de vaisseaux dilatés à paroi fine, souvent ectasiques, pouvant contenir des thrombi ou des dépôts d'hémosidérine, et intégrés dans un stroma associant travées osseuses hypertrophiées et tissu adipeux [50,173,215,286,598]. Selon des critères morphologiques, on distingue des hémangiomes vertébraux de type caverneux, des formes capillaires, ainsi que des formes mixtes associant ces deux composantes [173,318,551,623].

Les manifestations cliniquement significatives résultent d'une extension épidurale ou intraspinale des structures vasculaires ectasiques et ne sont, par définition, pas liées à une activité mitotique tumorale. Les symptômes peuvent être aggravés par des fractures pathologiques, des hémorragies extradurales ou une ischémie médullaire [215,318]. Environ 10 % des formes symptomatiques surviennent en période prémenstruelle ou au cours de la grossesse. Ces exacerbations sont attribuées à l'augmentation de la pression dans la veine cave inférieure induite par l'utérus gravide, ainsi qu'à l'expansion du volume plasmatique, pouvant varier dans une large fourchette, estimée entre 20 et 100 %.

4.4.4.4 Diagnostic, diagnostic différentiel

Le diagnostic repose le plus souvent sur la clinique associée aux caractéristiques radiologiques, les biopsies étant généralement évitées en raison d'un risque hémorragique accru [25].

En radiologie conventionnelle, les signes typiques comprennent une striation verticale du corps vertébral, un aspect de raréfaction trabéculaire en nid d'abeille, ou encore une expansion du corps vertébral pouvant aller jusqu'à la perte de sa concavité externe, décrite comme un phénomène de ballooning, observé principalement dans les formes symptomatiques [31,249,318,598].

Toutefois, la mise en évidence de ces signes nécessite qu'au moins un tiers du corps vertébral soit infiltré, ce qui explique qu'ils ne soient détectables de manière fiable que dans environ 60 % des cas. Dès lors, le recours à des techniques d'imagerie en coupe est indispensable tant pour confirmer le diagnostic que pour la planification thérapeutique.

La tomodensitométrie (TDM) constitue la méthode de référence pour l'évaluation de la stabilité vertébrale. Elle met classiquement en évidence des coupes transversales de travées osseuses hypertrophiées, entourées de structures vasculaires dilatées de densité diminuée, correspondant à l'aspect dit en « polka-dot » ou en « mûre » (polka-dot appearance, brombeer aspect) [598].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de compléter l'analyse en appréciant plus précisément le calibre du canal rachidien ainsi que l'extension aux parties molles dans les formes à débordement extra-osseux. Dans les séquences pondérées T2, les hémangiomes vertébraux symptomatiques présentent typiquement une hyperintensité du signal, reflet de leur hypervascularisation [50,86,598].

Le diagnostic différentiel est large et inclut l'ensemble des processus vertébraux bénins et malins, ainsi que certaines affections systémiques du squelette, notamment les métastases osseuses, les tumeurs bénignes telles que les kystes osseux anévrysmaux, les angiomes, les méningiomes, ainsi que la maladie de Paget [173].

4.4.4.5 Options thérapeutiques (généralités)

La mise en œuvre des mesures thérapeutiques est guidée par la symptomatologie, sur la base d'une classification clinique par stades (tableau 18) [316,318].

En présence de lésions découvertes de manière fortuite et asymptomatiques (stade 1), aucun traitement n'est indiqué, et une surveillance systématique des patients n'est pas impérativement requise.

En cas de symptômes locaux ou radiculaires, sans compression médullaire (stade 2) ou avec compression médullaire sans déficit neurologique constitué (stade 3), l'ensemble des options thérapeutiques conservatrices usuelles peut être envisagé, seules ou en association. Celles-ci comprennent notamment les embolisation transartérielles [3,215], les vertébroplasties percutanées [3,100], les injections intralésionnelles d'éthanol [3,172], ainsi que la radiothérapie (RT) [25,31,195,249,315,316,318,600,623,822,832].

En cas d'atteinte du canal rachidien associée à une compression médullaire aiguë ou à un syndrome de compression médullaire déjà constitué (stade 4), une prise en charge chirurgicale rapide est recommandée. Selon l'extension locale du processus, les techniques chirurgicales vont de la

laminectomie simple à des procédures plus complexes, telles que la vertébroectomie avec remplacement vertébral alloplastique [3,215,286,551,598].

Une embolisation préopératoire permet de réduire significativement le risque hémorragique peropératoire [3,215,568,598].

Après des gestes de décompression simples, des récurrences locales ont été rapportées dans jusqu'à 30 % des cas lors de suivis d'au moins trois ans, environ 90 % de ces récurrences survenant dans les deux premières années [551]. Les procédures plus radicales, telles que la vertébroectomie, sont associées à des taux de récurrence plus faibles. Une revue de la littérature rapporte, pour les lésions à extension extra-osseuse, un taux de récurrence de 12,5 % [568].

4.4.4.6 Place spécifique de la radiothérapie

L'objectif de la radiothérapie est d'assurer le contrôle tumoral local tout en prévenant l'apparition de déficits neurologiques et en soulageant la symptomatologie douloureuse [249]. Compte tenu du comportement biologique des tissus cibles, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique nécessite des durées de suivi d'au moins 3 à 6 mois [249,822].

Depuis le premier rapport de Bailey et Bucy [31], qui décrivent le traitement postopératoire par irradiation d'une patiente de 62 ans présentant un hémangiome vertébral multiloculaire de la colonne thoracique compliqué d'une compression médullaire aiguë après laminectomie, la place de la radiothérapie a été rapportée dans de nombreuses publications, principalement sous forme de rapports de cas et de petites séries rétrospectives. Seuls quelques travaux incluent des cohortes de patients de taille plus importante [25,249,832].

Glanzmann et al. [249] ont publié en 1977 une analyse rétrospective portant sur 66 lésions chez 62 patients traités entre 1939 et 1975. Après administration de doses totales comprises entre 30 et 50 Gy, une disparition durable des symptômes a été observée dans environ 60 % des cas.

Yang et al. [832] ont rapporté une série de 23 patients traités sur une période de plus de 20 ans par irradiation orthovoltage, télé-cobalt ou par électrons, avec des doses totales comprises entre 20 et 43 Gy. Une rémission partielle ou complète de la douleur a été obtenue dans 14 des 16 cas évaluable, une amélioration des paresthésies dans 4 cas sur 5, et une amélioration d'un syndrome de compression médullaire dans 5 cas sur 7.

Asthana et al. [25] ont analysé rétrospectivement 17 patients traités par télé-cobalt à des doses totales de 35 à 40 Gy. Après un suivi de 1 à 11 ans, une rémission complète de la douleur a été observée chez 7 des 8 patients concernés. Les paresthésies se sont améliorées dans l'ensemble des cas (4/6 réponses complètes, 2/6 réponses partielles), et une amélioration de la symptomatologie de type compression médullaire a été obtenue chez 7 des 9 patients concernés (6/9 réponses complètes, 1/9 réponse partielle, 2/9 sans réponse).

Rades et al. [623] ont comparé l'efficacité de la radiothérapie selon différentes doses totales à partir d'un collectif de 117 patients (données institutionnelles combinées à des données de la littérature), tous traités par radiothérapie exclusive. Des doses biologiquement efficaces ≥ 36 –44 Gy étaient associées à une régression symptomatique significativement supérieure.

La plus grande série publiée à ce jour, incluant 84 patients (96 lésions), a fait l'objet d'une analyse rétrospective multicentrique. En analyse multivariée, des doses totales ≥ 34 Gy étaient

significativement associées à une meilleure réponse clinique, tant en termes de soulagement douloureux que de recalcification osseuse [316].

Concept de dose et technique de radiothérapie

Après réalisation d'une planification tridimensionnelle basée sur la tomодensitométrie, différentes techniques peuvent être utilisées en fonction des contraintes anatomiques: champs directs simples, champs opposés, champs obliques avec filtres en coin, ou techniques plus complexes [318,348,600,822].

Le mécanisme d'action supposé de la radiothérapie repose sur une oblitération progressive des vaisseaux pathologiques d'apport, les cellules endothéliales étant considérées comme la principale cible biologique. Des données in vitro suggèrent qu'une dose totale d'environ 30 Gy est nécessaire pour inhiber efficacement la prolifération endothéliale [195]. À l'inverse, des doses inférieures à 20 Gy se sont révélées insuffisantes [215,822,832].

4.4.4.7 Recommandation

Dans les stades cliniques 2 et 3, la radiothérapie constitue une option thérapeutique efficace, pouvant être utilisée seule ou en association avec d'autres modalités de traitement. Elle permet d'obtenir un contrôle symptomatique durable chez environ 80 % des patients.

Des schémas d'irradiation conventionnellement fractionnés (5 fractions de 2,0 Gy par semaine) ont fait leurs preuves. Des doses totales ≥ 34 –36 Gy sont associées à des taux significativement plus élevés de rémission douloureuse et de reminéralisation osseuse.

Après une décompression chirurgicale isolée avec résection incomplète, une radiothérapie postopératoire permet de réduire le risque de récurrence locale.

La radiothérapie doit être effectuée.

Niveau de preuve 2c, degré de recommandation B

Stade	Symptômes	Indication à la thérapie
Stade 1	Aucun symptôme	Pas d'indication
Stade 2	Symptômes locaux sans implication du canal rachidien	Relative (conservateur : RT, embolisation, vertébroplastie, etc.)
Stade 3	Symptômes locaux avec implication du canal rachidien sans signes de compression médullaire	Relative (conservateur : RT, embolisation, vertébroplastie, etc.)
Stade 4	Implication du canal rachidien avec signes de compression médullaire	Indication absolue de décompression chirurgicale (éventuellement en combinaison avec une embolisation préop. ou une RT postp.)

Tableau .18 Classification clinique des stades en cas de RC symptomatique

4.4.5 Synovite villonodulaire pigmentée (SVNP)

4.4.5.1 Définition

La synovite villonodulaire pigmentée (SVNP) est une affection bénigne à caractère pseudotumoral [121], développée à partir des cellules synoviales des capsules articulaires, des bourses séreuses et des gaines tendineuses [365,566]. Elle a été décrite pour la première fois par Charles Marie Édouard Chassaignac en 1852 [117].

En fonction du mode d'atteinte anatomique et de l'évolution clinique, on distingue classiquement trois formes :

- la forme diffuse (SVNP diffuse, D-SVNP),
- la forme localisée (SVNP localisée, L-SVNP),
- la ténosynovite villonodulaire pigmentée (TVNP), également désignée sous le terme de tumeur à cellules géantes des gaines tendineuses [365].

4.4.5.2 Épidémiologie

La synovite villonodulaire pigmentée (SVNP) représente environ 0,1 à 1 % de l'ensemble des affections articulaires, dont près de deux tiers correspondent à la forme diffuse (SVNP diffuse). L'incidence annuelle de la SVNP est estimée à 1,8 cas par million d'habitants, tandis que celle de la ténosynovite villonodulaire pigmentée (TVNP) est plus élevée, à 9,2 cas par million d'habitants [542]. Une étude de cohorte danoise récente a rapporté, pour la TVNP, une incidence de 30,3 cas par million d'habitants pour les formes localisées et de 8,4 cas par million pour les atteintes diffuses des gaines tendineuses [184]. La maladie touche principalement les adultes d'âge moyen, avec une répartition équilibrée entre les sexes. La forme diffuse tend toutefois à survenir à un âge plus précoce que la forme localisée [101,365]. La survenue de la SVNP chez l'enfant est rare, mais doit être envisagée dans le diagnostic différentiel des arthrites juvéniles [392].

4.4.5.3 Étiologie et pathogenèse

L'étiologie de la synovite villonodulaire pigmentée (SVNP) demeure à ce jour non élucidée. Plusieurs facteurs ont été discutés, notamment des traumatismes, des hémorragies récidivantes, des processus inflammatoires, une réponse immunitaire humorale ou cellulaire anormale, ainsi que des troubles locaux du métabolisme lipidique [101,499].

En raison d'une association rapportée avec certaines anomalies du développement, une origine génétique a également été évoquée [528]. Des travaux plus récents ont mis en évidence une association avec des aberrations chromosomiques, en particulier des trisomies des chromosomes 5 ou 7, ainsi que des translocations impliquant le gène du colony-stimulating factor 1 (CSF1). La plus fréquemment décrite est la translocation t(1;2)(p13;q37) [741].

Le mode de présentation est monoarticulaire dans plus de 90 % des cas, avec une prédominance nette pour les membres inférieurs [574]. Alors que la ténosynovite villonodulaire pigmentée (TVNP) se

manifeste préférentiellement au niveau des gaines tendineuses des doigts, la forme diffuse de SVNP touche surtout les articulations moyennes et de grande taille [101]. L'articulation du genou constitue la localisation la plus fréquente ; toutefois, par ordre décroissant de fréquence, les articulations de la cheville, de la hanche, du coude et de l'épaule peuvent également être atteintes. En principe, une localisation ubiquitaire reste possible [101,563,574].

4.4.5.4 Diagnostic, diagnostic différentiel

En raison du caractère peu spécifique des manifestations cliniques, telles que des épanchements articulaires récidivants ou des tuméfactions articulaires, ainsi que de la rareté de la maladie, la confirmation diagnostique peut s'avérer difficile et être retardée [101,310].

Le diagnostic de certitude repose en définitive sur la confirmation histologique par biopsie. Celle-ci met en évidence des dépôts caractéristiques d'hemosidérine, permettant de différencier la synovite villonodulaire pigmentée des tumeurs synoviales malignes ainsi que du déficit en α -mannosidase [174,365,499,528].

L'imagerie diagnostique ne montre généralement aucun signe véritablement pathognomonique [174,499]. En radiologie conventionnelle, on observe dans 60 à 70 % des cas une augmentation de la densité des parties molles périarticulaires, des lésions érosives ou kystiques sous-corticales, ainsi que parfois des calcifications [101,499]. En tomographie, ces remaniements des tissus mous se traduisent par des zones d'hyperdensité pouvant atteindre 130 unités Hounsfield [499]. En imagerie par résonance magnétique, la SVNP se caractérise typiquement par un signal hypointense en séquence pondérée T2, avec allongement des temps de répétition (TR) et d'écho (TE). Ce signal est lié aux dépôts d'hemosidérine, responsables d'un raccourcissement du temps de relaxation T2 [499]. Les scintigraphies osseuses, les examens échographiques ainsi que l'analyse des ponctions articulaires ne contribuent pas de manière déterminante à l'établissement du diagnostic [101]. En tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG (TEP-TDM), les lésions de SVNP peuvent présenter une fixation accrue non spécifique, parfois comparable à celle observée dans les métastases de tumeurs malignes, ce qui limite la valeur discriminante de cette modalité [101,186].

4.4.5.5 Options thérapeutiques (généralités)

Le traitement de référence de toutes les formes de synovite villonodulaire pigmentée (SVNP) repose sur une résection aussi complète que possible de l'ensemble du tissu synovial atteint [101,310]. En raison du caractère diffus de l'atteinte, une synovectomie radicale est recherchée dans les formes diffuses (D-SVNP). Celle-ci peut être réalisée par voie ouverte ou arthroscopique, en fonction de la localisation et de l'extension des lésions [282,569,783]. Les infiltrations des structures osseuses adjacentes doivent être traitées par curetage [574]. En cas de destructions osseuses étendues, une prise en charge combinée avec des procédures de remplacement articulaire prothétique peut s'avérer nécessaire [282]. La complexité anatomique, notamment au niveau des articulations de l'épaule, du genou, de la cheville ou de la hanche, impose parfois des techniques chirurgicales lourdes, nécessitant plusieurs voies d'abord [101]. Dans les formes localisées (L-SVNP et ténosynovite villonodulaire pigmentée, PVTs), le caractère circonscrit des lésions permet le plus souvent une exérèse simple, suffisante à visée curative [101,310].

En dépit de ces approches chirurgicales, les taux de récurrence postopératoire demeurent significatifs, en particulier dans les formes diffuses : ils sont rapportés entre 8 et 56 % pour la D-SVNP, et entre 5 et 29 % pour les formes localisées [310]. Les récurrences postopératoires dépendent, d'une part, du type de SVNP, avec des taux significativement plus faibles dans les formes circonscrites que dans les formes diffuses, et, d'autre part, du site anatomique atteint. Ainsi, les récurrences sont exceptionnelles en cas d'atteinte des bourses séreuses, moins fréquentes dans les ténosynovites, et nettement plus élevées dans les atteintes articulaires, avec une augmentation du risque proportionnelle à la taille de l'articulation concernée [101].

La place des traitements ciblés, incluant les anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs du TNF- α et les inhibiteurs de tyrosine kinase, demeure à ce jour insuffisamment établie. Leur utilisation doit être strictement limitée à des essais cliniques contrôlés [71,110,118,206,446,618]. De même, la radiofréquence par ablation conserve un statut expérimental dans cette indication [451].

4.4.5.6 Place spécifique de la radiothérapie

Depuis le premier rapport de Friedman et Ginzler (1940) [227], la place de la radiothérapie (RT) dans le traitement de la synovite villonodulaire pigmentée (SVNP) est étayée par environ 140 cas publiés, dans lesquels différentes techniques et qualités de rayonnement ont été utilisées, avec des doses totales comprises entre 16 et 50 Gy. Pour des durées de suivi allant de 1 à 250 mois, un contrôle local a été obtenu en moyenne chez 85,4 % des patients [309,310].

Horoschak et al. [335] ont réalisé une analyse rétrospective portant sur 17 patients (18 localisations) traités par radiothérapie après une résection majoritairement incomplète de lésions récidivantes, avec des doses totales de 20 à 36 Gy. Après un suivi moyen de 46 mois (extrêmes : 8–181 mois), un contrôle local a été observé dans 89 % des cas.

Une étude nationale de type "patterns of care" a recueilli, avec un taux de réponse de 83,2 %, 41 cas exploitables provenant de 14 institutions allemandes, traités par radiothérapie à des doses totales comprises entre 30 et 50 Gy (dose médiane : 36 Gy). Après des durées de suivi allant de 6 mois à plus de 10 ans, 39 cas (95,1 %) étaient localement contrôlés, et un résultat fonctionnel jugé bon était rapporté chez 82,9 % des patients [309].

Concernant la ténosynovite villonodulaire pigmentée (PVTS), les données publiées sont plus limitées. Kotwal et al. [438] ont rapporté une série de 48 patients atteints de PVTS, parmi lesquels 14 patients ont reçu une radiothérapie orthovoltage en cas de signes histologiques de prolifération accrue ou de résection incomplète. Le schéma utilisé était de 5 \times 2,0 Gy par semaine jusqu'à une dose totale de 20 Gy. Après un suivi moyen de 52 mois (extrêmes : 24–132 mois), aucune récurrence locale n'a été observée.

Dosimétrie et technique de radiothérapie

Les effets thérapeutiques de la radiothérapie dans la SVNP reposent principalement sur une inhibition de la prolifération cellulaire. Les doses totales rapportées dans la littérature se situent le plus souvent entre 30 et 50 Gy [60,309,335,563], administrées selon un fractionnement conventionnel (5 \times 1,8–2,0 Gy par semaine).

Le volume cible doit inclure l'ensemble de l'espace synovial de l'articulation atteinte, ce qui, pour les articulations de grande taille, est le plus souvent obtenu de manière optimale par une planification dosimétrique basée sur la tomодensitométrie (CT) [310,574]. Pour les petites articulations ou dans le cas de la PVTS, une délimitation des champs au simulateur est généralement suffisante.

Les résidus tumoraux après résection incomplète sont idéalement localisés par imagerie par résonance magnétique (IRM), éventuellement en corrélation avec les données arthroscopiques.

En alternative à la radiothérapie externe, une radiosynoviorthèse peut être envisagée [544,798]. Toutefois, cette technique peut être associée à des complications significatives, en particulier chez les patients ayant déjà subi plusieurs interventions chirurgicales [310].

Enfin, des estimations du risque radio-induit, basées sur des calculs Monte Carlo, ont montré que, pour une irradiation de la hanche ou du genou à 36 Gy, les doses délivrées aux organes à risque environnants restent dans des limites jugées acceptables [501].

4.4.5.7 Recommandation

La radiothérapie constitue une option thérapeutique efficace dans la prise en charge de la synovite villonodulaire pigmentée (PVNS). Elle permet d'améliorer les taux de contrôle local, tant en situation adjuvante qu'après résection incomplète. Néanmoins, l'objectif thérapeutique doit toujours rester une exérèse chirurgicale aussi complète que possible.

En raison du comportement de croissance moins agressif des formes localisées, en particulier dans la PVTS, une attitude expectative peut être envisagée en cas de résection R+, avec surveillance de l'évolution du tissu résiduel. En cas d'atteinte des bourses séreuses, compte tenu des faibles taux de récurrence rapportés, une irradiation postopératoire n'est généralement pas indiquée. À l'inverse, en présence d'une atteinte diffuse des grandes articulations, l'indication d'une radiothérapie postopératoire est plus fortement recommandée.

Sous fractionnement conventionnel ($5 \times 1,8-2,0$ Gy par semaine), des doses totales de 36 à 40 Gy sont recommandées pour la PVNS diffuse (D-PVNS), tandis que des doses plus faibles, comprises entre 20 et 36 Gy, sont suffisantes pour les formes localisées (L-PVNS) et la PVTS. Étant donné que le volume cible doit toujours inclure l'ensemble du compartiment synovial articulaire, une planification tridimensionnelle basée sur la tomодensitométrie est recommandée.

La radiothérapie doit être effectuée.

