



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Hélène TASTE

Le 12 juin 2009

**RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE PAR CYBERKNIFE® DES
TUMEURS DIGESTIVES SOUS DIAPHRAGMATIQUE : PRIMITIVES,
METASTASES, OU RECIDIVES**

Examineurs de la thèse :

Président :

M. le Professeur Didier PEIFFERT

Juges :

M. le Professeur Denis REGENT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Frédéric MARCHAL

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Hélène TASTE

Le 12 juin 2009

**RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE PAR CYBERKNIFE® DES
TUMEURS DIGESTIVES SOUS DIAPHRAGMATIQUE : PRIMITIVES,
MÉTASTASES, OU RÉCIDIVES**

Examineurs de la thèse :

Président :

M. le Professeur Didier PEIFFERT

Juges :

M. le Professeur Denis REGENT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Frédéric MARCHAL

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

EMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAI – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Étienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie FSCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE -- Docteur Marie-José ROYER-MORROT -- Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle

Monsieur Franck DALIGAULT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGH

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET

Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD

Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A.)

Professeur Paul MICHELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A.)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A.)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A.)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A.)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A.)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A.)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A.)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A.)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

À notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur D.PEIFFERT

Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Nous sommes très sensible au grand honneur que vous nous faites d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous sommes très sensible aux encouragements que vous nous avez apporté tout au long de ce travail ainsi qu'à votre jugement critique et votre esprit de synthèse.

Nous vous témoignons notre grande gratitude pour nous avoir accueilli au sein de votre service, et pour l'enseignement que vous nous avez donné durant ces cinq années d'internat.

Nous avons apprécié vos compétences.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération sincère et notre profonde gratitude.

À notre maître et juge

Monsieur le Professeur D.REGENT

Professeur de Radiologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons été très sensible à votre enseignement dispensé avec enthousiasme et pédagogie.

Nous apprécions vos connaissances.

Vous nous faites l'honneur d'être dans ce jury. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profonde considération.

À notre Maître et juge

Monsieur le Professeur L.BRESLER

Professeur de Chirurgie Générale

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous apprécions vos compétences et vos conseils.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre profond respect.

À notre Maître et juge

Monsieur le Professeur F.MARCHAL

Professeur de Cancérologie ; radiothérapie : option cancérologie (type mixte : clinique)

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et sommes honoré par l'intérêt que vous y portez.

Nous apprécions vos compétences, votre enthousiasme et votre investissement.

Veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

À M. le Professeur Guillemin, vous avez su développer la robotique en chirurgie, et nous vous remercions d'avoir cru en l'utilisation de la robotique en radiothérapie.

Merci pour vos compétences en cancérologie, et vos qualités de chirurgien.

À M. le Professeur Conroy, vos connaissances en cancérologie digestive forcent l'admiration.

Nous vous remercions de votre implication dans les comités de concertation pluridisciplinaire, et dans la recherche clinique.

Au service de radiologie de M. le Professeur Régent, pour nous aider dans cette technique, en particulier au Docteur Béot qui implante avec une grande dextérité nos grains d'or.

À la mémoire de mes grands-pères, de ma Grand Mamie.

À **mes parents**, pour nous avoir enseigné ces valeurs qui vous sont chères, merci pour cette diversité qui a été notre quotidien et qui a enrichi notre enfance, et même encore. Merci de nous avoir toujours accompagnés dans tous nos projets, et de n'avoir jamais douté de nous.

À Papa, ta patience est sans limite et pourtant j'aurais essayé... et ton aide est toujours aussi précieuse.

À Maman, pour ton immense gentillesse, ta grande tendresse et tes conseils en tout genre.

À **mon frère Titou, et ma sœur Zaza**, à notre complicité de toujours, nos jeux qui n'ont toujours pas cessé malgré les années... nos liens sont forts malgré les distances, et je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

À **vos moitiés**, Coco merci pour ta « cool attitude »... et Benoît pour ton humour décalé, je ne suis plus toute seule...

À **petitou**, Alexandre, je serai là pour t'apprendre les choses « vraiment importantes » et faire tourner en bourrique tes parents...

À **Maminette**, grande dame mais de petite taille ! Pour ton amour, ta discrétion, ton soutien, tes gâteaux en tout genre, à notre complicité toute particulière, tu auras été pour moi un exemple.