Niveau de preuve 2c, degré de recommandation B

4.4.6 Radiothérapie pour la tumeur desmoïde (fibromatose agressive)

4.4.6.1 Définition

Les tumeurs desmoïdes sont des tumeurs bénignes rares du tissu conjonctif, qui prennent naissance à partir des structures musculo-aponévrotiques profondes, notamment au niveau des fascias musculaires, des aponévroses, des tendons et du tissu cicatriciel [188,262,263]. Dans la littérature anglo-saxonne, elles sont désignées sous le terme d'« agressive fibromatosis » [188,410].

La maladie est connue de longue date, les premières descriptions remontant au XIX^e siècle [330,422]. Le terme « desmoïde » ou « fibrome desmoïde » a été introduit par Johannes Müller en 1838. La première description dans le monde anglo-américain est attribuée à John McFarlane (Glasgow) en 1932. Dans ces observations initiales, il s'agissait de néoformations de la paroi abdominale chez des femmes après un accouchement. Des lésions morphologiquement similaires ont ensuite été décrites dans d'autres régions anatomiques.

4.4.6.2 Épidémiologie

Les tumeurs desmoïdes constituent une entité tumorale primitive bénigne très rare. Leur incidence annuelle est estimée à 2 à 4 nouveaux cas par million d'habitants [262,330,422]. La distinction selon la localisation anatomique entre formes extra-abdominales (environ 70 %), intra-abdominales (environ 10 %) et pariétales abdominales (environ 20 %) revêt une importance pronostique.

Les formes extra-abdominales présentent une tendance plus marquée aux récives, y compris après une résection apparemment complète (R0). Les formes intra-abdominales sont, de façon disproportionnée, associées au syndrome de Gardner, membre de la famille des polyposes adénomateuses familiales (PAF), une affection héréditaire autosomique dominante [58,422,425,635,716].

D'autres facteurs génétiques ou des traumatismes ne sont évoqués qu'exceptionnellement comme facteurs étiologiques. Plus rarement encore, des tumeurs desmoïdes peuvent se développer au niveau de cicatrices postopératoires. Les femmes sont atteintes plus fréquemment que les hommes, avec un ratio estimé entre 1,5:1 et 2,5:1. La maladie survient préférentiellement chez l'adulte jeune, au cours de la troisième et de la quatrième décennie de vie, mais elle peut également être observée chez l'enfant en bas âge ou chez des patients plus âgés [330,422].

4.4.6.3 Étiologie

Les causes des tumeurs desmoïdes demeurent largement inconnues. En dehors du syndrome de Gardner, qui associe une polypose adénomateuse familiale du côlon à des tumeurs desmoïdes et à des ostéomes, aucune prédisposition héréditaire clairement établie n'est reconnue.

Un rôle hormonal, en particulier celui des œstrogènes, est toutefois probable. Les tumeurs desmoïdes surviennent fréquemment au décours d'une grossesse, peuvent régresser spontanément après la ménopause et répondent parfois à un traitement antihormonal. Par ailleurs, une survenue préférentielle dans des tissus cicatriciels après un traumatisme ou une intervention chirurgicale est décrite.

4.4.6.4 Histologie

Macroscopiquement, la tumeur apparaît grisâtre à blanchâtre, de consistance ferme, et dépasse le plus souvent 5 cm de diamètre. Sur le plan histologique, elle est constituée de fibroblastes morphologiquement homogènes, présentant peu d'atypies nucléaires. Les cellules sont orientées de façon parallèle et s'insèrent dans un réseau collagénique disposé en faisceaux ondulés ou en tourbillons [144,447].

4.4.6.5 Clinique

Les tumeurs desmoïdes se caractérisent par une croissance lente, localement agressive et infiltrante, ainsi que par une forte propension aux récidives locales après exérèse chirurgicale [2,49,58,65,526,635,716].

Certaines lésions présentent un comportement biologique peu agressif et peuvent voir leur croissance se stabiliser spontanément. D'autres peuvent atteindre des volumes importants et entraîner secondairement des symptômes cliniquement significatifs. Des rémissions partielles et transitoires sont possibles. Dans certains cas, les desmoïdes infiltrent des organes ou des structures vasculaires majeures, avec des conséquences parfois sévères. Une issue fatale est rapportée dans environ 8 % des cas [615].

La dissémination métastatique est exceptionnelle. Des formes multifocales sont décrites, par exemple avec plusieurs localisations au sein d'un même membre. La nature exacte de la malignité biologique reste débattue, en particulier dans les localisations critiques telles que la racine du mésentère.

4.4.6.6 Diagnostic

L'imagerie par résonance magnétique constitue l'examen de référence pour évaluer l'étendue des lésions et une éventuelle infiltration des tissus ou organes adjacents [61,782].

Une biopsie incisionnelle est systématiquement indiquée à visée diagnostique afin de distinguer une lésion bénigne d'une tumeur maligne, comme un fibrosarcome. Ce n'est qu'après confirmation histologique qu'une tentative de résection aussi complète que possible doit être envisagée. L'analyse histologique, incluant une description précise des marges tumorales, est indispensable et joue un rôle majeur dans l'évaluation du risque de récurrence.

4.4.6.7 Options thérapeutiques

Le traitement de première intention repose sur la chirurgie, avec pour objectif une exérèse complète assortie de marges de sécurité suffisantes. En cas d'inopérabilité, de résection incomplète de type R1 ou R2, ou en situation de récurrence, une radiothérapie est recommandée [37,526,747].

Par ailleurs, chez les patients inopérables ou en cas de récurrence, différentes approches médicamenteuses ont été proposées, notamment des traitements antihormonaux tels que le tamoxifène ou la progestérone, l'indométacine associée à la vitamine C, l'interféron alpha, ainsi que des protocoles de chimiothérapie à faible intensité [35,366,421,425,452,467,570,734,754,792,801,816].

4.4.6.8 Indication à la radiothérapie

Radiothérapie exclusive

Après une radiothérapie exclusive, des taux élevés de contrôle local sont rapportés, comparables à ceux obtenus après irradiation postopératoire [37,268,326,330,387,391,409,410,422,429,466,509,561,680,687,731,732,745,839].

Leibel et al. [466] ont rapporté, chez 19 patients présentant une tumeur résiduelle ou une récurrence et traités par une irradiation à des doses totales de 50 à 55 Gy, un taux de contrôle local de 68 %, avec un suivi médian de 8 ans. De manière notable, la taille tumorale ne semble pas exercer d'influence pronostique significative sur le contrôle local après radiothérapie [410,466,747].

Approche combinée

Dans une méta-analyse, Kirschner et Sauer [422] ont analysé un total de 698 cas issus de 13 études. Après résection complète (R0), l'adjonction d'une radiothérapie postopératoire permettait une amélioration du contrôle local de 17 % par rapport à la chirurgie seule. En présence de résidus tumoraux macroscopiques (R2) ou microscopiques (R1), les résultats de la radiothérapie postopératoire étaient nettement supérieurs.

Dans la littérature, les doses totales recommandées sont de 50 à 60 Gy en situation postopératoire et de 60 à 65 Gy pour les tumeurs inopérables ou récidivantes [25,49,262,263,330,387,410,422,429,466,509,561,732,745,794].

La place de la curiethérapie dans le traitement de la fibromatose agressive reste globalement mal définie. Certaines données suggèrent toutefois un bénéfice potentiel en termes de contrôle local par rapport à la chirurgie seule [24,836].

La méta-analyse de Nuyttens et al., portant sur 22 études [561], n'a pas mis en évidence de différence significative de contrôle local entre la radiothérapie primaire et la radiothérapie postopératoire. En revanche, ces deux stratégies se sont révélées significativement supérieures à la chirurgie seule en termes de contrôle local.

Technique de radiothérapie

La radiothérapie doit être réalisée selon les principes appliqués au traitement des sarcomes. Une planification tridimensionnelle basée sur un scanner de simulation est donc indispensable dans tous les cas.

4.4.6.9 Résumé

Dans le traitement des tumeurs desmoïdes, la radiothérapie postopératoire améliore nettement le contrôle local par rapport à la chirurgie exclusive. En situation de traitement primaire, une radiothérapie définitive exclusive permet également d'obtenir des taux élevés et durables de contrôle local. La radiothérapie constitue ainsi une alternative pertinente aux interventions chirurgicales potentiellement mutilantes.

4.4.6.10 Recommandation

La radiothérapie peut être effectuée si elle est indiquée.

Niveau de preuve 4, degré de recommandation C

Il manque une étude randomisée pour atteindre un niveau de preuve plus élevé.

4.4.7 Radiothérapie prophylactique de la gynécomastie

4.4.7.1 Définition

La gynécomastie (GM) est définie comme une augmentation unilatérale ou bilatérale du volume de la glande mammaire masculine, liée à une hyperplasie glandulaire. Elle doit être distinguée de la pseudogynécomastie, ou lipomastie, qui correspond à une accumulation prédominante de tissu adipeux sans prolifération glandulaire.

La gynécomastie ne constitue pas une entité nosologique autonome, mais correspond à un ensemble de manifestations cliniques pouvant résulter de nombreuses affections héréditaires, endocriniennes, métaboliques, inflammatoires ou néoplasiques [39,89,363,604,689,807,819]. Aux formes acquises peuvent être opposées des formes physiologiques observées chez le nouveau-né [396], à la puberté [272] et chez le sujet âgé, cette dernière étant désignée sous le terme de gynécomastie sénile [89,689].

Le mécanisme fondamental repose sur un déséquilibre de la régulation hormonale sexuelle, caractérisé par une modification du rapport androgènes/œstrogènes en faveur de ces derniers, entraînant un stimulus prolifératif du tissu glandulaire mammaire [89,604,807].

4.4.7.2 Fréquence

Environ 10 % des gynécomasties sont induites par des traitements médicamenteux [507]. Depuis la démonstration de la sensibilité androgénique des lignées cellulaires de cancer de la prostate [341], l'hormonothérapie est devenue un pilier essentiel du traitement de cette pathologie [341]. À l'époque de l'œstrogénothérapie, l'incidence des gynécomasties cliniquement significatives atteignait environ 90 %, constituant l'un des effets indésirables les plus fréquents. Avec l'évolution des stratégies hormonales, cette incidence a toutefois nettement diminué. Le risque est estimé à 1–14 % après orchidectomie, 1–16 % sous antagonistes de la LHRH, 16–79 % sous antiandrogènes non stéroïdiens, 6 % sous antiandrogènes stéroïdiens et 13–22 % dans le cadre d'une suppression androgénique complète [507].

Le tableau 19 résume les risques relatifs de survenue d'une gynécomastie cliniquement pertinente associés à d'autres classes pharmacologiques

4.4.7.3 Physiopathologie

Jusqu'à l'enfance, le développement de l'ébauche mammaire est comparable chez les deux sexes. À la puberté, sous l'influence de l'augmentation des concentrations d'œstrogènes et de progestérone, s'opère la différenciation caractéristique de la glande mammaire féminine [89], tandis que la glande mammaire masculine ne présente qu'une hypertrophie transitoire avant d'involuer. Néanmoins, une sensibilité hormonale persiste au niveau de cette structure glandulaire rudimentaire chez l'homme.

La production des androgènes testiculaires et surrénaliens est régulée par des hormones hypothalamiques et hypophysaires. La majeure partie de la testostérone est convertie par réduction en dihydrotestostérone (DHT), principal médiateur intracellulaire de l'action androgénique. Le rapport

androgènes/œstradiol est d'environ 100:1. Par aromatisation périphérique, principalement au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux, ces androgènes sont transformés en hormones sexuelles féminines. La testostérone constitue un précurseur de l'œstradiol, tandis que les androstènediones surrénaliennes sont des précurseurs de l'estrone.

La production quotidienne de testostérone chez l'homme est estimée à 6–8 mg/j, celle du 17- β -œstradiol à environ 45 μ g/j [807,819]. La testostérone libre et l'œstradiol exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération des hormones de libération hypothalamiques.

En raison de la complexité de ces mécanismes de régulation, de nombreux facteurs peuvent influencer le rapport testostérone/œstrogènes. Une élévation des taux d'œstrogènes peut résulter, par exemple, d'un apport exogène médicamenteux, de tumeurs sécrétantes ou de la persistance d'œstrogènes placentaires dans la gynécomastie néonatale. La gynécomastie pubertaire repose sur une action plus précoce des œstrogènes. Une autre cause fréquente est la diminution de la synthèse de testostérone dans la gynécomastie liée à l'âge, pouvant s'accompagner d'une augmentation de la conversion périphérique, ou encore survenir dans le contexte de traitements cytotoxiques [212].

Les antiandrogènes stéroïdiens et non stéroïdiens inhibent l'effet protecteur des androgènes sur le tissu mammaire masculin. Les antiandrogènes non stéroïdiens entraînent des effets féminisants plus marqués, en raison d'un mécanisme d'action central supplémentaire bloquant le rétrocontrôle négatif, ce qui intensifie la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes.

Les données histopathologiques ne permettent généralement pas d'identifier l'étiologie ou la pathogenèse sous-jacente [17]. Sur le plan histologique, on distingue la forme tubulaire, plus fréquente (gynécomastie tubulaire), de la forme lobulaire dite « vraie » (gynécomastie lobulaire), caractérisée par une prolifération des lobules glandulaires avec synthèse lipidique intracellulaire et activité sécrétoire [48].

Les signes de prolifération comprennent une augmentation du nombre de mitoses, différents degrés d'hyperplasie et de métaplasie épithéliales, ainsi qu'une disparition du stroma myxoïde [48,288]. Des transitions vers des proliférations atypiques sont observées dans 1,1 à 6,5 % des cas [17,39].

L'épithélium glandulaire est habituellement organisé en 4 à 6 couches cellulaires. Contrairement à la glande mammaire masculine normale, les cellules myoépithéliales sont nettement plus développées [288]. Une expression des récepteurs aux androgènes, aux œstrogènes et à la progestérone est détectée dans environ 10 % des cas, principalement chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter ou présentant une atteinte unilatérale [604,617].

Chez les patients plus jeunes, un aspect fibrotique prédomine plus fréquemment, tandis que les formes florides sont davantage observées chez les sujets âgés, ce qui pourrait être associé à un risque accru de récurrence après résection chirurgicale [225].

4.4.7.4 Diagnostic, diagnostic différentiel

Outre l'anamnèse et l'examen clinique avec palpation des glandes mammaires, l'échographie mammaire occupe une place centrale dans le diagnostic de la gynécomastie [651,750,815]. Le bilan

étiologique peut être complété, selon le contexte clinique, par une mammographie, une radiographie thoracique ou des examens d'imagerie en coupe de différentes régions anatomiques [675,689,821].

Les symptômes cliniques typiques comprennent une sensation de tension ou de douleur à la pression, une hyperesthésie du mamelon, un prurit et, plus rarement, une hyperpigmentation de l'aréole.

En cas de suspicion étiologique spécifique, un bilan biologique peut être indiqué, incluant la mesure de la testostérone, de l'estradiol, de la LH, de la FSH, de la prolactine, de l'alpha-foetoprotéine, de la β -HCG, des transaminases (GOT) et de la créatinine [675,689,821].

La principale affection à exclure, en particulier en cas de gynécomastie unilatérale, est le cancer du sein chez l'homme. D'autres diagnostics différentiels comprennent les fibroses, les kystes, les processus inflammatoires, les hématomes post-traumatiques, ainsi que les troubles du drainage lymphatique ou veineux, pouvant être observés notamment en présence de tumeurs thoraciques ou d'un goitre rétrosternal [675,689,821].

4.4.7.5 Options thérapeutiques (généralités)

Une gynécomastie n'est pas systématiquement une indication thérapeutique, mais doit néanmoins être explorée, ne serait-ce que pour exclure un carcinome mammaire masculin [363]. Dans les formes physiologiques, une attitude expectative est recommandée [821].

Dans les formes acquises, le principe général consiste à traiter ou supprimer, dans la mesure du possible, le facteur causal. L'indication thérapeutique doit être posée en fonction de la sévérité des symptômes cliniques [89,363,675,689,821] et/ou de l'altération de la qualité de vie [767].

Les gynécomasties induites par l'hormonothérapie du cancer de la prostate constituent un cas particulier, dans la mesure où la cause ne peut être éliminée. Dans ce contexte, une stratégie prophylactique peut être justifiée. En raison de taux élevés de gynécomasties cliniquement significatives pouvant atteindre 80 %, les patients devant recevoir des antiandrogènes non stéroïdiens représentent la principale population cible.

Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles, incluant les traitements médicamenteux, chirurgicaux et la radiothérapie [89,363,675,689,807,821].

Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux comprennent le tamoxifène à la dose de 10 à 20 mg/jour, le clomifène comme modulateur partiel des récepteurs aux œstrogènes, le danazol, ainsi que les inhibiteurs de l'aromatase tels que le testolactone ou l'anastrozole [53,76,159,216,505,663,712,755,771,821].

L'efficacité de l'application locale de dihydrotestostérone n'est pas démontrée de manière fiable. En raison de ses effets androgéniques, le danazol est contre-indiqué chez les patients atteints de cancer de la prostate.

Des essais prospectifs randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo, ont montré une supériorité nette du tamoxifène par rapport à l'anastrozole [76,663]. Une dose quotidienne de 20 mg s'est avérée la plus efficace [216] et supérieure à une administration hebdomadaire [53]. Toutefois,

les effets indésirables potentiels (événements thromboemboliques, anomalies hématologiques, opacités cristalliniennes) doivent être pris en compte lors de la décision thérapeutique [821].

Traitements chirurgicaux

Les interventions chirurgicales, telles que la mastectomie [70,114,224,225,414,463] ou la liposuction [131], seules ou combinées, sont généralement réservées aux échecs des traitements conservateurs ou réalisées d'emblée en cas de suspicion tumorale.

4.4.7.6 Place spécifique de la radiothérapie

La radiosensibilité du tissu glandulaire mammaire est décrite de longue date dans la littérature [638,767]. Les cellules cibles sont les épithéliums glandulaires en prolifération sous l'effet d'un excès œstrogénique. Des analyses histologiques après irradiation prophylactique ont montré une raréfaction du stroma et des canaux glandulaires, ainsi qu'une diminution de l'hyperplasie glandulaire [458].

Après la mise en évidence de la dépendance androgénique des cellules du cancer de la prostate [341], et compte tenu des taux élevés attendus de gynécomasties cliniquement pertinentes à l'époque de l'œstrogénothérapie, la radiothérapie prophylactique a été largement intégrée dans la pratique clinique. Son efficacité a été démontrée par de nombreuses études [8,9,10,22,66,133,134,198,233,236,292,334,458,492,510,654,658,735,800,823,837].

L'étude pilote fondatrice de Larsson et Sundblom [458] a montré, chez six patients irradiés unilatéralement 14 jours avant le début de l'œstrogénothérapie (1 000–1 500 rads), une nette réduction de la gynécomastie du côté traité par rapport au côté controlatéral soumis à une irradiation simulée.

Par la suite, l'efficacité de la radiothérapie prophylactique a également été démontrée pour d'autres classes thérapeutiques dans des études prospectives comparatives avec groupes témoins ou irradiations simulées, montrant une réduction significative des gynécomasties symptomatiques [584,770,780,811]. Toutefois, des études randomisées ont mis en évidence une supériorité du tamoxifène par rapport à la radiothérapie prophylactique [159,785].

Schéma de dose et techniques de radiothérapie

Les schémas posologiques décrits dans la littérature présentent une grande hétérogénéité, en l'absence d'études comparatives de dose dédiées. Une étude de type patterns of care menée par le groupe de travail DEGRO pour la radiothérapie des maladies bénignes a montré que les doses prophylactiques utilisées en Allemagne variaient entre 9 et 24 Gy, le plus souvent sous forme de schémas hypofractionnés de 12 à 15 Gy en 3 à 5 fractions [548].

Des données montrent que des doses plus faibles, telles que $4 \times 1,5$ Gy, sont associées à des taux de réponse nettement inférieurs (18,4 %) [654]. En cas de gynécomastie déjà symptomatique, des doses totales plus élevées, comprises entre 9 et 40 Gy, ont été utilisées. Pour un traitement palliatif des gynécomasties établies, des doses de 30 à 40 Gy sont rapportées, sans validation sur de larges cohortes [122].

Dans environ deux tiers des centres, les champs d'irradiation sont positionnés cliniquement sans planification dosimétrique formalisée. Des champs fixes d'électrons (6–18 MeV) sont le plus souvent employés, mais des techniques orthovoltage ou par photons sont également utilisées.

Nieder et al. [552] ont montré, par l'analyse des histogrammes dose-volume, que dans certaines configurations anatomiques défavorables et à haute énergie électronique, des portions du ventricule gauche peuvent recevoir jusqu'à 50–80 % de la dose prescrite. Le profil de tolérance est globalement favorable ; des érythèmes de grade I ou des hyperpigmentations surviennent chez environ 10 % des patients [548]. Le risque, faible mais réel, d'induction de néoplasies radio-induites doit être mentionné dans l'information au patient [6,584].

4.4.7.7 Recommandations

La radiothérapie prophylactique permet de réduire significativement l'incidence des gynécomasties symptomatiques dans le cadre de l'hormonothérapie du cancer de la prostate. Des schémas hypofractionnés de 9 à 15 Gy en 3 à 5 fractions, ainsi que des irradiations en une seule séance de 10 à 15 Gy, se sont révélés efficaces. Les patients traités par antiandrogènes non stéroïdiens constituent la principale population cible. Il n'existe pas de preuve suffisante pour recommander cette approche avec d'autres classes pharmacologiques.

En cas de gynécomastie constituée, la radiothérapie peut être envisagée comme alternative à la mastectomie, des doses totales plus élevées, jusqu'à 30–40 Gy, pouvant être nécessaires selon la symptomatologie.

La radiothérapie peut être réalisée en technique orthovoltage, par électrons ou à l'aide de champs de photons tangentiels. Une planification tridimensionnelle basée sur le scanner permet de quantifier et de limiter l'irradiation des organes à risque (cœur, poumons) et apparaît particulièrement pertinente chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires ou pulmonaires.

La radiothérapie prophylactique doit être effectuée lorsque l'indication est présente.

Niveau de preuve 1, degré de recommandation A

Médicament	Risque relatif*
Vérapamil	9,7 (2,6 - 36,0)
Spironolactone	9,3 (3,3 - 26,1)
Cimétidine	7,2 (4,5 - 11,3)
Nifédipine	2,9 (1,6 - 5,3)
Digoxine	2,7 (1,2 - 6,1)
Ranitidine	1,5 (0,8 - 2,6)
Oméprazole	0,6 (0,1 - 3,3)

Tableau 19. Risques relatifs de survenue d'une gynécomastie cliniquement significative

5 Résumé (sous forme de tableau)

Diagnostic	Dose unique	Dose totale	Evidence-niveau	Recommandation grad
Gonarthrose	0,5 à 1 Gy	3 à 6 Gy	2c	C
Coxarthrose	0,5 à 1 Gy	3 à 6 Gy	4	C
Arthrose des petites articulations	0,5 à 1 Gy	3 à 6 Gy	4	C
Syndrome de l'épaule	0,5 à 1 Gy	3 à 6 Gy	4	C
Bursite trochantérienne	0,5 à 1 Gy	3 à 6 Gy	4	C
Fasciite plantaire	0,5 Gy	3 Gy	1 b	A
Syndrome du coude	0,5 Gy	3 Gy	2 c	B
Maladie de Dupuytren (au stade actif de la "formation de nodules")	3 Gy	15 Gy (répétition de la série après 8-12 semaines)	2c	B
Maladie de Ledderhose (en cas de symptômes croissants)	3 Gy	15 Gy (répétition de la série après 8-12 semaines)	4	C
Chéloïde	3 Gy	12 Gy	4	C
Syndrome de Gorham Stout	1,8 à 2 Gy	36 à 45 Gy	3	B
Induratio penis plastica	2 à 3 Gy	10 à 20 Gy	3b	C
Ossifications hétérotopiques	7 Gy	7 Gy	1	A
Orbitopathie endocrinienne (phase inflammatoire précoce)	0,3 à 2 Gy	2,4 à 16 Gy	2	B
Orbitopathie endocrinienne (maladie avancée)	2 Gy	16 à 20 Gy	2	B
Fistules lymphatiques	0,3 à 3 Gy	1 à 15 Gy	4	C
Hémangiomes vertébraux	2 Gy	34 à 36 Gy	2 c	B
Synovite villonodulaire pigmentée	1,8 à 2 Gy	36 à 40 Gy	2 c	B
Tumeur desmoïde	1,8 à 2 Gy	50 à 65 Gy	4	C
Gynécomastie (prophylaxie)	3 Gy	9 à 15 Gy	1	A

Tableau 20. Bref aperçu des indications, des doses d'irradiation, du niveau de preuve et des degrés de recommandation

6 Références

1. Abel MS, Lomhoff II. Treatment of bursitis and peritendinitis calcarea of the shoulder joint by roentgen therapy. *Perm Found Med Bull* 1949; 7: 90-93.
2. Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 851-858.
3. Acosta FL Jr, Dowd CF, Chin C, et al. Current treatment strategies and outcomes in the management of symptomatic vertebral hemangiomas. *Neurosurgery* 2006; 58: 287-295.
4. Adamietz B, Keilholz, Grünert J, Sauer R. Radiotherapy in early stadiums of Dupuytren's contracture. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 604-610.
5. Adams ME, Matyas JR, Huang D, Dourado GS. Expression of proteoglycans and collagen in the hypertrophic phase of experimental osteoarthritis. *J Rheumatol (Suppl)* 1995; 43: 94-97.
6. Aksnessæther BY, Solberg A, Klepp OH, et al. Does Prophylactic Radiation Therapy to Avoid Gynecomastia in Patients With Prostate Cancer Increase the Risk of Breast Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 211-216.
7. Alejandro-Lafont E, Krompiec C, Rau WS, Krombach GA. Wirksamkeit von therapeutischer Lymphographie bei lymphatischen Leckagen. *Acta radiologica* 1987; 52 (3): 305-311.
8. Alfthan O, Holsti LR. Prevention of gynecomastia by local roentgen irradiation in estrogen-treated prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1969; 3: 183-187.
9. Alfthan O, Kettunen K. The effect of roentgen ray treatment of gynecomastia in patients with prostatic carcinoma treated with estrogenic hormones: a preliminary communication. *J Urol* 1965; 94: 604-605.
10. Alfthan O. The inhibiting effect of roentgen treatment of gynecomastia induced by estrogen hormone stimulation: an experimental study. *J Urol* 1969; 101: 905-908.
11. Allen ML. X-ray therapy in the treatment of para-arthritis of the shoulder. A study based on the treatment of 64 cases. *Rocky Mt Med J* 1947; 44: 621-625.
12. Allen PW. The fibromatoses: a clinicpathologic classification based on 140 cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 255-270.
13. Allen RA, Woolner LB, Ghormley RK. Soft tissue tumors of the sole with special reference to plantar fibromatosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1955; 37A: 14-26.
14. Alth G, Koren H, Gasser G, et al. On the therapy of induratio penis plastica (Peyronies disease) by means of radium moulages. *Strahlenther* 1985; 161: 30-34.
15. Alusio FV, Mair SD, Hall RL. Plantar fibromatosis: treatment of primary and recurrent lesions and factors associated with recurrence. *Foot Ankle Int* 1996; 17: 672-678.
16. American Thyroid Association. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235-236.
17. Andersen JA, Gram JB. Gynecomasty: histological aspects in a surgical material. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1982; 90: 185-190.
18. Andrew JG, Andrew SM, Ash A, Turner B. An investigation into the role of inflammatory cells in Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 1991; 16B: 267-271.
19. Appelqvist P, Salmo M, Rissanen P. Radiotherapy in emergency treatment of malignant exophthalmos. *Strahlenther Onkol* 1990; 166: 190-193.

20. Arenas M, Gil F, Gironella M, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 560-567.
21. Arenas M, Sabater S, Hernandez V, Rovirosa A, Lara PC, Biete A, Panes J. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(11): 975-981.
22. Arndt D, Heibel JH. Die alternative kontrase sexuelle Hormontherapie nach Mammafibrosebestrahlung beim Prostatakarzinom. Eine retrospektive Analyse an 123 Patienten. *Strahlenther* 1983; 159: 465-469.
23. Arner O, Lindvall N, Rieger A. Calcific tendonitis (tendinitis calcarea) of the shoulder joint. *Acta Chir Scand* 1958; 114: 319-331.
24. Assad WA, Nori D, Hilaris BS, Shiu MH, Hajdu SI. Role of brachytherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 901-906.
25. Asthana AK, Tandon SC, Pant GC, et al. Radiation therapy for symptomatic vertebral haemangioma. *Clin Oncol* 1990; 2: 159-162.
26. Attassi M, SeegenschmiedtMH. Orthovolt-Bestrahlung zur Therapie des Morbus Ledderhose. 26.Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie: Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2002:149-156.
27. Avelar RL, Martins VB, Antunes AA, et al. Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 319-322.
28. Aviles E, Arlen M, Miller T. Plantar fibromatosis. *Surgery* 1971; 69: 117-120.
29. Ayers DC, Pellegrini VD Jr, Evarts CM. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 263: 87-93.
30. Badakhshi H, Buadch V. Low dose radiotherapy for plantar fasciitis. Treatment outcome of 171 patients. *Foot*. 2014; 24(4): 172-175. doi:10.1016/j.foot.2014.07.005.
31. Bailey P, Bucy PC. Cavernous hemangioma of the vertebral column. *J Am Med Assoc* 1929; 92: 1748-1751.
32. Baird LW. Roentgen irradiation of calcareous deposits about the shoulder. *Radiology* 1941; 37: 316-324.
33. Baker CL Jr, Massie RV, Hurt WG, et al. Arthroscopic bursectomy for recalcitrant trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2007; 23: 827-832.
34. Bakke SN. Über die Röntgenbehandlung chronischer unspezifischer Gelenkleiden. *Acta radiologica* 1939; 20: 357-364.
35. Balducci L, Little DD, Spencer R, Khansur T. Desmoid tumors: report of a case responsive to antiestrogen and review of the literature. *J Miss State Med Assoc* 1988; 29: 227-229.
36. Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early dupuytren's disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2016 Aug 15; 17(1): 345.
37. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 158-167.
38. Banks JS, Wolfson AH, Subhawong TK. T2 signal intensity as an imaging biomarker for patients with superficial Fibromatoses of the hands (Dupuytren's disease) and feet (Ledderhose disease) undergoing definitive electron beam irradiation. *Skeletal Radiol* 2018 Feb; 47(2): 243-251.
39. Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 1972; 57: 431-437.
40. Banovac K, Sherman AL, Estores IM, Banovac F. Prevention and treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004; 27(4): 376-382.

41. Barker CS. Treatment of trochanteric bursitis by steroid injections. *Canad Med Assoc J* 1958; 78: 613.
42. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1139-1144.
43. Bartalena L, Marcocci C, Manetti L et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8: 439-441.
44. Bartalena L, Marcocci C, Panicucci M, et al. Orbital irradiation in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1988; 226: 71-83.
45. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733-737.
46. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005523. DOI:10.1002/14651858.CD005523.pub2.
47. Bartmann S. Langzeiteffekte der niedrigdosierte Schmerzbestrahlung bei Gonarthrose und Bursitis trochanterica - Vergleich der Resultate nach Bestrahlung am Linearbeschleuniger versus Orthovoltgerät. Dissertation, Bochum: 2017.
48. Bässler R, Schäfer A. Elektronenmikroskopische Cytomorphologie der Gynäkomastie. *Virchows Arch Abt Path Anat* 1969; 348: 356-373.
49. Bataini JP, Belloir C, Mazabraud A, et al. Desmoid tumors in adults: the role of radiotherapy in their management. *Am J Surg* 1988; 155: 754-760.
50. Baudrez V, Galant C, vande Berg BC. Benign vertebral hemangioma: MR-histological correlation. *Skeletal Radiol* 2001; 30: 442-446.
51. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease-a systematic review. *J Hand Surg Eur* 2010; 35(8): 623-636.
52. Beckmann, Kalteis T, Baer W, et al. Plantarfibromatose: Therapie mit totaler Plantarfaziektomie. *Zentralbl Chir* 2004; 129: 53-57.
53. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, et al. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynaecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2010; 57: 238-245.
54. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1602-1606.
55. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt I. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically-important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Orthop Rheumatol* 1988; 1: 95-108.
56. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub2.
57. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
58. Belliveau P, Graham AM. Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 53-54.
59. Benassi ME. Radiothérapie des arthropathies post-traumatiques et des périarthrites. *J Radiol* 1951; 32: 280-296.
60. Berger B, Ganswindt U, Bamberg M, et al. External beam radiotherapy as postoperative treatment of the diffuse pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 130-134.

61. Bernard J, Le Breton C, Piriou P, et al. Value of MRI to evaluate extra-abdominal desmoid fibromatosis. *J Radiol* 2002; 83: 711-716.
62. Bernhardt M. Über eine wenig bekannte Form der Beschäftigungsneuralgie. *Neurol Zbl* 1896; 15: 13.
63. Bertoli LF, Kubagawa H, Borzillo GV, Burrows PD, Schreeder MT, Carroll AJ, Cooper MD. Bone marrow origin of a B-cell lymphoma. *Blood*. 1988 Jul;72(1):94-101.
64. Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 82-90.
65. Biermann JS. Desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 262-266.
66. Bischoff W, Klümper A, Sinagowitz E. Zur Problematik der Gynäkomastieprophylaxe vor Östrogentherapie beim Prostatakarzinom. *Akt Urol* 1977; 8: 89-91.
67. Bisset L, Paungmali A, Vicenzino B, Beller E. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on physical interventions for lateral epicondylalgia. *Br J Sports Med* 2005; 39: 411-422; discussion 411-422.
68. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, et al. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 75.
69. Blankenbaker DG, Ullrick SR, Kirkland WD, et al. Correlation of MRI findings with clinical findings of trochanteric pain syndrome. *Skeletal Radiol* 2008; 37: 903-909.
70. Blau M, Hazani R, Hekmat D. Anatomy of the Gynecomastia Tissue and Its Clinical Significance. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4: e854.
71. Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P, Garret J, Ray-Coquard I. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol* 2008; 19: 821-822.
72. Block A, Gerdung S, Khawaja T. Strahlenqualität, Dosisverteilung und Qualitätssicherung an dem Röntgentherapiegerät Therapax DXT 300. In: Kneschaurek P (Hrsg.): *Med Physik* 2000: 155-166.
73. Block A, Lösche M, Waletzko O, Rohn R, Micke O, Seegenschmiedt HM. Sind Feldkontrollaufnahmen an einem Röntgentherapiegerät (20 kV – 200 kV) mit Speicherfolien der Diagnostischen Radiologie möglich? Eine Machbarkeitsstudie mit Phantomen. *Strahlenther Onkol* 2012; 188 (Sondernr. 1): 162-163.
74. Bloechle C et al.: Post-irradiation soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:31–4
75. Blokhuis TJ, Frölke JP. Is radiation superior to indomethacin to prevent heterotopic ossification in acetabular fractures? a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(2): 526-530.
76. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 808-815.
77. Bode-Lesniewska B, von Hochstetter A, Exner GU, et al. Gorham-Stout disease of the shoulder girdle and cervico-thoracic spine: fatal course in a 65-year-old woman. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 724-729.
78. Boergen KP. Surgical repair of motility impairment in Graves' orbitopathy. *Dev Ophthalmol* 1989; 20: 159-168.
79. Boice JD Jr et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*. 1988 Oct;116(1):3-55.
80. Borak J. The tendogenetic disease and its treatment with x-rays. *NY State J Med* 1945: 725-729.
81. Bossche L Vanden, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med* 2005; 37(3): 129-136.

82. Bosse A. Clinical aspects, differential diagnosis and histogenesis of heterotopic ossification. *Veroff Pathol* 1997, Bde. 146: 1-168.
83. Boyer P, Bourgeois P, Boyer O, et al. Massive Gorham-Stout syndrome of the pelvis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 551-555.
84. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Brit Med J* 1992; 304: 1343-1346.
85. Brady LW. Radiation induced sarcomas of the bone. *Skeletal Radiol* 1979; 4: 72-78.
86. Braitinger S, Weigert F, Held P, et al. CT und MRT von Wirbelhäangiomen. *Fortschr Röntgenstr* 151; 1989: 399-407.
87. Brance ML, Castiglioni A, Cócáro N, Palatnik M. Two cases of Gorham-Stout disease with good response to zoledronic acid treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 250-253.
88. Brandt KD. Arthrose. In *Harrison Innere Medizin* 16. Auflage ABW. Wissenschaftsverlag 2005: 2192-2200.
89. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1229-1237.
90. Brennan MW, Leone CR, Janaki L. Radiation therapy for Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 195-199.
91. Brenner P, Mailänder P, Berger A. Epidemiology of Dupuytren's disease. In: Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R (Eds.): *Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse. Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
92. Broerse JJ, Jansen JThM, Zoetelief J, et al. Calculation of effective dose for irradiation of benign diseases: Graves' ophtalmopathie, hidradenitis and heterotopic ossification. In: Seegenschmiedt MH, Makoski H (Hrsg.): *Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen-10. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie. Altenberge: Diplodocus-Verlag* 2000: 13-20.
93. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55(8): 1629-1632.
94. Brosseau L, Yonge K, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, Tugwell P. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004522. DOI: 10.1002/14651858.CD004522.
95. Brouet JP. Etude de 1000 dossiers de maladie de Dupuytren. In: Tubiana, R. J.T. Hueston (eds.): *La maladie de Dupuytren*. Paris: Expansion Scientifique Francaise 1986: 98-105.
96. Brouwer RW., van Raaij TM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhagen AP, Jakma TT.S.C., Verhaar JAN. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004019. DOI: 10.1002/14651858.CD004019.pub3.
97. Brouwer RW., van Raaij TM, Jakma TT.S.C., Verhagen AP, Verhaar JAN, Bierma-Zeinstra SMA. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004020. DOI: 10.1002/14651858.CD004020.pub2.
98. Brown WM, Abatt JD. The incidence of leukaemia in ankylosing spondylitis with x-rays. *Lancet* 1955; 1: 1283-1285.
99. Brunner U, Rückl K, Konrads C, et al. Gorham-Stout syndrome of the shoulder. *SICOT J* 2016; 2: 25.
100. Brunot S, Berge J, Barreau X, et al. Long term follow up of vertebral hemangiomas treated by percutaneous vertebroplasty. *J Radiol* 2006; 86: 41-47.
101. Bruns J, Yazigee O, Habermann CR. Pigmentierte villonoduläre Synovialitis und tenosynovialer Riesenzelltumor. *Z Orthop Unfallchir* 2008; 146: 663-675.

102. Budras KD, Hartung K, Münzer BM. Licht - und elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Einfluss von Röntgenstrahlen auf das Stratum Synoviale des entzündeten Kniegelenks. Berlin: Münchner tierärztliche Wochenschrift 1986; 99: 148-152.
103. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Rev* 1993; 14(6): 747-793.
104. Burd TA, Lowry KJ, Anglen JO. Indomethacin compared with localized irradiation for the prevention of heterotopic ossification following surgical treatment of acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(12): 1783-1788.
105. Campbell J, Almond HG, Johnson R. Massive osteolysis of the humerus with spontaneous recovery. *J Bone Joint Surg Br* 1975; 57B: 238-240.
106. Cancer Research UK (2022): <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type>
107. Canigiani T. Zur Röntgenbehandlung periartikulärer Entzündungen. *Wien Klin Wochenschr* 1946; 58: 141-143.
108. Canyilmaz E, Canyilmaz F, Aynaci O, Colak F, Serdar L, Uslu GH et al. Prospective Randomized Comparison of the Effectiveness of Radiation Therapy and Local Steroid Injection for the Treatment of Plantar Fasciitis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015; 92(3): 659-666. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.009.
109. Casavant AM, Hastings H 2nd. Heterotopic ossification about the elbow: a therapist's guide to evaluation and management. *J Hand Ther* 2006; 19(2): 255-266.
110. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 949-956.
111. Cavolo DJ, Sherwood GF. Dupuytren's disease of the plantar fascia. *J Foot Surg* 1982; 21: 610-612.
112. Central axis depth dose data for use in radiotherapy. Technical Report 25. *Br J Radiol* 1996; 25.
113. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
114. Chao JW, Raveendran JA, Maly C, et al. Closed-Suction Drains After Subcutaneous Mastectomy for Gynecomastia: Do They Reduce Complications? *Aesthetic Plast Surg*. 2017; 41: 1291-1294.
115. Chapman JF. Subacromial bursitis and supraspinatus tendonitis: its roentgen treatment. *Cal West Med* 1942; 56: 248-251.
116. Chard MD, Hazleman BL. Tennis elbow-a reappraisal. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 186-190.
117. Chassaignac M. Cancer de la gaine des tendons. *Gaz Hop Civ Milit* 1852; 47: 185-186.
118. Chen HC, Yang JY, Chuang SS, Huang CY, Yang SY. Heterotopic ossification in burns: our experience and literature reviews. *Burns* 2009; 35(6): 857-862.
119. Chirputkar K, Weir P, Gray A. Z-lengthening of the iliotibial band to treat recalcitrant cases of trochanteric bursitis. *Hip Int* 2007; 17: 31-35.
120. Choma ND, Biscotti CV, Bauer TW, et al. Gorham's syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1987; 83: 1151-1156.
121. Choong PF, Willén H, Nilbert M, et al. Pigmented villonodular synovitis. Monoclonality and metastasis - case for neoplastic origin. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 64-68.
122. Chou JL, Easley JD, Feldmeier JJ, et al. Effective Radiotherapy in palliating mammalgia associated with gynecomastia after DES therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 749-751.

123. Ciancio G, Gutierrez M, Colina M, et al. Ultrasonographic detection of a metastatic elbow lesion mimicking epicondylitis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 164.
124. Classen DA, Hurst LN. Plantar fibromatosis and bilateral flexion contractures: a review of the literature. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 475-478.
125. Cocchi U. Erfolge und Mißerfolge bei der Röntgenbestrahlung nicht krebsiger Leiden. I. gutartige nicht tuberkulöse nicht aktinomykotische Prozesse. *Strahlenther* 1943; 73: 255-305.
126. Codman, EA. On stiff and painful shoulder. The anatomy of the subdeltoid or subacromial bursa and its clinical importance. Subdeltoid bursitis. *Boston Med & Surg J* 1906; 154: 613-620.
127. Cohen SP, Navaez JC, Lebovits AH, et al. Corticosteroid injections for trochanteric bursitis: is fluoroscopy necessary? A pilot study. *Brit J Anaesth* 2005; 94: 100-106.
128. Coleman B, Quinlan JF, Matheson JA. Surgical treatment for lateral epicondylitis: a long-term follow-up of results. *J Shoulder Elbow Surg* 2010; 19: 363-367.
129. Collee G, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. A clinical epidemiological study in low back pain. Description of two clinical syndromes. *Brit J Rheumatol* 1990; 29: 354-357.
130. Collee G, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. Greater trochanteric pain syndrome (trochanteric bursitis) in low back pain. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 262-266.
131. Collins PS, Moyer KE. Evidence-Based Practice in Liposuction. *Ann Plast Surg* 2018; 80: 403-405..
132. Connell D, Datir A, Alyas F, Curtis M. Treatment of lateral epicondylitis using skin-derived tenocyte-like cells. *Br J Sports Med* 2009; 43: 293-298.
133. Cook S, Rodriguez-Antunez A. Pre-estrogen irradiation of the breast to prevent gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1973; 117: 662-663.
134. Corvalan JG, Gill jr WM, Egleston TA, Rodriguez-Antunez A. Irradiation of the male breast to prevent hormone produced gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1969; 106: 839-840.
135. Culibrk MS, Culibrk B. Physical treatment of Peyronie disease. *Amer J Phys Med* 2001; 80: 583-585.
136. Cush JJ, Lipsky PE. Vorgehensweise bei Erkrankungen der Gelenke und des Bewegungsapparates. In: Harrison Innere Medizin 16. Auflage ABW. Wissenschaftsverlag 2005: 2184-2191.
137. Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. *N Engl J Med*. 1981 Jan 22;304(4):204-10.
138. Dalichio W. Zur Therapie der Arthrosis deformans - Ein Vergleich zwischen Röntgentherapie und Ultraschallbehandlung. *Strahlenther* 1952; 88: 657-666.
139. Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. *Acta Oncol* 1995; 34: 713-719.
140. Damber L. et al. Thyroid Cancer after X-ray Treatment of Benign Disorders of the Cervical Spine in Adults. *Acta Oncologica* 2002, 41: 25–28.
141. Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG: Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer*. 1987 Feb;55(2):179-90
142. David JA, Sankarapandian V, Christopher PR, Chatterjee A, Macaden AS. Injected corticosteroids for treating plantar heel pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;6:CD009348. doi:10.1002/14651858.CD009348.pub2.

143. de Bree E, Zoetmulder FA, Keus RB, Peterse HL, van Coevorden F. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. *Am J Surg* 2004; 187: 33-38.
144. De Wever I, Dal Cin P, Fletcher CD, et al. Cytogenetic, clinical, and morphologic correlations in 78 cases of fibromatosis: a report from the CHAMP Study Group. *Chromosomes and Morphology. Mod Pathol* 2000; 13: 1080-1085.
145. DeGroot LJ, Gorman CA, Pinchera A, et al. Therapeutic controversies. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 339-349.
146. Del Frari B, Piza-Katzer H, Schoeller T, Wechselberger G. Lymphfisteln an der unteren Extremität, Intraoperative Darstellung und Therapie durch intrakutane Methylenblau-Injektion. *Phlebologie* 2007; 5: 267-271.
147. DeLee J, Ferrari A, Charnley J. Ectopic bone formation following low friction arthro-plasty of the hip. *Clin Orthop* 1976; 121: 53-59.
148. Delgadillo LA, Arenson DJ. Plantar fibromatosis: surgical considerations with case histories. *J Foot Surg* 1985; 24: 258-265.
149. Deloch L, Derer A, Hueber AJ, Herrmann M, Schett GA, Wölfelschneider J, Hahn J, Rühle PF, Stillkrieg W, Fuchs J, Fietkau R, Frey B, Gaipf US. Low-Dose Radiotherapy Ameliorates Advanced Arthritis in hTNF- α tg Mice by Particularly Positively Impacting on Bone Metabolism. *Front Immunol* 2018; 9: 1834.
150. Deloch L, Fuchs J, Rückert M, Fietkau R, Frey B, Gaipf US. Low-Dose Irradiation Differentially Impacts Macrophage Phenotype in Dependence of Fibroblast-Like Synoviocytes and Radiation Dose. *J Immunol Res* 2019; 2019: 3161750.
151. Denkler K. Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature. *ePlasty* 2010; 10: e15.
152. Descatha A, Leclerc A, Chastang JF, Roquelaure Y. Medial epicondylitis in occupational settings: prevalence, incidence and associated risk factors. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 993-1001.
153. Devlin RD, Bone HG, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 1893-1897.
154. Dewing SB. Disorders of Function and Overgrowth. In: Dewing SB (ed.): *Radiotherapy of Benign Disease*. Springfield: Thomas 1965: 78-171.
155. DGMP Bericht 1: Grundsätze zur Bestrahlungsplanung mit Computern, 2003.
156. DGMP Bericht 11: Dosispezifikation für die Teletherapie mit Photonenstrahlung, 1998.
157. DGMP Bericht 15: Messverfahren und Qualitätssicherung bei Röntgentherapieanlagen mit Röhrenspannungen von 100 kV und 400 kV, 2000.
158. DGMP Bericht 5: Praxis der Weichstrahldosimetrie, 1986.
159. Di Lorenzo G, Perdonà S, De Placido S, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005; 174: 2197-2203.
160. Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007, Deutsche Ausgabe herausgegeben vom Bundesamt für Strahlenschutz.
161. Dietl B, Pfister K, Aufschläger C, Kasprzak PM. Die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen - eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(6): 396-400.
162. Dimberg L, Olafsson A, Stefansson E, et al. The correlation between work environment and the occurrence of cervicobrachial symptoms. *J Occup Med* 1989; 31: 447-453.

163. DIN 6809-4 (Entwurf): Klinische Dosimetrie – Teil 4: Röntgentherapie mit Röntgenröhrenspannungen zwischen 10 kV und 300kV, 2016.
164. DIN 6813: Strahlenschutzzubehör bei medizinischer Anwendung von Röntgenstrahlen bis 300 kV, 1980-1987.
165. DIN 6814-8: Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahlentherapie, 2000-2012.
166. DIN 6827-1: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung - Teil 1: Therapie mit Elektronenbeschleunigern sowie Röntgen- und Gammabestrahlungseinrichtungen, 2000-2009.
167. DIN 6827-3: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung - Teil 3: Brachytherapie mit umschlossenen Strahlungsquellen, 2002-2012.
168. Doerr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radial Prot* 2002; 22: 117-121.
169. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 276-285.
170. Donaubaue AJ, Becker I, Weissmann T, Fröhlich BM, Muñoz LE, Gryc T, Denzler M, Ott OJ, Fietkau R, Gaipf US, Frey B. Low Dose Radiation Therapy Induces Long-Lasting Reduction of Pain and Immune Modulations in the Peripheral Blood - Interim Analysis of the IMMO-LDRT01 Trial. *Front Immunol* 2021; 12: 740742.
171. Dong Q, Zhang Y, Sun C, Guo J. Gorham-Stout syndrome affecting the left mandible: A case report. *Exp Ther Med* 2013; 5: 162-164.
172. Doppman JL, Oldfield EH, Heiss JD. Symptomatic vertebral hemangiomas: treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. *Radiology* 2000; 214: 341-348.
173. Dorfman HD, Steiner GC, Jaffe HL. Vascular tumors of bone. *Hum Pathol* 1971; 2: 349-376.
174. Dorwart RH, Genant HK, Johnston WH, et al. Pigmented villonodular synovitis of synovial joints: clinical, pathologic, and radiologic features. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 877-885.
175. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, et al. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 491-497.
176. Duplay ES. De la périarthritisme scapulo-humérale et des raideurs de l'épaule qui en sont la conséquence. *Arch Gén Méd* 1872; 20: 513-542.
177. Dupuytren G. Leçons orales de clinique chirurgicale faites à l'Hotel-Dieu de Paris. Bd. I. Paris: Germer Baillière: 1832.
178. Dupuytren G. Permanent retraction of the fingers, produced by an affection of the palmar fascia. *Lancet* 1834; 2: 222-225.
179. Duraisamy D, Veerasamy JS, Rajiah D, Mani B. Vanishing Mandible: A rare case report with accent to recent concepts on aetiopathogenesis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 25-27.
180. Dürr HR, Krödel A, Troullier H, et al. Fibromatosis of the plantar fascia: diagnosis and indications for surgical treatment. *Foot Ankle Int* 1999; 20: 13-17.
181. Eckert D, Rapp F, Tsedeke AT, Kraft D, Wentz I, Molendowska J, Basheer S, Langhans M, Meckel T, Friedrich T, Donaubaue AJ, Becker I, Frey B, Fournier C. Modulation of Differentiation and Bone Resorbing Activity of Human (Pre-) Osteoclasts After X-Ray Exposure. *Front Immunol* 2022; 13: 817281.
182. Eckert D, Rapp F, Tsedeke AT, Molendowska J, Lehn R, Langhans M, Fournier C, Rödel F, Hehlhans S. ROS- and Radiation Source-Dependent Modulation of Leukocyte Adhesion to Primary Microvascular Endothelial Cells. *Cells* 2021;11(1): 72.

183. Ege Rasmussen KJ, Fano N. Trochanteric bursitis. Treatment by corticosteroid injection. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 417-420.
184. Ehrenstein V, Andersen SL, Oazi I, et al. Tenosynovial Giant Cell Tumor: Incidence, prevalence, patient characteristics, and recurrence. A registry-based cohort study in Denmark. *J Rheumatol* 2017; 44: 1476-1483.
185. Ellati R, Attili A, Haddad H, et al. Novel approach of treating Gorham-Stout disease in the humerus-Case report and review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 426-432.
186. Elumogo CO, Knochenderfer JN, Civelek AC, Bluemke DA. Pigmented villonodular synovitis mimics metastases on fluorine 18 fluorodeoxyglucose position emission tomography-computed tomography. *Quant Imaging Med Surg* 2016; 6: 218-223.
187. Emani B et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (1991); 15;21(1):109-22.
188. Enzinger FM, Shiraki M. Musculo-aponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle (extra- abdominal desmoid). Analysis of thirty cases followed up for ten or more years. *Cancer* 1967; 20: 1131-1140.
189. Erickson BA, Harris GJ, Lewandowski MF, et al. Echographic monitoring of response of extraocular muscles to irradiation in Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 651-660.
190. Esser J, Molls M, Benker M. Quantitative Ergebnisse nach konsekutiver Corticoid- und Radiotherapie bei endokriner Ophthalmopathie. *Fortschr Ophthalmol* 1988; 85: 323- 326.
191. Esser J, Sauerwein W, Olbricht T. Corticoid- und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie. *Nuklearmed* 1995; 18: 163-177.
192. Esser J. Endokrine Orbitopathie. Chirurgische Eingriffe an den äußeren Augenmuskeln. *Ophthalmologe* 1994; 91: 3-19.
193. Falter E, Herndl E, Mühlbauer W. Dupuytren'sche Kontraktur. Wann operieren? Konservative Behandlung? *Fortschr Med* 1991; 109: 223-236.
194. Farahti J, Schneider P, Reiners Ch. Radionuklidtherapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 2361.
195. Faria SL, Schlupp WR, Chiminazzo H, Jr. Radiotherapy in the treatment of vertebral hemangiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 387-390.
196. Farr D, Selesnick H, Janecki C, et al. Arthroscopic bursectomy with concomitant iliotibial band release for the treatment of recalcitrant trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2007; 23: 905, e1-5.
197. Faruqi T, Dhawan N, Bahl J, et al. Molecular, phenotypic aspects and therapeutic horizons of rare genetic bone disorders. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 670842.
198. Fass D, Steinfeld A, Brown J, Tessler A. Radiotherapeutic prophylaxis of estrogen-induced gynecomastia: a study of late sequela. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 407-408.
199. Feldon SE, Unsöld R. Graves'ophthalmopathy evaluated by infrared eye-movement recordings. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 324-328.
200. Feleus A, Bierma-Zeinstra SM, Miedema HS et al. Incidence of non-traumatic complaints of arm, neck and shoulder in general practice. *Man Ther* 2008; 13: 426-433.
201. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Palmar-plantar fibromatosis in children and preadolescents: a clinicopathologic study of 56 cases with newly recognized demographics and extended follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1095-1105.
202. Feyerabend T, Richter E, Buschmann W, et al. Die Rolle der Strahlentherapie bei der endokrinen Orbitopathie. *Klin Mbl Augenheilk* 1989; 195: 1-6.
203. Fidelix TSA, Soares B, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub2.

204. Finck KW. Zur Frage der Dupuytren'schen Fingerkontraktur und ihrer Behandlung mit Radium. *Strahlenther* 1955; 97: 608-612.
205. Finney R. Dupuytren's Contractur. *BJR* 1955; 28: 610-614.
206. Fiocco U, Oliviero F, Sovran F, Scagliori E, Pagnin E, Vezzu M, et al. Intra-articular treatment with the TNF-alpha antagonist, etanercept, in severe diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Reumatismo* 2006; 58: 268-274.
207. Fionda B, Rembielak A. Is There Still a Role for Radiation Therapy in the Management of Benign Conditions? *Clinical Oncology* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.09.051>.
208. Fischer U, Kamprad F, Koch F, Ludewig E, Melzer R Hildebrandt G. The effects of low-dose Co-60 irradiation on the course of aseptic arthritis in a rabbit knee joint. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 633-639.
209. Fisher KL, Pogrel MA. Gorham's syndrome (massive osteolysis): a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 1222-1225.
210. Flörchinger A, Böttger E, Claaß-Böttger F, et al. Gorham-Stout syndrome of the spine. Case report and review of the literature. *RöFo* 1998; 168: 68-76.
211. Folley J, Borges W, Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb. *Am J Med.* 1952;13:311–321.
212. Forbes AP. Chemotherapy, testicular damage and gynecomastia: an endocrine "black hole". *N Engl J Med* 1978; 299: 42-43.
213. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res* 2014; 93 (Suppl.): 7S- 19S.
214. Fox JL. The role of arthroscopic bursectomy in the treatment of trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2002; 18: E34.
215. Fox MW, Onofrio BM. The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. *J Neurosurg* 1993; 78: 36-45.
216. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 2007; 52: 106-114.
217. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007912. DOI: 10.1002/14651858.CD007912.
218. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004376. DOI: 10.1002/14651858.CD004376.pub2.
219. Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; CD001160.
220. Fredrik K et al.: Sarcoma of the breast: breast cancer history as etiologic and prognostic factor—A population-based case–control study. *Breast Cancer Research and Treatment* (2020) 183:669–675.
221. Frey B, Gaipf US, Sarter K, et al. Whole body low dose irradiation improves the course of beginning polyarthritis in human TNF-transgenic mice. *Autoimmunity* 2009; 42: 346-348.
222. Frey B, Hehlgans S, Rodel F, Gaipf US. Modulation of inflammation by low and high doses of ionizing radiation: Implications for benign and malign diseases. *Cancer Lett* 2015; 368: 230-237.
223. Frey B, Ruckert M, Deloch L, Ruhle PF, Derer A, Fietkau R, Gaipf US. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev* 2017; 280: 231-248.
224. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, Penna V. Long-term follow-up of recurrence and patient satisfaction after surgical treatment of gynecomastia. *Aesthetic Plast Surg* 2017; 41: 491-498.

225. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, Penna V. Gynecomastia: histological appearance in different age groups. *J Plast Surg Hand Surg* 2018; 52: 166-171.
226. Fried G. Die Röntgentherapie der Arthritis. *Strahlenther* 1934; 49: 634-675.
227. Friedman M, Ginzler A. Xanthogranuloma of the knee joint. *Bull Hosp Joint Dis* 1940; 1: 17-22.
228. Friedrich A, Kamprad F, Goldmann A. Clinical importance of radiotherapy in the treatment of Graves' Disease. In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds.): *Radiotherapy of ocular disease*. Front Radiat Ther Oncol. Basel: Karger 1997; 30: 206-217.
229. Fritsch R, Hassenstein E, Dausch D. Ergebnisse der Retrobulbärbestrahlung bei benigner endokriner Ophthalmopathie. *Strahlenther* 1981; 157: 305-309.
230. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 281-286.
231. Furia JP, Rompe JD, Maffulli N. Low-energy extracorporeal shock wave as treatment for greater trochanter pain syndrome. *Am J Sports Med* 2009; 37: 1806-1813.
232. Gabbiani G, Ryan GB, Majno G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* 1971; 27: 549-550.
233. Gagnon JD, Moss WT, Stevens KR. Pre-estrogen breast irradiation for patients with carcinoma of the prostate: a critical review. *J Urol* 1979; 121: 182-184.
234. Gaipf US, Meister S, Lödermann B, et al. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 2009; 42: 340-342.
235. Galvin R, Callaghan C, Chan WS, et al. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 585-587.
236. Gangai MP, Shown TE, Sieber PE, Moore CA. External irradiation: a successful modality in preventing hormonally induced gynecomastia. *J Urol* 1967; 97: 338-340.
237. Gao L, Quan S, Tang Z, et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2016; 28: 161-166
238. Garber RL. Some observations on roentgen therapy of bursitis and peritendinitis calcarea of the shoulder. *Ohio State Med J* 1952; 48: 918-919.
239. Garrity JA, Bartley GB, DeSanto LW, et al. Orbital compression. Long-term results. In: Wall JR, How J (eds.): *Graves' ophthalmopathy*. Cambridge (MA): Blackwell Scientific Publications 1990: 171-182.
240. Gärtner C, Schüttauf M, Below M, et al. The radiotherapeutic treatment of chronically relapsing, degenerative skeletal changes at the Oncology Clinic (Charité). *Radiobiol Radiother* 1988; 29: 689-698.
241. Gärtner C, Schüttauf M, Below M, Motorina LA, Michina ZP. Zur strahlentherapeutischen Behandlung chronisch-rezidivierender degenerativer Skelettveränderungen an der Klinik für Onkologie (Charité). *Radiobiol Radiother* 1988; 29: 687-696.
242. Gehl HB, Karstens JH, Casser HR, Savvidis E, Ammon J. The prevention of ectopic ossification in total hip endoprostheses. Studies on field volume, total dosage and timing of postoperative radiotherapy. *Röntgenpraxis* 1991; 44(4): 117-121.
243. Gelber LJ. X-ray therapy of arthritis and bursitis. *Med Record* 1947; 60: 344-350.
244. Geldmacher J. Limited fasciectomy. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (Eds.): *Dupuytren's disease*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1994: 257-263.

245. Gerber JM, Herrin SO. Conservative treatment of calcific trochanteric bursitis. *J Manipulative Physiol Ther* 1994; 17: 250-252.
246. Gerling J, Jung E, Kommerell G. Retrobulbärbestrahlung bei endokriner Orbitopathie: Literaturübersicht und Ansatz für eine prospektive Studie. *Z Prakt Augenheilk* 1993; 14: 265-272.
247. Giannoudis PV, Grotz MR, Papakostidis C, Dinopoulos H. Operative treatment of displaced fractures of the acetabulum. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(1): 2-9.
248. Given-Wilson R, Pope RM, Michell MJ, et al. The use of real-time orbital ultrasound in Graves' ophthalmopathy: A comparison with computed tomography. *Br J Radiol* 1989; 62: 705-709.
249. Glanzmann C, Rust M, Horst W. Radiotherapie bei Angiomen der Wirbelsäule: Ergebnisse bei 62 Patienten aus dem Zeitraum 1939-1975. *Strahlenther* 1977; 53: 522-525.
250. Glasgow GP, Perez CA. In: Perez CA, Brady LW (Eds.): *Principles and Practice of Radiation Oncology*. J. B. Lippincott Company New York: 1992.
251. Glatzel M, Baesecke S, Krauss A, et al. Ergebnisse der Strahlentherapie bei therapierefraktärer Insertionstendopathie am Tracheanter Major. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (Sondernr. 1): 92.
252. Glatzel M, Bäsecke S, et al. Radiotherapy of the painful plantar heel spur. *BenigNews* 2001; 2: 18-19.
253. Glatzel M, Fröhlich D, Bäsecke S, et al. Ergebnisse der Strahlentherapie der Gonarthrose. *Strahlenther Onkol* 2001 (Sondernr. 1); 177: 27.
254. Godette GA, O'Sullivan M, Menelaus MB. Plantar fibromatosis of the heel in children: a report of 14 cases. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 16-17.
255. Gogna P, Gaba S, Mukhopadhyay R, Gupta R, Rohilla R, Yadav L. Plantar fasciitis: A randomized comparative study of platelet rich plasma and low dose radiation in sportspersons. *Foot*. 2016; 28:16-19. doi:10.1016/j.foot.2016.08.002.
256. Goldie I, Rosengren B, Moberg E, et al. Evaluation of the radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970; 9: 311-322.
257. Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone). *J Bone Joint Surg Am* 1955; 37A: 985-1004.
258. Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, et al. Disappearing bones: a rare form of osteolysis. Report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 1954; 17: 674-682.
259. Görlitz N, Schalldach U, Rössner B. Die Strahlentherapie der Periarthropathia humeroscapularis und Epicondylitis humeri. *Dtsch Gesundheitsw* 1981; 36: 901-903.
260. Gorman CA. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, double blind, prospective, clinical trial. *Int Symposium on Graves' ophthalmopathy*. Amsterdam, NL, Nov 27-28: 1998.
261. Govaert LHM, van der Vis HM, Marti RK, et al. Trochanteric reduction osteotomy as a treatment for refractory trochanteric bursitis. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85-B: 199-203.
262. Goy BW, Lee SP, Eilber F, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 659-665.
263. Goy BW, Lee SP, Fu YS, Selch MT, Eilber F. Treatment results of unresected or partially resected desmoid tumors. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 584-590.
264. Grand EJ et al.: Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958–2009. *RADIATION RESEARCH* 2017; 187, 513–537.

265. Grasshoff H. Die Erfolge der Röntgenstrahlentherapie bei Arthrosis deformans. Dtsch Gesundheitsw 1970; 25: 1838-1841.
266. Grauer S. Klinik und Röntgentherapie der Omarthritis. Strahlenther 1928; 29: 172-179.
267. Grauthoff H, Wuttke H, Frommhold H. Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie. Strahlenther 1980; 156: 226-234.
268. Greenberg HM, Goebel R, Weichselbaum RR, Greenberger JS, Chaffey JT, Cassady JR. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 305-310.
269. Gripp S, Doeker R, Glag M, et al. Konventionelle und virtuelle Simulation bei der Retrobulbärbestrahlung. Strahlenther Onkol 2000; 176: 131-134.
270. Grussendorf M, Nowoczyn V, Horster FA, Krüskemper HL. Standardisierung und Auswertung von klinischen Befunden bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie. Akt Endokr 1988; 9: 35-44.
271. Grussendorf M, Nowoczyn V, Horster FA, Krüskemper HL. Standardization and evaluation of clinical findings in patients suffering from Graves' ophthalmopathy. In: Pickardt C, Boergen K (eds.): Graves' ophthalmopathy developments in diagnostic methods and therapeutical procedures. Dev Ophthalmol. Basel: Karger 1989; 20: 8-12.
272. Guss CE, Divasta AD. Adolescent Gynecomastia. Pediatr Endocrinol Rev 2017; 14: 371-377.
273. Gütig C. Beitrag zur Behandlung der Epicondylitis. Medizinische Klinik 1923; 16.
274. Habermehl D, Habl G, Eckstein H-H, Meisner F, Combs SE. Strahlentherapeutisches Management von Lymphfisteln. Chirurg 2017; 88: 311-316. DOI 10.1007/s00104-016-0352-5.
275. Hackenberg L, Schäfer U, Micke O, Liljenqvist U. Radiotherapy for pain in chronic, degenerative low back pain syndrome-results of a prospective randomized study. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2001; 139: 294-297.
276. Hackert T, Werner J, Loos M, et al. Successful doxycycline treatment of lymphatic fistulas: report of five cases and review of the literature. Arch Surg 2006; 391: 435-438.
277. Haedicke GJ, Sturim HS. Plantar fibromatosis: an isolated disease. Plast Reconstr Surg 1989; 83: 296-300.
278. Hagberg H, Lamberg K, Astrom G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. Lancet 1997; 350: 1822-1823.
279. Hall, E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006, 65, 1-7.
280. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: I. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. Br J Ophthalmol 1988; 72: 674-677.
281. Hamilton PG. The prevalence of humeral epicondylitis: a survey in general practice. J R Coll Gen Pract 1986; 36: 464-465.
282. Hamlin BR, Duffy GP, Trousdale RT, et al. Total knee arthroplasty in patients who have pigmented villonodular synovitis. J Bone Joint Surg Am 1998; 80A: 76-82.
283. Hammer F, Kenn W, Wesselmann, et al. Gorham-Stout disease - stabilization during bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res 2005; 20: 350-353.
284. Harner SG. Orbital decompression techniques. In: Gorman CA, Campbell RJ, Dyer JA (eds.) The eye and orbit in thyroid disease. New York: Raven Press 1984: 221-230.
285. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. J Bone Joint Surg Am 1969; 51: 737-755.

286. Harrison MJ, Eisenberg MB, Ullman JS, et al. Symptomatic cavernous malformations affecting the spine and spinal cord. *Neurosurgery* 1995; 37: 195-205.
287. Hartweg H, Faust H, Renner K, et al. Zur Strahlentherapie der Gonarthrose. *Strahlentherapie* 1973; 145: 373-377.
288. Hassan MO, Olaizola MY. Ultrastructural observations on gynecomastia. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 624-630.
289. Hassenstein E. Strahlenbehandlung entzündlicher Erkrankungen-heute noch indiziert? *Med Klin* 1976; 71: 1117-1119.
290. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012;62:543-552
291. Hauptmann A, Diemer T, Weidner W. Aktuelle Therapieoptionen der Induratio penis plastica. *Urologe* 2013; 52: 1406-1415
292. Hauri D, Zingg E. Mamillenbestrahlung bei Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms. *Schweiz med Wschr* 1971; 101: 571-572.
293. Hausmann R, Hauck E, Weidner W. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: no convincing results. *Akt Urologie* 2004; 35: 356-357.
294. Hautmann MG, Neumaier U, Kolbl O. Re-irradiation for painful heel spur syndrome. Retrospective analysis of 101 heels. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(3): 298-303. doi:10.1007/s00066-013-0462-7.
295. Hawke F, Burns J, Radford JA, du Toit V. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(3):CD006801. doi:10.1002/14651858.CD006801.pub2.
296. Healy WL, Lo TC, DeSimone AA, Rask B, Pfeifer BA. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A comparison of doses of five hundred and fifty and seven hundred centigray. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(4): 590-595.
297. Heinze HG, Pickardt CR, Brand H. Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie mit 18 MeV-Bremsstrahlung. *Strahlenther* 1974; 148: 226-234.
298. Helvie WW, Ochsner SF. Radiation therapy in Peyronie's disease. *South Med J* 1972; 65: 1192-1196.
299. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776.
300. Herbst M, Regler G. Dupuytren'sche Kontraktur. Radiotherapie der Frühstadien. *Strahlentherapie* 1986; 161: 143-147.
301. Hermann RM, Meyer A, Becker A, Schneider M, Reible M, Carl UM, et al. Effect of field size and length of plantar spur on treatment outcome in radiation therapy of plantar fasciitis: the bigger the better? *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2013; 87(5): 1122-1128. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.042.
302. Herrmann Th., Baumann M., Dörr W. *Klinische Strahlenbiologie. 4.Auflage, Urban und Fischer, 2006*
303. Heß F, Schnepfer E. Erfolg und Langzeitergebnisse der Strahlentherapie der Periarthritis humeroscapularis. *Radiologe* 1988; 28: 84-86.
304. Heß F. Die Strahlentherapie der Coxarthrose. *Radiologe* 1974; 14: 379-382.
305. Hess P, Bonmann KH. Die Röntgentherapie der Arthrosen, Spondylosen, der Periarthritis humeroscapularis und der Epicondylitis. *Strahlentherapie* 1955; 96: 75-81.
306. Hesselkamp J, Schulmeyer M, Wiskemann A. Röntgentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur im Stadium I. *Therapiewoche* 1981; 31: 6337-6338.
307. Heufelder AE, Schworm HD, Hofbauer LC. Endokrine Orbitopathie: Aktueller Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Ärztebl* 1996; 93: 1043-1049.

308. Heyd R, Dorn AP, Herkströter M, Rödel C, Müller-Schimpfle M, Fraunholz I. Bestrahlung in frühen Stadien des Morbus Ledderhose. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 24-29.
309. Heyd R, Micke O, Berger B, et al. Radiation therapy in the treatment of pigmented villonodular synovitis (PVNS). Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 199-204.
310. Heyd R, Micke O, Seegenschmiedt MH. Stellenwert der externen Radiotherapie in der adjuvanten Behandlung der pigmentierten villonodulären Synovitis. *Z Orthop Unfallchir* 2011; 149: 677-682.
311. Heyd R, Micke O, Surholt C, et al. Radiation therapy for Gorham Stout syndrome: Results of national Patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 179-185.
312. Heyd R, Rabeneck D, Dörnenburg O, et al. Gorham Stout syndrome of the pelvic girdle treated by radiation therapy. A case report. *Strahlenther Onkol* 2011; 187:140-143.
313. Heyd R, Schopohl B, Böttcher HD. Strahlentherapie bei der Periarthropathia humeroscapularis (PHS). Indikation, Technik, eigene Ergebnisse, Literaturübersicht. *Röntgenpraxis* 1998; 51: 403-412.
314. Heyd R, Schopohl B, Kirchner J, et al. Radiotherapy of epicondylopathy of the humerus. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 247-252.
315. Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al. Der Stellenwert der Strahlentherapie bei symptomatischen Wirbelkörperhämangiomen (sWKH). *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 430-435.
316. Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al. Radiotherapy for symptomatic vertebral hemangiomas. Results of a multicenter study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 217-225.
317. Heyd R, Seegenschmiedt MH. Epicondylopathia humeri radialis: efficacy of radiation therapy. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 37-39.
318. Heyd R, Seegenschmiedt MH. Vertebral hemangioma (SVH). In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (Eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results.* Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 425-440.
319. Heyd R, Strassmann G, et al. Radiotherapy in the management of inflammatory calcaneal heel spurs: results of a prospective study. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (eds.): 15. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie, Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2001: 173-183.
320. Heyden OD, Kindblom LG, Nielsen M. Disappearing bone disease. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59A: 57-61.
321. Hildebrandt G, Loppnow G, Jahns J, Hindemith M, Anderegg U, Saalbach A, Kamprad F. Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro. Is there a time dependence? *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 158-166.
322. Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 315-325.
323. Hildebrandt G, Radlingmayr A, Rosenthal S, et al. Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 993-1001.
324. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, et al. Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue. *Strahlentherapie Onkologie* 1998; 174: 580-588.
325. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998; 74: 367-378.
326. Hill DR, Newman H, Phillips TL. Radiation therapy of desmoid tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117: 84-89.

327. Hill R, Healy B, Holloway L, et al. Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry. *Phys Med Biol* 2014; 59: 183-231.
328. Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, et al. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* 2001; 195: 624-630.
329. Hodges FM, Boyer RA. Roentgen therapy of bursitis. *Virginia Med Month* 1948; 75: 547-549.
330. Hoffmann W, Weidmann B, Schmidberger H, Niederle N, Seeber S, Bamberg M. The clinical picture and therapy of aggressive fibromatosis (desmoids). *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 235-241.
331. Holroyd I, Dillon M, Roberts GJ. Gorham's disease: a case (including dental presentation) of vanishing bone disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000; 89: 125-129.
332. Holt JE, O'Connor PS, Douglas JP, Byrne B. Extraocular muscle size comparison using standardized A-scan echography and computed tomography scan measurements. *Ophthalmology* 1985; 92: 1351-1355.
333. Holthusen H. Involvement of the NO/cyclic GMP pathway in bradykinin-evoked pain from veins in humans. *Pain* 1997; 69: 87-92.
334. Honger B, Schwegler N. Experience with prophylactic irradiation of the breast in prostate carcinoma patients being treated with estrogens. *Helv Chir Acta* 1980; 47: 427-430.
335. Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P, et al. External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 183-187.
336. Horst W, Glanzmann C. Diagnostik und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. *Therapiewoche* 1982; 32: 4848-4855.
337. Horster FA, Wildmeister W. Endokrine Orbitopathie. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 413-415.
338. Horton JL. In: Aird EG, Williams JR. In: Williams JR, Thwaites DI (Eds.): *Radiotherapy Physics in Practice*. Oxford Medical Publications: 1994.
339. Hu P, Yuan XG, Hu XY, et al. Gorham-Stout syndrome in mainland China: a case series of 67 patients and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 729-735.
340. Hueston JT. Dupuytren's contracture and occupation. *J Hand Surg [Am]* 1987; 12: 657-658.
341. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
342. Hulme JM, Welch V, de Bie R, Judd M, Tugwell P. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003523. DOI: 10.1002/14651858.CD003523.
343. Hurbli T, Char DH, Harris J. Radiation therapy for thyroid eye diseases. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 633-637.
344. ICRP (1991): 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Pergamon Press, Oxford 1991 - Deutsche Übersetzung: Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission 1990. G. Fischer: Stuttgart: 1993.
345. ICRP (2007): The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Annals of the ICRP, 2008.
346. ICRP (2012) PUBLICATION 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context Volume 41, Issues 1–2, Pages 1-322 (February–April 2012)

347. ICRU 42: Use of Computers in External Beam Radiotherapy Procedures with High-Energy Photons and Electrons, ICRU report 42, 1987.
348. ICRU 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, ICRU report 50, 1993. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, 1. September 1993.
349. ICRU 51: Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry, ICRU report 51, 1993.
350. ICRU 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50), ICRU report 62, 1999.
351. ICRU 71: Prescribing, recording and reporting Electron beam therapy, ICRU report 71, 2004.
352. Ilahi OA, Strausser DW, Gabel GT. Post-traumatic heterotopic ossification about the elbow. *Orthopedics* 1998; 21(3): 265-268.
353. Ilse Degreef. Collagenase Treatment in Dupuytren Contractures: A Review of the Current State Versus Future Needs. *Rheumatol Ther* 2016 Jun; 3(1): 43-51.
354. In: Zamboglou N, Lukas P, Kolotas G, in Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.): *Radioonkologie*. München: W. Zuckerschwerdt-Verlag: 2004.
355. Incrocci L, Hop CJ, Slob AK. Current sexual functioning in 106 patients with Peyronie's disease treated with radiotherapy 9 years earlier. *Urology* 2000; 56: 1030-1034.
356. Incrocci L, Hop WC, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy for Peyronie's disease, an European survey. *Acta Oncol* 2008; 47: 1110-1112.
357. Incrocci L, Wijnmaalen A, Slob AK, et al. Low-dose radiotherapy in 179 patients with Peyronie's disease: treatment outcome and current sexual functioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1353-1356.
358. Incrocci L. Peyronie's disease. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR et al. (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 193-208.
359. Ingelfinger FJ. The randomised clinical trial. *N Engl J Med* 1972; 287: 100-101.
360. Insall JN, Dorr LD, Scott WN. Rationale of the Knee Society Clinical Rating System. *Clin Orthop* 1989; 248: 13-14.
361. Jackson JBS. A boneless arm. *Boston Med Surg J* 1838; 18: 368-369.
362. Jacob I, Micke O, Willich N. *Analgetische Bestrahlung bei Arthrosen der Finger und Hände*. Dissertation, Universität Münster: 2009.
363. Jacobsen J, Kliesch S. Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009; 6: 63-67.
364. Jacobsen DH, Gorman CA. Diagnosis and management of endocrine ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1985; 69: 973-988.
365. Jaffe HL, Lichtenstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis, and tenosynovitis. A discussion of the synovial and bursal equivalents of the tenosynovial lesion commonly noted as xanthoma, xanthoranoloma, giant cell tumor or myeloplaxoma of the tendon sheath lesion itself. *Arch Pathol* 1941; 31: 731-765.
366. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravatinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181-190.
367. Jansen JT, Broerse JJ, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt MH. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol* 2005; 76(3): 270-277.
368. Johansson L et. al. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. II. Estimation of absorbed dose in the red bone marrow. *Acta Oncol* 1995;34(6):721-6

369. Johnson GW, Cadwallader K, Scheffel SB, Epperly TD. Treatment of lateral epicondylitis. *Am Fam Physician* 2007; 76: 843-848.
370. Johnston RE, Collis S, Peckham NH, et al. Plantar fibromatosis: literature review and unique case report. *J Foot Surg* 1992; 31: 400-406.
371. Jones A. Orbital x-ray therapy of progressive exophthalmos. *Br J Radiol* 1951; 24: 637-646.
372. Jones DL, Erhard RE. Diagnosis of trochanteric bursitis versus femoral neck stress fracture. *Phys Ther* 1997; 77: 58-67.
373. Jordan JL, Holden MA, Mason EEJ, Foster NE. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD005956. DOI: 10.1002/14651858.CD005956.pub2.
374. Jorring K. Osteoarthritis of the hip. Epidemiology and clinical role. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 523-530.
375. Junghanns H. Über die Häufigkeit gutartiger Geschwülste in den Wirbelkörpern (Angiome, Lipome, Ostéome). *Arch Klin Chir* 1932; 169: 204-212.
376. Juntermanns B, Cyrek AE, Bernheim J, Hoffmann JN. Management von Lymphfisteln in der Leistenregion aus chirurgischer Sicht. *Chirurg* 2017; 88: 582-586. DOI 10.1007/s00104-017-0378-3.
377. Kadhum M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. *J Hand Surg Eur Vol.* 2017 Sep; 42(7): 689-692.
378. Kagan AR. Back to the future: reexploring radiotherapy for benign disease. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 18-22.
379. Kahaly G, Förster G, Pitz S, Rösler HP, Mann W. Aktuelle interdisziplinäre Diagnostik und Therapie der endokrinen Orbitopathie. *Dtsch Med Wschr* 1997; 122: 27-32.
380. Kahaly G, Hansen C, Felke B, Dienes HP. Immunohistochemical staining of retrobulbar adipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73: 53-62.
381. Kahaly G, Rösler HP, Kutzner J, et al. Radiotherapy for thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl. 5): 201-207.
382. Kahaly G, Rösler HP, Pitz S, et al. Low versus high dose radiotherapy for Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102-108.
383. Kahaly G, Stover C, Otto E, et al. Glycosaminoglycans in thyroid associated ophthalmopathy. *Autoimmunity* 1992; 13: 81-88.
384. Kalichman L, Bannuru RR, Severin M, Harvey W. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 532-538.
385. Kalman PG, Walker PM, Johnston KW. Consequences of groin lymphatic fistulae after vascular reconstruction. *Vasc Surg* 1991; 25: 210-213.
386. Kaltenborn A, Carl UM, Hinsche T, Nitsche M, Hermann RM. Low-dose external beam radiotherapy for greater trochanteric pain syndrome: Target volume definition and treatment outcome. *Strahlenther Onkol* 2017, 193(4): 260-268.
387. Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB, Zlotecki RA, Scarborough MT. Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 325-328.
388. Kammerer R, Bollmann G, Schwenger P, et al. The results of radiotherapy of epicondylitis humeri using different dosages. *Radiobiol Radiother* 1990; 31: 503-507.
389. Kammerer R. Radiotherapy of induratio penis plastica. *Z Urol Nephrol* 1988; 81: 323-328.

390. Kao SCS, Kandler DL, Nugent RA, et al. Radiotherapy in the management of thyroid orbitopathy. *Computed tomography and outcomes. Arch Ophthalmol* 1993; 111: 819-823.
391. Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC, Driscoll DL. Desmoid tumors of the trunk and extremity. *Cancer* 1993; 72: 1637-1641.
392. Karami M, Soleimani M, Shiari R. Pigmented villonodular synovitis in pediatric population: review of literature and a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16: 6.
393. Karlsson U, Kirby T, Orrison W, et al. Ocular globe topography in radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 33: 705-712.
394. Kashuk KB, Pasternack WA. Aggressive infiltrating plantar fibromatosis. *JAPA* 1981; 70: 491-496.
395. Kato H, Shimizu Y (1995): Cancer mortality rates in atomic bomb survivors. In: Shigematsu I, Ito C, Kamada N, Akiyama M, Sasaki H, eds. *Effects of A-Bomb Radiation on the Human Body*. Tokyo, Japan: Bunkodo 26-39
396. Kaufman J, Messazos B, Sharples-Blissland N, Cameron F. Extreme physiological gynaecomastia in the neonate: Observation not intervention. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 1030-1032.
397. Kazim M, Trokel S, Moore S. Treatment of acute Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 1443-1448.
398. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R. Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
399. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie bei schmerzhaften degenerativ-entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 243-250.
400. Keim H. Report on Irradiation of Inflammations with the Telecobalt Apparatus. *Strahlenther* 1965; 127: 49-52.
401. Keinert K, Schumann E, Sell HJ. Die Strahlentherapie der Epicondylitis humeri. *Dtsch Gesundheitsw* 1975; 30: 224-226.
402. Kelami A. Classification of Peyronie's disease. In: Kelami A, Pryor-JP (Eds): „Progress in reproductive biology and medicine“. Basel 1977: Karger-Verlag: 109-112.
403. Keller S, Müller K, Kortmann RD, Wolf U, Hildebrandt G, Liebmann A, Micke O, Flemming G, Baaske D. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiat Oncol* 2013; 8: 29.
404. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-501.
405. Kennerdell JS. Orbital decompression: an overview. In: Wall JR, How J (eds.): *Graves' ophthalmopathy*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1990: 159-170.
406. Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R, Herrmann M. In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol* 1999; 75: 995-1003.
407. Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M, Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000; 54: 273-282.
408. Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg* 2000; 25: 1157-1162.
409. Keus R, Bartelink H. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. *Radiother Oncol* 1986; 7: 1-5.
410. Kiel KD, Suit HD. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 1984; 54: 2051-2055.

411. Kienapfel H, Koller M, Wüst A, Sprey C, Merte H, Engenhardt-Cabillic R, Griss P. Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119(5-6): 296-302.
412. Kier R. Magnetic resonance imaging of plantar fasciitis and other causes of heel pain. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2: 97-107.
413. Kim BJ, Kim TH, Kim DJ, et al. A successfully treated case of gorham-stout syndrome with sternal involvement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 48: 90-94.
414. Kim DH, Byun IH, Lee WJ, et al. Surgical Management of Gynecomastia: Subcutaneous Mastectomy and Liposuction. *Aesthetic Plast Surg* 2016; 40: 877-884.
415. Kim JH et al.: Radiation-induced soft-tissue and bone sarcoma. *Radiology* 1978; 129: 501-8.
416. Kim JW, Chun CH, Shim DM, et al. Arthroscopic treatment of lateral epicondylitis: comparison of the outcome of ECRB release with and without decortication. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 1178-1183.
417. Kim JW, Lee KH, Woo YJ, et al. The Effect of Systemic Steroids and Orbital Radiation for Active Graves Orbitopathy on Postdecompression Extraocular Muscle Volume. *Am J Ophthalmol* 2016; 171: 11-17.
418. King DJ. A case resembling skeletal hemangiomatosis of the lower extremity. *J Bone Joint Surg Am* 1946; 28A: 623-628.
419. King JC, Mahaffey CK. Treatment of peritendinitis: its diagnosis and treatment. *South Med J* 1953; 46: 469-474.
420. Kinyoun JL, Orcutt JC. Radiation retinopathy. *JAMA* 1987; 258: 610-611.
421. Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J, Rosenthal CJ. Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer* 1983; 52: 2201-2204.
422. Kirschner MJ, Sauer R. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 77-82.
423. Klein I, Klemes IS. Treatment of peritendinitis calcarea in the shoulder joint. *Radiology* 1941; 37: 325-330.
424. Klein I. Treatment of peritendinitis calcarea of the shoulder joint by roentgen irradiation. Report of one hundred cases. *Am J Roentol* 1946; 56: 366-375.
425. Klein WA, Miller HH, Anderson M, DeCosse JJ. The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. *Cancer* 1987; 60: 2863-2868.
426. Klevenhagen SC, Thwaites DI, Aukett RJ. Kilovoltage X-rays, In: Williams JR, Thwaites DI (Eds.): *Radiotherapy Physics in Practice*. Oxford UK: Oxford University Press 2000: 99-117.
427. Klinken L. Die Periarthritis humeroscapularis und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. *Strahlenther* 1943; 72: 474-499.
428. Koca T, Aydın A, Sezen D, Basaran H, Karaca S. Painful plantar heel spur treatment with Co-60 teletherapy: factors influencing treatment outcome. *SpringerPlus*. 2014; 3: 21. doi: 10.1186/2193-1801-3-21.
429. Kogelnik HD. Surgery versus radiotherapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors. A comparative review of 22 articles. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 541-542.
430. Köhler AH. Die Strahlentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur. *Radiobiol Radiother* 1984; 25: 851-853.
431. Kölbl O, Alberti WE, Seegenschmiedt MH. Heterotopic Ossification Prophylaxis - The Hip. In: Makoski HB, Trott KR, Brady LW, Seegenschmiedt MH (Eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 2008: 357-372.

432. Kölbl O, Flentje M, Eulert J, Barthel T, Knelles D, Kraus U. Prospective study on the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. Non-steroidal anti-inflammatory agents versus radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 677-682.
433. Kölbl O, Knelles D, Barthel T, Raunecker F, Flentje M, Eulert J. Preoperative irradiation versus the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: the results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2): 397-401.
434. Kong A, Van der Vliet A, et al. MRI and US of gluteal tendinopathy in greater trochanteric pain syndrome. *Eur Radiol* 2007; 17: 1772-1783.
435. Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al. Clinical evaluation of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Jpn* 1986; 33: 637-644.
436. Koppenfels RV. Die Strahlenbehandlung entzündlicher und degenerativer Erkrankungen im Schulterbereich. *Orthop Prax* 1975; 11: 321-324.
437. Koren H, Alth G, Schenk GM, et al. Induratio penis plastica: effectivity of low-dose radiotherapy at different clinical stages. *Urol Res* 1996; 24: 245-248.
438. Kotwal PP, Gupta V, Malhorta R. Giant-cell tumor of the tendon sheath. Is radiotherapy indicated to prevent recurrence after surgery? *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82B: 571-573.
439. Koxarthrose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO). 2009; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 033/001: Entwicklungsstufe: 3.
440. Kratzman EA, Frankel RS. Roentgen therapy of peritendinitis calcarea of the shoulder. A study of 220 cases with late results. *Radiology* 1952; 59: 827-830.
441. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 259-278.
442. Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS, Kraemer HC. Non-thyroidal complications of Graves' disease: perspective on pathogenesis and treatment. In: Pinchera A, Ingbar S, McKenzie J, Fenzi G (eds.): *Thyroid autoimmunity*. Pisa: Plenum Press 1987: 263-269.
443. Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS. Graves' ophthalmopathy. In: Krieger DT, Bardin WC (eds.): *Current therapy in endocrinology* 1983 - 1984. Toronto: Becker-Mosby 1983: 104-109.
444. Kriss JP, Petersen IA, Donaldson SS, Mc Dougall IR. Supervoltage orbital radiotherapy for progressive Graves' ophthalmopathy: results of a twenty year experience. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 154-159.
445. Kriz J, Seegenschmiedt MH, Bartels A, Mücke O, Mücke R, Schäfer U, Haverkamp U, Eich HT. Updated strategies in the treatment of benign diseases – a patterns of care study of the German cooperative group on benign diseases. *Adv Radiat Oncol* 2018; 26: 240-244.
446. Kroot EJ, Kraan MC, Smeets TJ, Maas M, Tak P, Wouters JM. Tumor necrosis factor alpha blockage in treatment resisting pigmented villonodular synovitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 497-499.
447. Kulaylat MN, Karakousis CP, Keaney CM, McCorvey D, Bem J, Ambrus Sr JL. Desmoid tumour: a pleomorphic lesion. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 487-497.
448. Kumar S.: *Second Malignant Neoplasms Following Radiotherapy*. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9, 4744-4759
449. Kutzner J, Schneider L, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of keloids. Patterns of care study - results. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 54-58.
450. Lahme S. *Peyronie's disease*. Unimed-Science-Verlag: 2005.

451. Lalam RK, Cribb GL, Cassar-Pullicino VN, et al. Radiofrequency thermos-ablation of PVNS in the knee: initial results. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 1777-1784.
452. Lanari A. Effect of progesterone on desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *N Engl J Med* 1983; 309: 1523.
453. Landers PA, Yu GV, White JM, et al. Recurrent plantar fibromatosis. *J Foot Ankle Surg* 1993; 32: 85-93.
454. Landthaler M, Kodalle W, Braun-Falco O. Soft-roentgen radiotherapy of induratio penis plastica. *Hautarzt* 1983; 34: 171-174.
455. Large M, Hehlgans S, Reichert S, Gaipf US, Fournier C, Rodel C, Weiss C, Rodel F. Study of the anti-inflammatory effects of low-dose radiation: The contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 742-749.
456. Large M, Reichert S, Hehlgans S, Fournier C, Rodel C, Rodel F. A non-linear detection of phospho-histone H2AX in EA.hy926 endothelial cells following low-dose X-irradiation is modulated by reactive oxygen species. *Radiat Oncol* 2014; 9: 80.
457. Larson D, Jerosch-Herold C. Clinical effectiveness of postoperative splinting after surgical release of Dupuytren's contracture: systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 104-111.
458. Larsson LG, Sundbom CM. Roentgen irradiation of the male breast. *Acta Radiol* 1962; 58: 253-256.
459. Lattman I. Treatment of subacromial bursitis by roentgen irradiation. *Am J Roentol* 1936; 36: 55-60.
460. Lattomus WW, Hunter LM. Roentgen therapy of subdeltoid bursitis. *Delaware State Med J* 1949; 21: 115-117.
461. Leclerc A, Landre MF, Chastang JF, et al. Upper-limb disorders in repetitive work. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 268-278.
462. Ledderhose G: Zur Pathologie der Aponeurose des Fußes und der Hand. *Langenbecks Arch Klin Chir* 1897, 55: 664-712.
463. Lee SR, Lee SG, Byun GY, et al. Clinical characteristics of asymmetric ailateral Gynecomastia: suggestion of desirable surgical method based on a single-institution experience. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 10, s00266-018-1102-1105.
464. Lee SY, McKeon P, Hertel J. Does the use of orthoses improve self-reported pain and function measures in patients with plantar fasciitis? A meta-analysis. *Physical therapy in sport: official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*. 2009; 10(1): 12-18. doi: 10.1016/j.ptsp.2008.09.002.
465. Leer JW, van Houtte P, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiother Oncol* 2007; 83: 175-177.
466. Leibel SA, Wara WM, Hill DR, et al. Desmoid tumors: local control and patterns of relapse following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1167-1171.
467. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol* 2000; 73: 21-25.
468. Lequesne MG, et al. "Pain or Discomfort", "Maximum Walking Distance", "Activities of daily living" Indexes of Severity for Osteoarthritis of the Hip and Knee. Validation-Value in Comparison With Other Assessment Tests. *Scand J Rheumatol* 1987; 65 Suppl: 85-89.
469. Leszek M, Grygutis I, Zajac P, et al. An Evaluation of Radiotherapy Effectiveness for Epicondylitis Humeri (EPH). *Ortop Traumatol Rehabil* 2015; 17: 471-479.
470. Levels of Evidence and Grades of Recommendation (2001). Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.

471. Liebmann A, Hindemith M, Jahns J, et al. Low-dose X-irradiation of adjuvant-induced arthritis in rats. Efficacy of different fractionation schedules. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 165-172.
472. Lieviense A, Bierma-Zeinstra S, Schouten B, et al. Prognosis of trochanteric pain in primary care. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 199-204.
473. Lindner H, Freisleder R. Langzeitergebnisse der Bestrahlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. *Strahlentherapie* 1982; 158: 217-223.
474. Linet MS et al. Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists. *Occup Environ Med.* 2005 Dec;62(12):861-7.
475. Little CV, Parsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.
476. Little H. Trochanteric bursitis: a common cause of pelvic girdle pain. *Canad Med Assoc J* 1979; 120: 456-458.
477. Little MP, Stovall M, Smith SA, Kleinerman RA. A reanalysis of curvature in the dose response for cancer and modifications by age at exposure following radiation therapy for benign disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Feb 1;85(2):451-9.
478. Lloyd WC, Leone CR. Supervoltage orbital radiotherapy in 36 cases of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 374-380.
479. Lo TC, Healy WL. Re-irradiation for prophylaxis of heterotopic ossification after hip surgery. *Br J Radiol* 2001; 74(882): 503-506.
480. Lodermann B, Wunderlich R, Frey S, Schorn C, Stangl S, Rodel, Keilholz L, Fietkau R, Gaipl US, Frey B. Low dose ionising radiation leads to a NF-kappaB dependent decreased secretion of active IL-1beta by activated macrophages with a discontinuous dose-dependency. *Int J Radiat Biol Phys* 2012; 88: 727-734.
481. Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. Lymphzysten und lymphkutane Fisteln: pretherapeutische Beurteilung durch Magnet-Resonanz-Lymphographie. *Br J Radiol* 2004; 84: 714-718.
482. Lorenz K, Abuazab M, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Brauckhoff M, Dralle H. Management von Lymphfisteln in der Schilddrüsenchirurgie. *Langenbecks Archives of Surgery* 2010; 395(7): 911-917.
483. Lorimier AA de. Roentgen therapy in acute Para-arthritis. *Am J Roentol* 1937; 38: 178-195.
484. Lou J, Wang S, Liu S, Xing G. Effectiveness of Extracorporeal Shock Wave Therapy Without Local Anesthesia in Patients With Recalcitrant Plantar Fasciitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2017;96(8):529-34. doi:10.1097/PHM.0000000000000666.
485. Luck JV. Dupuytren's contracture. *J Bone Jt Surg* 1959; 41-A: 635-664.
486. Ludvik W, Wasserburger K. The radium therapy of the induratio penis plastica. *Z Urol Nephrol* 1968; 61: 319-325.
487. Lukacs S, Braun Falco O, Goldschmidt H. Radiotherapy of benign dermatoses: indication, practice and results. *J Derm Surg Oncol* 1978; 4: 620-625.
488. Lumniczky K, Candéias SM, Gaipl US, Frey B. Editorial: Radiation and the Immune System: Current Knowledge and Future Perspectives. *Front Immunol* 2018; 8: 1933.
489. Lustenberger DP, Ng VY, Best TM, et al. Efficacy of treatment of trochanteric bursitis: a systematic review. *Clin J Sports Med* 2011; 21: 447-453.
490. Ma CM, Coffey CW, DeWerd LA et al. AAPM Protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. *Med. Phys* 2001; 28: 868-893.
491. Mahlstedt J. Radiosynoviorthese - interdisziplinärer Stellenwert. In: Seegenschmiedt MH, Micke O (Hrsg.): 37.Kolloquium Radioonkologie Strahlentherapie - Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2005: 173-183.

492. Malis I, Cooper JF, Wolever TS. Breast irradiation in patients with carcinoma of the prostate. *J Urol* 1969; 102: 336-337.
493. Mann LS. Treatment of subdeltoid bursitis with roentgen therapy. *J Int Coll Surg* 1952; 18: 385-388.
494. Mantell BS. The management of benign conditions. In: Hope-Stone HF (Ed.)-Radiotherapy in Clinical Practice. London: Butterworths 1986: 384-399.
495. Marocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Role of orbital radiotherapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97: 332-337.
496. Marocci C, Bartalena L, Bruno-Bossio G, et al. Orbital radiotherapy of endocrine ophthalmopathy. Why and when. In: Kahaly G. (ed.): Endocrine ophthalmopathy. Molecular, immunological and clinical aspects. Basel: Karger 1993: 131-141.
497. Marocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systematic cortico-steroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 33-42.
498. Martin CL. Long time study of patients with peyronie's disease treated with irradiation. *Amer J Roentgenol* 1972; 114: 492-497.
499. Masih S, Antebi A. Imaging of pigmented villonodular synovitis. *Sem Musculoskeletal Radiol* 2003; 7: 205-216.
500. Mayer R, Sminia P, McBride W, et al. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy, *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 660-664.
501. Mazonakis M, Tzedakis A, Lyrarakis E, Damilakis J. Organ-specific radiation-induced cancer risk estimates due to radiotherapy for benign pigmented villonodular synovitis. *Phys Med Biol* 2016; 61: 6400-6412.
502. Mazonakis m. et al. Radiotherapy for non-malignant shoulder syndrome: Is there a risk for radiation-induced carcinogenesis? *Physica Medica* 43 (2017) 73–78.
503. Mc Farlane RM, Mc Grouther DA, Flint MH. Dupuytren's disease. Biology and Treatment. Edinburgh: Ch. Livingstone 1990: 201-239.
504. McCurrach AC, Norton GI, Bouchard J. Subacromial bursitis. A classification and evaluation of the results of roentgen therapy. *Canad Med Assoc J* 1949; 61: 39-44.
505. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990; 83: 1283-1285.
506. MCKEOWN SR et al.: Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150405
507. McLeod DG, Iversen P. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a review of treatment options. *Urology* 2000; 56: 713-720.
508. Meineke V, Uebler C, Köhn FM, et al. Radiotherapy in benign diseases: Morbus Peyronie. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 181-186.
509. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 1999; 86: 2045-2052.
510. Metzger H, Junker A, Voss AC. Die Bestrahlung der Brustdrüsen als Prophylaxe der östrogeninduzierten Gynäkomastie beim Prostatakarzinom. *Strahlenther* 1980; 156: 102-104.
511. Meyer-Clement M. Epicondylopathia humeri radialis et ulnaris - eine Berufskrankheit? In: Orthopädisches Forschungsinstitut (Hrsg.): Münsteraner Sachverständigengespräche: Beurteilung und Begutachtung Schulter-Arm-Schmerz. Darmstadt: Steinkopf Verlag 2005: 89-110.
512. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 152-162.

513. Michael JWP. Schlusswort. Dtsch Arztebl 2010; 107: 604-605.
514. Micke O, Mücke R, Seegenschmiedt M.H. Guidelines for radiation therapy for non- malignant disease: Update on current concepts - focus and methods. Strahlenther Onkol 2011; 187 (Sondernr. 1): 16.
515. Micke O, Seegenschmiedt MH, Adamietz IA, Kundt G, Fakhrian K, Schaefer U, Muecke R; German Cooperative Group on Radiotherapy for Nonmalignant Diseases (GCG-BD). Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 98(4): 958-963.
516. Micke O, Seegenschmiedt MH, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign D. Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis)-results of a national patterns of care study. Int J Rad Oncol Biol Phys 2004; 58(3): 828-43. doi:10.1016/S0360-3016(03)01620-1.
517. Micke O, Seegenschmiedt MH. Consensus Guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 496-513.
518. Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy in painful plantar heel spurs (plantar fasciitis) - Results of a national patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 828-843.
519. Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schäfer U, Bücken R, Kisters K, Seegenschmiedt MH, Fakhrian K, Mücke R. Radiotherapy for calcaneodynia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. Radiation Oncology 2018; 13: 71.
520. Micke, O, Ernst-Stecken A, Mücke R, et al. Calcaneodynia; plantar and dorsal heel spur/heel spur syndrome. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, et al. (eds.). Radiotherapy for non-malignant disorders. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 295-316.
521. Miller ML, Goldberg SH, Bullock JD. Radiation retinopathy after radiotherapy for thyroid-related ophthalmopathy. Am J Ophthalmol 1991; 112: 600-601.
522. Millesi H. Dupuytren Kontraktur. In: Nigst H, Buck-Gramcko D, Millesi H (Hrsg.): Handchirurgie, Bd. I. Stuttgart-New York: Thieme-Verlag 1981: 1500-1557.
523. Milone FP, Copeland MM. Calcific tendonitis of the shoulder joint. Presentation of 136 cases treated by irradiation. Am J Roentol 1961; 85: 901-913.
524. Minten MJ, Mahler EA, Leseman-Hoogenboom MM, Boks SS, Bijlsma JW, Kloppenburg M, Leer JW, Poortmans PM, van den Hoogen FH, den Broeder AA, van den EndeCH. Low-dose radiation therapy as treatment for hand and knee osteoarthritis: two double-blinded RCT'S. Osteoarthritis and Cartilage 2018; Volume 26, Supplement 1: 329-330.
525. Mira JG, Chahbazian CM, del Regato JA. The value of radiotherapy for Peyronie's disease: presentation of 56 new case studies and review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 161-166.
526. Mirabell R, Suit HD, Mankin HJ, et al. Fibromatoses: from surgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 535-540.
527. Mitrov G, Harbrov I. Unsere Erfahrungen mit der Strahlenbehandlung von nichttumorartigen Erkrankungen. Radiobiol Radiother 1967; 8: 419-422.
528. Mohr W. Die pigmentierte villonuläre Synovitis - eine Übersicht unter Berücksichtigung von166 Beobachtungen. Pathologe 1992; 13: 314-321.
529. Mohr Z, Hirche C, Gretschel S, Bembenek A. Risikofaktoren für Lymphfisteln nach ilioinguinaler Lymphadenektomie im Rahmen einer isolierten Extremitätenperfusion und deren potenzielle klinische Relevanz. Zentralblatt für Chirurgie 2011; 136(4): 386-390.
530. Möller G, Priemel M, Amling M, et al. The Gorham-Stout syndrome (Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings. J Bone Joint Surg Br 1999; 81B: 501-506.

531. Morrey BF. Functional evaluation of the elbow. In: Morrey B.F. (Ed.): Elbow and its Disorders. Philadelphia: Saunders-Verlag 1985: 73-91.
532. Morvay E. Zur Behandlung der Epicondylitis humeri. Wien Med Wochenschr 1953; 41: 766-768.
533. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial plus lateral and by coronal approach. Ophthalmology 1990; 97: 636-641.
534. Moyer KE, Banducci DR, Graham WP 3rd, et al. Dupuytren's disease: physiologic changes in nodule and cord fibroblasts through aging in vitro. Plast Recon Surg 2002; 110: 187-193.
535. Mücke R, Mücke O, Reichl B, Heyder R, Prott FJ, Seegenschmiedt MH, Glatzel M, Schneider O, Schäfer U, Kundt G. Demographic, clinical and treatment related predictors for event-free probability following low-dose radiotherapy for painful heel spurs - a retrospective multicenter study of 502 patients. Acta Oncol 2007; 46: 239-246.
536. Mücke R, Seegenschmiedt MH, Heyd R, et al. Strahlentherapie bei schmerzhafter Kniegelenksarthrose - Ergebnisse einer deutschen Patterns of Care Studie. Strahlenther Onkol 2010; 186: 7-17.
537. Mühmer M, Bostelmann R, Sarikaya-Seiwert S., et al. Clinical and radiological presentation of spinal. Epidural haemangiomas: clinical series in a tertiary care centre during a 10-year period. Eur Spine J 2014; 23: 404-410.
538. Mulhall JP, Hall M, Broderick GA et al. Radiation therapy in Peyronie's disease. J Sex Med 2012; 9: 1435-1441.
539. Munck AF, Rosenschold P, Nilsson P, Knoos T. Kilovoltage x-ray dosimetry - an experimental comparison between different dosimetry protocols. Phys Med Biol 2008; 53: 4431-4442.
540. Murrel GAC, Francis MJO. Oxygen free radicals and Dupuytren's disease. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (eds.): Dupuytren's disease. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1994: 227-234.
541. Mustakallio S, Laitinen H. Über die Insertionsschmerzen, ihre Diagnostik und Behandlung. Acta Radiol 1939; 20: 427-437.
542. Myers BW, Masi AT, Feigenbaum SL. Pigmented villonodular synovitis and tendosynovitis: a clinical and epidemiologic study of 166 cases and literature review. Medicine 1980; 59: 223-228.
543. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, et al. Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10 Gy versus 24 Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. Radiology 1996; 196: 857-862.
544. Nassar WA, Bassiony AA, Eighazaly HA. Treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with combined surgical and radiosynovectomy. HSSJ 2009; 5: 19-23.
545. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010) IPG368 Radiation therapy for early Dupuytren's disease: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/IPG368/Guidance/pdf/English>. 24 November 2010.
546. Neer CS. Anterior acromioplasty for chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. J Bone Joint Surg Am 1972; 54: 41-50.
547. Neu B, Gauss G, Haase W, Dentz J, Husfeldt KJ, Strahlentherapie von Lymphfisteln und Lymphozelen, Strahlenther Onkol 2000; 176(1): 9-15.
548. Neu B, Sautter V, Momm F, et al. Radiotherapy for prevention and therapy of gynecomastia due to antiandrogen treatment in prostate cancer patients. A patterns-of-care study. Strahlenther Onkol 2011; 187: 771-777.
549. Newhauser et al.: Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. Nat. Rev. Cancer 2011, 11, 438-448.
550. Newland L, Kong K, Gallagher R, et al. Disappearing bones: a case of Gorham-Stout disease. Pathology 2008; 40: 420-422.

551. Nguyen JP, Djindjian M, Pavlovitch JM, et al. Hémangiomes vertébraux avec signes neurologiques. Les résultats thérapeutiques. *Enquête de la S.N.F. Neurochirurgie* 1989; 35: 298-305.
552. Nieder C, Pawinski A, Andratschke NH, Molls M. Can prophylactic breast irradiation contribute to cardiac toxicity in patients with prostate cancer receiving androgen suppressing drugs? *Radiat Oncol* 2008; 3: 2.
553. Niewald M, Holtmann H, Prokein B, Hautmann MG, Rosler HP, Graeber S, et al. Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up. *Radiat Oncol* 2015; 10: 174. doi:10.1186/s13014-015-0471-z.
554. Niewald M, Müller LN, Hautmann MG et al. (2021) ArthroRad trial: multicentric prospective and randomized single-blinded trial on the effect of low-dose radiotherapy for painful osteoarthritis depending on the dose-results after 3 months' follow-up *Strahlenther Onkol* Nov 1. doi: 10.1007/s00066-021-01866-2
555. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, et al. Randomized multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose - mature results after 12 months follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 455-462.
556. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, Graber S, German Cooperative Group on the Radiotherapy for Benign Diseases of the DGSfRO. Randomized multicenter trial on the effect of radiotherapy for plantar Fasciitis (painful heel spur) using very low doses-a study protocol. *Radiat Oncol* 2008; 3: 27. doi:10.1186/1748-717X-3-27.
557. Niewald M, von Wenzlawowicz K, Fleckenstein J, et al. Results of Radiotherapy for Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 228-262.
558. Niewald, M. Güssbacher C, Fleckenstein J, et al. Strahlentherapie der Induratio penis plastica - Ergebnisse einer bundesweiten Patterns of Care Studie. *J Urol Urogynäkol* 2007; 14: 9-13.
559. Nikolaou VS, Chytas D, Korres D, Efsthopoulos N. Vanishing bone disease (Gorham-Stout syndrome): A review of a rare entity. *World J Orthop* 2014; 5: 694-698.
560. Nugent RA, Belkin RI, Neigel RM, et al. Graves' orbitopathy: Correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675-682.
561. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR (Jr.), Turrisi AT, 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000; 88: 1517-1523.
562. Nygaard B, Specht L. Transitory blindness after retrobulbar irradiation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1998; 351: 725-726.
563. O'Sullivan B, Cummings B, Catton C, et al. Outcome following radiation treatment for high-risk pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 777-786.
564. Obaid H, Connell D. Cell therapy in tendon disorders: what is the current evidence? *Am J Sports Med* 2010; 38: 2123-2132.
565. O'Brien-Ladner A, Nelson ME, Kimler BF, et al. Release of interleukin 1 by human alveolar macrophages after in vitro irradiation. *Radiat Res* 1993; 136: 37-41.
566. O'Connell JX, Fanburg JC, Rosenberg AE. Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: immunophenotype suggests a synovial cell origin. *Hum Pathol* 1995; 26: 771-775.
567. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, et al. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2017; 49(10): 739-747.
568. Ogawa R, Hikata T, Mikami S, et al. Total en bloc spondylectomy for locally aggressive vertebral hemangioma causing neurological deficits. *Case Rep Orthop* 2015; 2015: 724364. doi: 10.1155/2015/724364. Epub 2015 Mar 30.
569. Ogilvie-Harris DJ, McLean J, Zarnett ME. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial, arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74A: 119-123.

570. Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 1134-1135.
571. Olausson M, Holmedal O, Lindbaek M, Brage S. Physiotherapy alone or in combination with corticosteroid injection for acute lateral epicondylitis in general practice: a protocol for a randomised, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 152.
572. Olivetto IA, Ludgate CM, Allen LH, Rootman J. Supervoltage radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: CCABC technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2085-2090.
573. Olschewski T, Klein H. Funktionelle Radiotherapie bei der Bursitis trochanterica. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (Sondernr. 1): 40.
574. Oppenkowski R, Seegenschmiedt MH. Pigmented villonodular synovitis. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott K-R, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results.* Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 383-395.
575. Order SE, Donaldson SS. *Radiation Therapy of Benign Diseases - A Clinical Guide.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag: 1990.
576. Order SE, Donaldson SS. *Radiation Therapy of Benign Diseases. A Clinical Guide.* 2nd edition. Berlin Heidelberg New York: Springer: 1998.
577. Ott OJ, Hertel S, Gaipf US et al. Benign painful elbow syndrome. First results of a single center prospective randomized radiotherapy dose optimization trial. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 873-877.
578. Ott OJ, Hertel S, Gaipf US et al. The Erlangen Dose Optimization Trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. Long-term results. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 394-398.
579. Ott OJ, Jeremias C, Gaipf US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for calcaneodynia. Results of a single center prospective randomized dose optimization trial. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(4): 329-334. doi:10.1007/s00066-012-0256-3.
580. Ott OJ, Jeremias C, Gaipf US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for benign calcaneodynia: long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(7): 671-675. doi:10.1007/s00066-014-0618-0.
581. Otte P. Ätiologische und pathogenetische Vorstellungen bei der Arthrose. *Zeitung: Rheumatologe* 42; 1983.
582. Otto E, Ochs K, Hansen C, Wall J, Kahaly G. Orbital tissue-derived T-lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3045-3050.
583. Ozbayrak M, Yilmaz MH, Kantarci F, et al. A case of an idiopathic massive osteolysis with skip lesions. *Korean J Radiol.* 2013; 14: 946-950.
584. Ozen H, Akyol F, Toktas G, et al. Is prophylactic breast radiotherapy necessary in all patients with prostate cancer and gynecomastia and/or breast pain? *J Urol* 2010; 184: 519-524.
585. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 888-895.
586. Pakos EE, Pitouli EJ, Tsekeris PG, Papathanasopoulou V, Stafilas K, Xenakis TH. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients with total hip arthroplasty: the experience of a combined therapeutic protocol. *Int Orthop* 2006; 30: 79-83.
587. Palmer D, Greenberg P, Cornell P, Parker RG. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1815-1820.
588. Pambor C, Gademann G. Induratio penis plastica. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 787-790.
589. Pannewitz G von. *Degenerative Erkrankungen.* Handbuch der medizinischen Radiologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1965: 96-98.

590. Pannewitz G von. Die Röntgentherapie der Arthrosis deformans. In: Holfelder H, Holthausen H, Jüngling O, Martius H, Schinz HR (eds.): Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung. Band IV. Leipzig: Thieme-Verlag 1933: 62-126.
591. Pannewitz G von. Strahlentherapie der Arthrosis deformans, Technik und Ergebnisse. Der Radiologe 1970; 10: 51-54.
592. Pannewitz G von. Zur Röntgentherapie entzündlicher Krankheiten. Med Welt 1960: 181-189.
593. Panula HE, Hyttinen MM, Arokoski JP, Langsjo TK, Peltatari A, Kiviranta I, Helminen HJ. Articular cartilage superficial zone collagen birefringence reduced and cartilage thickness increased before surface fibrillation in experimental osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1998; 57: 237-245.
594. Pape R, Gölles D. Direkte und indirekte Röntgentherapie bei Gelenkserkrankungen. Radiol Aust 1954; 6: 245-254.
595. Parker RG, Withers HR. Radiation retinopathy. JAMA 1988; 259: 43-47.
596. Parnitzke B, Decker O, Neumann U. Morbus Ledderhose. Die plantare Fibromatose- klinische Aspekte. Zentralbl Chir 1991; 116: 531-534.
597. Paschke R, Vassart G, Ludgate M. Current evidence for and against the TSH receptor being the common antigen in Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy. Clin Endocrinol 1995; 42: 565-569.
598. Pastushyn AI, Slin'ko EI, Mirzoyeva GM. Vertebral hemangiomas: diagnosis, management, natural history and clinicopathological correlates in 86 patients. Surg Neurol 1998; 50: 535-547.
599. Patel DV. Gorham's disease or massive osteolysis. Clin Med Res 2005; 3: 65-74.
600. Pavlovitch JM, Nguyen JP, Djindijan M, et al. Radiothérapie des hémangiomes vertébraux avec complications neurologiques. Neurochirurgie 35; 1989: 296-298.
601. Payr E: Therapie der primären und sekundären Arthritis. Bruns' Beiträge zur Klinische Chirurgie 1926; 136: 260-272.
602. Peic S. Der Stellenwert der Strahlenbehandlung der Periarthropathia humeroscapularis. In: Reichelt A (Hrsg.): Periartikuläre Schultererkrankungen. Buchreihe für Orthopädie und orthopädische Grenzgebiete. Band 8. Uelzen: Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH 1984: 79-81.
603. Pendelton AN, Arden N, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCICIT). Ann Rheum Dis Dec 2000; 59: 936-944.
604. Pensler JM, Silverman BM, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. Plast Reconstr Surg 2000; 106: 1011-1013.
605. Pentland AP, Anderson TF. Plantar fibromatosis responds to intralesional steroids. J Am Acad Dermatol 1985; 12: 212-214.
606. Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 259-264.
607. Petrell J, Ortega J, Garcia-Rayó R, et al. Distal fascia lata lengthening: an alternative surgical technique for recalcitrant trochanteric bursitis. Int Orthop 2009; 33: 1223-1227.
608. Pfister K, Dietl B, Aufschläger C, Kasprzak CK. Für welche Patienten ist die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen effektiv? 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2005. <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2005/05dgch174.shtml>.
609. Pfluger T, Wendt T, Toroutoglou N, Pickardt CR, Wuttke R. Retrobulbärbestrahlung bei endokriner Ophthalmopathie: Vergleich zwischen 10 und 16 Gy Herddosis. Strahlenther Onkol 1990; 166: 673-677.

610. Pickren JW, Smith AG, Stevenson AG, et al. Fibromatosis of plantar fascia. *Cancer* 1951; 4: 846-856.
611. Pigeon P, Orgiazzi J, Berthezene F, et al. High voltage orbital radiotherapy and surgical orbital decompression in the management of Graves' ophthalmopathy. *Horm Res* 1987; 26: 172-176.
612. Pizon P. Les affections rhumatismales des genoux. In: *La roentgentherapie des affections rhumatismales*. Paris: Verlag Masson & Cie 1957: 131-136.
613. Plenk HP. Calcifying tendonitis of the shoulder. *Radiology* 1952; 59: 384-389.
614. Pohle EA, Morton JA. Roentgen therapy in arthritis, bursitis, and allied conditions. *Radiology* 1947; 49: 19-24.
615. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF. The desmoid tumor. Not a benign disease. *Arch Surg* 1989; 124: 191-196.
616. Potter HG, Hannafin JA, Morwessel RM, et al. Lateral epicondylitis: correlation of MR imaging, surgical, and histopathologic findings. *Radiology* 1995; 196: 43-46.
617. Poulsen HS, Hermansen C, Andersen JA, Andersen HU, Jensen J. Gynecomasty: estrogen and androgen receptors. A clinical-pathological investigation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1985; 93: 229-233.
618. Praino E, Lapadula G, Scioscia C, et al. Refractory knee giant cell tumor of the synovial membrane treated with intra-articular injection of Infliximab: a case series and review of the literature. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 908-912.
619. proCompliance Aufklärungsbogen: Strahlenbehandlung degenerativer Gelenkserkrankungen RT10a, 10/2019v3
620. Prokein B, Holtmann H, Hautmann MG, Rosler HP, Graeber S, Dzierma Y et al. Radiotherapy of painful heel spur with two fractionation regimens: Results of a randomized multicenter trial after 48 weeks' follow-up. *Strahlenther Onkol* 2017; 193(6): 483-490. doi:10.1007/s00066-017-1116-y.
621. Prummel MF, Mourits M, Blank L, et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-954.
622. Putz R, Muller-Gerbl M. Anatomy and pathology of tendons. *Orthopäde* 1995; 24: 180-186.
623. Rades D, Bajrovic A, Alberti W, et al. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 178-181.
624. Rafter D, Kenny R, Gilmore M, Walsh CH. Dupuytren's contracture - a survey of a hospital population. *Irish Med J* 1980; 73: 227-228.
625. Ranawat CS, Shine JJ. Duo-Condylar Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop* 1973; 94: 185-195.
626. Rau O, Reiher F, Tautenhahn J, et al. V.A.C. Therapie als Behandlungsalternative bei Komplikationen nach Durchführung einer Lymphadenektomie bei fortgeschrittenem Peniskarzinom. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 153-156.
627. Rauh G, Gross M. Disappearing bone disease (Gorham-stout disease): report of a case with a follow-up of 48 years. *Eur J Med Res* 1997; 30: 425-427.
628. Ravin JG, Sisson JC, Knapp WT. Orbital radiation for the ocular changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 285-288.
629. Reetz C, Neuss H, Raue W, et al. Prospektiv randomisierte Studie zur Reduktion postoperativer Lymphfisteln nach radikaler axillärer Lymphadenektomie durch die Applikation von Fibrinkleber bei 58 Patienten mit lymphogen metastasiertem Melanom. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin: 2006.
630. Regan W, Wold LE, Coonrad R, Morrey BF. Microscopic histopathology of chronic refractory lateral epicondylitis. *Am J Sports Med* 1992; 20: 746-749.

631. Reich H. Dosimetrie ionisierender Strahlung. Stuttgart: Teubner-Verlag: 1990.
632. Reichl B, Block A, Schäfer U, Bert C, Müller R, Jung H, Rödel F, The German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of non-malignant disorders. Part I: physical principles, radiobiological mechanisms, and radiogenic risk. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 701-709.
633. Reinhold H, Sauerbrey R. Radiotherapy of the shoulder-arm syndrome, epicondylitis of shoulder and elbow. *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86: 163-168.
634. Reiser M. Pareto Reihe Bewegungsapparat. Stuttgart: Thieme-Verlag 2007: 91-92.
635. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 1986; 151: 230-237.
636. Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz (BfS-RESFOR-173/20). urn:nbn:de:0221-2021010424620; 2020: Seite 109
637. Richards AM, Klaassen MF. Heterotopic ossification after severe burns: a report of three cases and review of the literature. *Burns* 1997; 23(1): 64-68.
638. Richarz A. Entwicklungshemmung der weiblichen Brustdrüse durch Röntgenbestrahlung. *Fortschr Röntgenstr* 1925; 33: 573-574.
639. Rigel DS et al.: Lifetime risk for development of skin cancer in the U.S. population: current estimate is now 1 in 5. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(6):1012–1013.
640. Rineer CA, Ruch DS. Elbow tendinopathy and tendon ruptures: epicondylitis, biceps and triceps ruptures. *J Hand Surg Am* 2009; 34: 566-576.
641. Rödel F, Fournier C, Wiedemann J, Merz F, Gaipl US, Frey B, Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Rödel C, Hehlhans S. Basics of Radiation Biology When Treating Hyperproliferative Benign Diseases. *Front Immunol* 2017 May 3; 8: 519.
642. Rödel F, Frey B, Capalbo G, et al. Discontinuous induction of X-linked inhibitor of apoptosis in EA.hy.926 endothelial cells is linked to NF-kappaB activation and mediates the anti-inflammatory properties of low-dose ionising-radiation. *Radiother Oncol* 2010; 97: 346-351.
643. Rödel F, Frey B, Gaipl U, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1741-1750.
644. Rödel F, Frey B, Manda K, et al. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. *Front Oncol* 2012; 2: 120.
645. Rödel F, Hantschel M, Hildebrandt G, et al. Dose-dependent biphasic induction and transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) in EA.hy.926 endothelial cells after low-dose X-irradiation. *Int J Radiat Biol* 2004; 80: 115-123.
646. Rödel F, Hofmann D, Auer J, et al. The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endothelial cell adhesion. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 41-47.
647. Rödel F, Kamprad F, Sauer R, et al.: Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 1-9.
648. Rödel F, Kley N, Beuscher HU, et al. Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 711-719.
649. Rödel F, Schaller U, Schultze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L, Herrmann M et al. The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(4): 194-200. doi:10.1007/s00066-004-1237-y.
650. Rodrigues CI, Njo KH, Karim AB. Results of radiotherapy and vitamin E in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 571-576.

651. Rong X, Zhu Q, Jia W, et al. Ultrasonographic assessment of male breast diseases. *Breast J* 2018 Jul; 24(4): 599-605. doi: 10.1111/tbj.12982. Epub 2018 Jan 8.
652. Roquelaure Y, Ha C, Rouillon C, et al. Risk factors for upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1425-1434.
653. Rosendahl S, Christoffersen JK, Norgaard M. Para-articular ossifications following hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 400-404.
654. Rost A, Rühl U, Brosig W. Bestrahlung zur Gynäkomastie-Prophylaxe vor der Östrogen-Therapie beim Prostatakarzinom. *Urologe* 1977; A16: 83-87.
655. Rowe CR, Sakellariadis HT, Freeman PA, Sorbie C. Fractures of the os calcis. A long-term follow-up study of 146 patients. *J Am Med Ass* 1963; 184: 920-923.
656. Rubin P, Soni A, Williams JP. The molecular and cellular biologic basis for radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 203-214.
657. Runge F. Zur Genese und Behandlung des Schreibkrampfes. *Berl Klin Wschr* 1873; 10: 245-247.
658. Rupp N, Grünberg G. Mamma-Bestrahlung vor Hormongabe bei Patienten mit Prostatakarzinom. *Strahlenther* 1974; 148: 35-38.
659. Ruppert R, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie von Arthrosen. *Orthopäde* 2004; 33: 56-62.
660. Rutjes AWS, Nuesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003132. DOI: 10.1002/14651858.CD003132.pub2.
661. Saccomanni B. Corticosteroid injection for tennis elbow or lateral epicondylitis: a review of the literature. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2010; 3: 38-40.
662. Sakata R, Kleinerman RA et al.: Cancer mortality following radiotherapy for benign gynecologic disorders. *Radiat Res.* 2012 Oct;178(4):266-7
663. Saltzstein D, Sieber P, Morris T, Gallo J. Prevention and management of bicalutamideinduced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 75-83.
664. Salvioli S, Guidi M, Marcotulli G. The effectiveness of conservative, non-pharmacological treatment, of plantar heel pain: A systematic review with meta-analysis. *Foot* 2017; 33: 57-67. doi:10.1016/j.foot.2017.05.004.
665. Sammarco GJ, Mangone PG. Classification and treatment of plantar fibromatosis. *Foot Ankle Int* 2000; 21: 563-569.
666. Sandler HM, Rubenstein JH, Fowble BL, et al. Results of radiotherapy for thyroid ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 823-827.
667. Sarkar K, Uthoff HK. Ultrastructure of the common extensor tendon in tennis elbow. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 386: 317-330.
668. Sauer, R: *Strahlentherapie und Onkologie*. Hrsg.: Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, 5. Auflage 2009
669. Sautter-Bihl M, Liebermeister E, Scheurig H, et al. Analgetische Bestrahlung degenerativer, entzündlicher Skeletterkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1993; 118: 493-498.
670. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38(1): 33-36.
671. Savnik A, Jensen B, Norregaard J, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of treatment response of lateral epicondylitis of the elbow. *Eur Radiol* 2004; 14: 964-969.

672. Schaer H. Die Pariarthritus humeroscapularis. *Ergebn Chir Orthop* 1936; 29: 211-215.
673. Schäfer U, Micke O, Glashörster M, Rube C, Prott F, Willich N. Strahlentherapeutische Behandlung des schmerzhaften Fersenbeinsporn. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 202-206.
674. Schäfer U, Micke O, Willich N. Schmerzbestrahlung bei degenerativ bedingten Skeletterkrankungen. *Röntgenprax* 1996; 49: 251-254.
675. Schanz S, Schreiber G, Zitzmann M, et al. S1 guidelines: Gynecomastia in adults. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 465-472.
676. Schara K, Herman S. Heterotopic bone formation in total hip arthroplasty: predisposing factors, classification and the significance for clinical outcome. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2001; 68(2): 105-108.
677. Schaeue D, Marples B, Trotter KR. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 567-576.
678. Schink W. Die Dupuytren'sche Kontraktur. *Med Klin* 1978; 73: 1371-1379.
679. Schleicher I, Szalay G, Kordelle J. Treatment of epicondylitis - a current review. *Sportverletz Sportschaden* 2010; 24: 218-224.
680. Schleicher UM. The radiation sensitivity of desmoid tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 916.
681. Schneider H, Corradini V. Aufbruchveränderungen in sehr beanspruchten Sehnen der oberen Extremität und ihre klinische Bedeutung. *Z Orth ihre Grenzgebiete* 1954; 84: 278-296.
682. Schneider H. Zur Struktur der Sehnenansatzonen. *Z Anatomie Entwicklungsgeschichte* 1956; 119: 431-456.
683. Schreiber B, Rossbach T, Schmitt G. Percutaneous radiation therapy of peyronie's disease with 137cesium (author's transl). *Urologe* 1978; 17: 228-231.
684. Schuchardt C, Herpertz U. Lymphologische Terminologie. *LymphForsch* 2000; 4: 31-33.
685. Schuller BK, Neugebauer EA. Evidence for laser acupuncture in cases of orthopedic diseases: a systematic review. *Schmerz* 2008; 22: 9-15.
686. Schultze J. Ergebnisse der Strahlentherapie degenerativer Skeletterkrankungen. *Strahlenther Onkol* 2000 (Sondernummer1); 176: 192.
687. Schulz-Ertner D, Zierhut D, Mende U, Harms W, Branitzki P, Wannenmacher M. The role of radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 78-83.
688. Schunck J, Jerosch J. Endoskopische Resektion der Bursa trochanterica. *Arthroskopie* 2004; 17: 96-99.
689. Schürmeyer TH, Fuchsel K, Nittritz N. Seltene Ursache einer Gynäkomastie eines 70jährigen Mannes. *Fortschr Med* 1997; 115: 40-43.
690. Schuster J, Saraiya S, Tennyson N, Nedelka M, Mukhopadhyay N, Weiss E. Patient-reported outcomes after electron radiation treatment for early-stage palmar and plantar fibromatosis. *Pract Radiat Oncol* 2015 Nov-Dec; 5(6): e651-658.
691. Seegenschmiedt MH, Attassi M. Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation, und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 847-853.
692. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski H, Haase W, Gademann G, Hassenstein E. Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 195-202.
693. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski HB, et al. Strahlentherapie von gutartigen Erkrankungen: eine Bestandsaufnahme für Deutschland. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 541-547.

694. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Gusek-Schneider G, et al. Radiotherapie bei progredienter endokriner Orbitopathie: Langzeitresultate und Klassifikationen im Vergleich. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 449-456.
695. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Katalinic A, Stecken A, Sauer R. Heel Spur: Radiation Therapy for Refractory Pain - Results with Three Treatment Concepts. *Radiology* 1996; 200: 271-276.
696. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P et al. Epicondylopathia humeri. The indication for, technic and clinical results of radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 208-218.
697. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, et al. Prevention of heterotopic ossification about the hip: Final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 161-171.
698. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 349-371.
699. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 409-427.
700. Seegenschmiedt MH, Keilholz L. Epicondylopathia humeri (EPH) and peritendinitis humeroscapularis (PHS): evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. *Radiother Oncol* 1998; 47: 17-28.
701. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Haase W, Molls M. Radiotherapy of non-malignant diseases: principles and recommendations. *Röntgenpraxis* 2000; 52: 371-377.
702. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders: Contemporary Concepts and Clinical Results*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag: 2008.
703. Seegenschmiedt MH, Makowski HB, Micke O, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint - a multicenter study. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 39: 161-171.
704. Seegenschmiedt MH, Micke O (Hrsg.) 26. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie-Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2002: 244.
705. Seegenschmiedt MH, Micke O, Willich N. Radiation therapie for non-malignant diseases in Germany - Current concepts and future perspectives. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 718-730.
706. Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimierung der Radiotherapie beim Morbus Dupuytren: erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 74-81.
707. Seegenschmiedt MH. Morbus Dupuytren/Morbus Ledderhose. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2007: 161-191.
708. Seegenschmiedt MH. New future for radiation therapy of non-malignant diseases? *Radiother Oncol* 2005; 74: 1-2.
709. Seegenschmiedt, MH, Becker W, Gusek G, et al. Megavoltage radiotherapy for severe and refractory progressive Graves' ophthalmopathy: comparison of scoring systems and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (Suppl.): 286.
710. Seegenschmiedt, MH, Micke O, Niewald M, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders Part III: Hyperproliferative disorders. *Strahlenther Onkol* 2015; 191, 541-548.
711. Segal NA, Felson DT, Torner JC, et al. Greater trochanteric pain syndrome: epidemiology and associated factors. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 988-992.

712. Serels S, Melman A. Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol* 1998; 159: 1309.
713. Shah KJ, Dasher BG, Brooks B. Computed tomography of Graves' ophthalmopathy, diagnosis, management, and post-therapeutic evaluation. *Clin Imaging* 1989; 13: 58-61.
714. Shbeeb MI, Matteson EL. Trochanteric bursitis (greater trochanter pain syndrome). *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 565-569.
715. Sherouse GW, Bourland JD, Reynolds K, et al. Virtual simulation in the clinical setting: some practical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1059-1065.
716. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 701-706.
717. Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1261-1263.
718. Shiri R, Varonen H, Heliövaara M, Viikari-Juntura E. Hand dominance in upper extremity musculoskeletal disorders. *J Rheumatol* 2007; 34: 1076-1082.
719. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 1065-1074.
720. Shiri R, Viikari-Juntura E. Lateral and medial epicondylitis: role of occupational factors. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 43-57.
721. Shoss M, Otto TG. Roentgen therapy of subdeltoid tendonitis and bursitis. Analysis of 159 cases treated with intermediate radiation therapy. *Missouri Med* 1955; 52: 855-863.
722. Shuryak I, et al. Cancer Risks After Radiation Exposure in Middle Age. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1628–1636.
723. Silva F, Adams T, Feinstein J, et al. Trochanteric bursitis: refuting the myth of inflammation. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 82-86.
724. Silva S. Gorham-Stout disease affecting both hands: stabilisation during bisphosphonate treatment. *Hand (N Y)* 2011; 6: 85-89.
725. Slawski DP, Howard RF. Surgical management of refractory trochanteric bursitis. *Am J Sports Med.* 1997; 25: 86-89.
726. Slon V, Stein D, Cohen H, et al. Vertebral hemangiomas: their demographical characteristics, location along the spine and position within the vertebral body. *Eur Spine J* 2015; 24: 2189-2195.
727. Smitt MC, Donaldson SS. Radiation therapy for benign disease of the orbit. *Sem Radiat Oncol* 1999; 9: 179-189.
728. Snijders-Keilholz A, De Keizer RJW, Goslings BM, et al. Probable risk of tumor induction after retroorbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Radiother Oncol* 1996; 38: 69-71.
729. Sokoloff N. Röntgenstrahlen gegen Gelenkrheumatismus. *Fortschr Röntgenstr* 1898; 1: 209-213.
730. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 379-383.
731. Sorensen A, Keller J, Nielsen OS, Jensen OM. Treatment of aggressive fibromatosis: a retrospective study of 72 patients followed for 1-27 years. *Acta Orthop Scand* 2002; 73: 213-219.
732. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 637-645.
733. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, et al. Gorham's disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation. A case report and review of the literature. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 659-663.

734. Sportiello DJ, Hoogerland DL. A recurrent pelvic desmoid tumor successfully treated with tamoxifen. *Cancer* 1991; 67: 1443-1446.
735. Srinivasan V, Miree J, Lloyd FA. Bilateral mastectomy and irradiation in the prevention of estrogen induced gynecomastia. *J Urol* 1972; 107: 624-625.
736. Staar S, Müller RP, Hammer M, et al. Results and prognostic factors in retrobulbar radiotherapy combined with systemic corticosteroids for endocrine orbitopathy (Graves' Disease). In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds.): *Radiotherapy of ocular disease*. *Front Radiat Ther Oncol*. Basel: Karger 1997; 30: 206-217.
737. Stannard JP, Wilson TC, Sheils TM, McGwin G Jr, Volgas DA, Alonso JE. Heterotopic ossification associated with knee dislocation. *Arthroscopy* 2002; 18(8): 835-839.
738. Staunig K. Über Röntgentherapie der Arthritis deformans. *Strahlenther* 1925; 20: 113-120.
739. Steen OT, McCullough JAL. Supraspinatus tendonitis and bursitis. Analysis of 159 cases treated by roentgen therapy. *Am J Rontol* 1951; 65: 245-254.
740. Stein CM, Pincus T. Placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis: ethical issues. *Lancet* 1999; 353: 400-403.
741. Steinmetz S, Rougemont A-L, Peter R. Pigmented villonodular synovitis of the hip. *EFORT Open Rev*. 2016;1: 260-266.
742. Strahlenschutzverordnung - StrlSchV, Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen, Vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714), amtlich berichtigt am 22. April 2002 (BGBl. I S. 1459).
743. Strzelczyk A, Vogt H, Hamer HM, Krämer G. Continuous phenobarbital treatment leads to recurrent plantar fibromatosis. *Epilepsia* 2008; 49: 1965-1968.
744. Sugiyama H. et al. Skin Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors from 1958 to 1996. *RADIATION RESEARCH* 181, 531–539 (2014).
745. Suit H, Spiro I. Radiation in the multidisciplinary management of desmoid tumors. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 107-119.
746. Suit H, Spiro I. Radiation treatment of benign mesenchymal disease. *Sem Rad Oncol* 1999; 9: 171-178.
747. Suit HD. Radiation dose and response of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 225-227.
748. Sun J, Gao F, Wang Y, Sun W, Jiang B, Li Z. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(15): e6621. doi:10.1097/MD.0000000000006621.
749. Tan RBW, Sangkum F, Mitchell GC, et al. Update on medical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep* 2014; 15:415
750. Telegrafo M, Introna T, Coi L, et al. Breast US as primary imaging modality for diagnosing gynecomastia. *G Chir* 2016; 37: 118-122.
751. Teng CS, Crombie AL, Hall R, Ross WM. An evaluation of supervoltage orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13: 545-551.
752. Therapax DXT 300. Microprocessor-Controlled Orthovoltage Therapy Treatment System. Pantak Inc. Branford UK: Technical Specification 1996.
753. Thomann K-DH, et al. Orthopädisch-unfallchirurgische Begutachtung. In: *Praxis der klinischen Begutachtung*. Amsterdam: Elsevier-Verlag: 2008: 612.
754. Thomas S, Datta-Gupta S, Kapur BM. Treatment of recurrent desmoid tumour with tamoxifen. *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 919-921.

755. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000; 66: 38-40.
756. Tomasek J, Rayan GM. Correlation of alpha-smooth muscle actin expression and contraction in Dupuytren' disease fibroblasts. *J Hand Surg Am* 1995; 20: 450-455.
757. Tortolani PJ, Carbone JJ, Quatararo LG. Greater trochanteric pain syndrome in patients referred to orthopedic spine specialists. *Spine J* 2002; 2: 251-254.
758. Toschke G. Zur Röntgenbehandlung von Gelenkerkrankungen. *Strahlenther* 1941; 70: 443-456.
759. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
760. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
761. Trinh KV, Phillips SD, Ho E, Damsma K. Acupuncture for the alleviation of lateral epicondyle pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1085-1090.
762. Trott KR, Kamprad F. Estimation of Cancer Risk from Radiotherapie of Benign Diseases. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 431-436.
763. Trott KR, Parker R, Seed MP. Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die experimentelle Arthritis der Ratte. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 534-538.
764. Trott KR. Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 1-12.
765. Tsikopoulos K, Vasiliadis HS, Mavridis D. Injection therapies for plantar fasciopathy ('plantar fasciitis'): a systematic review and network meta-analysis of 22 randomised controlled trials. *British journal of sports medicine*. 2016; 50(22): 1367-1375. doi: 10.1136/bjsports-2015-095437.
766. Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Evaluation chiffre des deformations dans la maladie de Dupuytren. In Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R (eds.): *Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse*. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
767. Tucci M, Leone G, Buttigliero C, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidences. *Minerva Urol Nefrol* 2018 Apr;70(2): 144-151. doi: 10.23736/S0393-2249.17.03066-1. Epub 2017 Dec 14.
768. Turesson et al.: The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1984); 10, 593-598.
769. Turra S, Gigante C, Scapinelli R. A 20-year follow-up study of a case of surgically treated massive osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 250: 297-302.
770. Tyrrel CJ, Payne H, Tammela TL, et al. Prophylactic breast irradiation with single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:476-483.
771. Tzortzis V, Samarinas M, Zachos I, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones* 2017; 16: 115-123.
772. Uhlenbrock D, Fischer HJ, Rohwerder R. Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie - Auswertung von 56 Fällen. *Strahlenther* 1984; 160: 485-491.
773. Uysal B, Beyzadeoglu M, Sager O, Demiral S, Gamsiz H, Dincoglan F et al. Role of radiotherapy in the management of heel spur. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology: Orthopedie Traumatologie* 2015; 25(2): 387-389. doi: 10.1007/s00590-014-1482-4.

774. Valledor AF, Comalada M, Santamaria-Babi LF, Lloberas J Celada A. Macrophage proinflammatory activation and deactivation: a question of balance. *Adv Immunol* 2010; 108: 1-20.
775. Valtonen EJ, Lilius HG, Malmio K. The value of roentgen irradiation in the treatment of painful degenerative and inflammatory musculoskeletal conditions. A double-blind study. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 247-249.
776. van der Veer WM, Hamburg SM, de Gast A, Niessen FB. Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: single-center long-term results. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 486-491.
777. van Dijk HJL. Orbital Graves' disease: a modification of the "no specs" classification. *Ophthalmology* 1981; 88: 479-483.
778. Van Leeuwen, FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's Disease: 20-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12: 312-325.
779. van Ouwerkerk BM, Wijngaarde R, Hennemann G. Radiotherapy of severe ophthalmic Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 241-247.
780. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K et al. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 587-592.
781. Van Wye WR. Patient screening by a physical therapist for nonmusculoskeletal hip pain. *Phys Ther* 2009; 89: 248-256.
782. Vandevenne JE, De Schepper AM, De Beuckeleer L, et al. New concepts in understanding evolution of desmoid tumors: MR imaging of 30 lesions. *Eur Radiol* 1997; 7: 1013-1019.
783. Vastel L, Lambert P, De Pinieux G, et al. Surgical treatment of pigmented villonodular synovitis of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87A: 1019-1024.
784. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JRosa, Lambeck J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006864. DOI: 10.1002/14651858.CD006864.
785. Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e519-524.
786. Viljanto JA. Dupuytren's contracture: A review. *Semin Arthr Rheum* 1973; 3-A: 155-176.
787. Viljoen IM, Goedhals L, Doman MJ. Peyronie's disease - a perspective on the disease and the long-term results of radiotherapy. *South Afr Med J* 1993; 83: 19-20.
788. Vogt HJ, Hochschau L. Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. *Münch Med Wschr* 1980; 122: 125-130.
789. Voll R.E., M. Herrmann, E.A. Roth, C. Stach, J.R. Kalden, I. Girkontaite, Immunosuppressive effects of apoptotic cells, *Nature*, 390 (1997) 350-351.
790. Volpe R. Graves' hyperthyroidism and endocrine ophthalmopathy. One or two closely related diseases. In: Kahaly G (ed.): *Endocrine ophthalmopathy, molecular, immunological and clinical aspects*. Basel: Karger 1993: 101-111.
791. Wachsmann F, Drexler G: *Graphs and Tables for Use in Radiology*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag : 1976.
792. Waddell WR, Gerner RE. Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors. *J Surg Oncol* 1980; 15: 85-90.
793. Walsh G, Archibald CG. MRI in greater trochanter pain syndrome. *Australas Radiol* 2003; 47: 85-87.
794. Walther E, Hunig R, Zalad S. Treatment of aggressive fibromatosis (desmoid). Reducing the rate of recurrence by postoperative irradiation. *Orthopäde* 1988; 17: 193-200.

795. Walton MJ, Mackie K, Fallon M, et al. The reliability and validity of magnetic resonance imaging in the assessment of chronic lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am* 2011; 36: 475-479.
796. Wannemacher: Erkrankungen an Gelenken, Sehnen und Bandapparat Kapitel 36.8. Strahlentherapie Ausgabe 2 Hrsg: Wannemacher, Wenz, Debus. Springer Verlag 2013.
797. Wapner KL, Ververelli PA, Moore JH, et al. Plantar fibromatosis: a review of primary and recurrent surgery. *Foot Ankle Int* 1995; 16: 548-551.
798. Ward WG Sr, Boles CA, Ball JD, Cline MT. Diffuse pigmented villonodular synovitis: preliminary results with intralesional resection and p32 synoviorthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 454: 186-191.
799. Wasserburger K. Therapie der Dupuytrenschen Kontraktur. *Strahlenther* 1956; 100: 546-560.
800. Waterfall NB, Glaser MG. A study of the effects of radiation on prevention of gynecomastia due to estrogen therapy. *Clin Oncol* 1979; 5: 257-260.
801. Weiss AJ, Lackman RD. Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer* 1989; 64: 1192-1194.
802. Weiss L et al.: Cancer mortality following x-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int. J. Cancer* 1994, 59: 327-338
803. Weisser GW, Schmidt B, Hubener KH, et al. Radiation treatment of plastic induration of the penis. *Strahlenther Onkol* 1987; 163: 23-28.
804. Weissleder H. Das pathologische Lymphangigramm des Ductus Thoracicus. *Fortschr Röntgenstr* 1964; 100: 573-582.
805. Weissleder H. Röntgenkinematographische Untersuchung des menschlichen Ductus Thoracicus. *Fortschr Röntgenstr* 1964; 100: 435-440.
806. Weissmann T, Rückert M, Zhou JG, Seeling M, Lettmaier S, Donaubauer AJ, Nimmerjahn F, Ott OJ, Hecht M, Putz F, Fietkau R, Frey B, Gaipf US, Deloch L. Low-Dose Radiotherapy Leads to a Systemic Anti-Inflammatory Shift in the Pre-Clinical K/BxN Serum Transfer Model and Reduces Osteoarthritic Pain in Patients. *Front Immunol* 2022; 12: 777792.
807. Werder K von. Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie. *Dtsch med Wschr* 1988; 113: 776-778.
808. Werder K von. Therapie der Gynäkomastie. *Dtsch med Wschr* 1988; 113: 779-780.
809. Werner SC. Classification of the eye change of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 982-984.
810. Werner SC. Modification of the classification of the eye change of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 203-204.
811. Widmark A, Fossa SD, Lundmo P, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003 ; 61: 145-151.
812. Wieland C, Kuttig H. Hochvolttherapie bei Arthrosen und Entzündungen. *Strahlenther* 1965; 127: 44-48.
813. Wieland C. Indikationsstellung und Ergebnisse der Strahlentherapie bei Arthrosen. *Z Rheumaforsch* 1966; 25: 324-329.
814. Wiersinga WM. Therapeutic outcome of prednisone medication and of orbital irradiation in patients with Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmologica* 1988; 197(2): 75-84.
815. Wigley KD, Thomas JL, Bernadino ME, Rosenbaum JL. Sonography of gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 927-930.
816. Wilcken N, Tattersall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 1991; 68: 1384-1388.

817. Wildmeister W, Horster FA. Zur Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Dtsch Med Wschr 1972; 97: 1708-1711.
818. Williams BS, Cohen SP. Greater trochanter pain syndrome: a review anatomy, diagnosis and treatment. Anesth Anal 2009; 108: 1662-1670.
819. Wilson JD, Aimann J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. Adv Int Med 1980; 25: 1-32.
820. Wilson WB, Prochada M. Radiotherapy for Thyroid Orbitopathy. Arch Ophthalmol 1995; 113: 1420-1425.
821. Wimpissinger F, Esterbauer B. Leitlinie Gynäkomastie. J Urol Urogyn 2008; 15 (Sonderheft 6): 12-14.
822. Winkler C, Dornfeld S, Baumann M, et al. Effizienz der Strahlentherapie bei Wirbelhäangiomen. Strahlenther Onkol 172; 1996: 681-684.
823. Wolf H, Madson PO, Vermund H. Prevention estrogen-induced gynecomastia by external irradiation. J Urol 1969; 102: 607-609.
824. Wolf JM, Mountcastle S, Burks R, et al. Epidemiology of lateral and medial epicondylitis in a military population. Mil Med 175: 336-339.
825. Wolf U, Wiezorek T. Radiophysical Principles. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): Radiotherapy for Non-Malignant Disorders: Contemporary Concepts and Clinical Results. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag: 2008.
826. Woodley SJ, Mercer SR, Nicholson HD. Morphology of the bursae associated with the greater trochanter of the femur. J Bone Joint Surg Am 2008; 90: 284-294.
827. Woodward HR. Massive osteolysis of the cervical spine. A case report of bone graft failure. Spine 1981; 6: 545-549.
828. Wu KK. Plantar fibromatosis of the foot. J Foot Ankle Surg 1994; 33: 98-101.
829. Wunderlich R, Ernst A, Rodel F, Fietkau R, Ott O, Lauber K, Frey B, Gaipf US. Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function. Clin Exp Immunol 2015; 179: 50-61.
830. Yang WY, Han YH, Cao XW, Pan JK, Zeng LF, Lin JT et al. Platelet-rich plasma as a treatment for plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2017; 96(44): e8475. doi: 10.1097/MD.00000000000008475.
831. Yang Y, Guan J, Ma W., et al. Primary Intraosseous Cavernous Hemangioma in the Skull. Medicine 2016; 95: 1-12.
832. Yang Z-Y, Zhang L-J, Chen Z-X, Hu HY. Hemangioma of the vertebral column. A report on twenty-three patients with special reference to functional recovery after radiation therapy. Acta Radiol Oncol 24; 1985: 129-132.
833. Yost J, Winter T, Fett HC. Dupuytren's contracture. A statistical study. Amer J Surg 1955; 90: 568-571.
834. Yousefi S, Stockmann U. Lymphfistel nach Vertebralschirurgie. Gefäßchirurgie 2000; 5: 118-120.
835. Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Krettek C. Heterotopic ossifications following implant surgery-epidemiology, therapeutical approaches and current concepts. Semin Immunopathol 2011; 33: 273-286.
836. Zelefsky MJ, Harrison LB, Shiu MH, Armstrong JG, Hajdu SI, Brennan MF. Combined surgical resection and iridium 192 implantation for locally advanced and recurrent desmoid tumors. Cancer 1991; 67: 380-384.
837. Zingg E, Heinzel F. Verhütung der Gynäkomastie beim hormonbehandelten Prostatacarcinom-Patienten durch Röntgenbestrahlung der Mamilla (Mamma virilis). Der Urologe 1968; 7: 96-97.
838. Zirbs M, Anzeneder T, Bruckbauer H, Hofmann H, Brockow K, Ring J, Eberlein B. Radiotherapy with soft X-rays in Dupuytren's disease - successful, well-tolerated and satisfying. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 May; 29(5): 904-911.

839. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG, et al. External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 177-181.
840. Zschache H. Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. *Radiobiol Radiother* 1972; 13: 181-186.