À **ma Tati**, tu as toujours su être là pour tout le monde, parfois même mécène... Tu nous accompagnes avec Amour depuis le commencement, merci... Et tout particulièrement pour Mamie.

À **ma marraine**, MacGiver, à tes inventions en tout genre, une solution pour chaque problème, avec des paillettes en prime... Tu m'auras soufflé un peu de ton caractère.

À **mon tonton**, Jean de la lune, ton humour et tes farces nous surprennent encore...

À **ma cousine « préférée »**, Kiki, nos bêtises, nos fous rires et à cette complicité qui nous unit tous les quatre.

À ma Bonne Ma, et ses fameux cakes... Merci pour ton amour et ton soutien permanent.

À ma Tati de Genève, merci de ta présence à nos côtés.

À ma belle-famille, merci pour votre accueil.

À Thierry,

Pour ta patience mise à rude épreuve au quotidien, pour ton écoute et tes conseils toujours avisés, pour ta présence à chaque instant et ton soutien, pour ta confiance en nous, pour ton amour. À notre complicité et nos projets.

À tous ces beaux moments passés, présents et à ceux à venir...

À **mes Juju & Annette**, notre amitié traverse les années et les kilomètres... De la biche à Limoges à celle de Nancy un certain soir au Flo... À nos fous rires, nos délires, notre complicité.

Merci pour votre soutien sans faille tout au long de ces années.

À vos amours J.B. et Toto (qui n'a pas son pareil pour s'endormir sur le canap)

À Simon et Isabelle, un jour je vous raconterai...

À **Alice et Pauline**, à tous ces bons moments passés ensemble, un externat riche en émotions, et un internat au 4 coins du monde, merci de votre amitié.

Aux « JEM », pour ces expériences enrichissantes ... À Reb, amie fidèle.

À **mes professeurs de danse**, merci pour votre enseignement, rigueur et discipline avec le sourire, qui m'ont accompagnée tout au long de ces années et m'ont apporté rêve et évasion.

Aux « Bellan », les M..., de la lointaine Bretagne et ses Bigoudines vous êtes arrivés en Lorraine, *mom*... une famille recomposée, une sorte de vie en « *rose* » parsemée de quelques bonnes bouteilles (c'était pour les cours d'œnologie évidemment), de soirées crêpes sur le balcon bien sûr, et de franches parties de rigolade ... À vos heures perdues vous jouez les entremetteurs... Bien vu ! L'internat et ses déboires sont passés plus facilement à vos côtés, merci et pourvu que ça dure.

À **Audrey**, pour reprendre ta formule « à notre complicité gémellaire ». Depuis « qu'on a fait Verdun » on ne s'est pas lâchées et c'est tant mieux.

À ton Got, merci pour sa patience...

À **nos amis les chirurgiens** : Jérôme, Fab, Antoine, Greg, Damien, à votre discrétion et votre délicatesse en toutes circonstances : « avec une bonne préparation tout finit toujours par rentrer », merci les gars !

À vos moitiés, Cathy, Annelise, Servane, Stéphanie, Marine, merci les filles. Les soirées sont moins pénibles avec vous, et à notre prochain WE Thalasso !!

Aux Nancéiens, les Pujos pour votre bonne humeur et vos délires, à Mlle Cécile et son boulet d'or, à Pierre et Quitterie, Guillaume et Pascale, Fred et Laurence.

À Dom et Tom, « les voisins » expatriés, « G.O » des meilleures soirées...

À Gigi, pour ton ouverture d'esprit, ta grande sagesse et ta joie de vivre, ne change rien...

À Ginie, tu auras été ma chef pendant un an, et maintenant on va partager le même bureau !!!

Merci pour tout, et grâce à toi, je me sens souvent moins seule...

À ton homme Antoine, et à vos nombreuses aventures au quotidien, je ne vous emmènerai plus jamais à la gare TGV...

Aux différents services des hôpitaux de Lorraine qui m'ont accueillie pendant mon internat.

À mes chefs, M. Peiffert, Véronique, Claire, Hinda, Pierre, M. Marchal, Valérie, merci pour votre patience au quotidien, pour votre enseignement et vos compétences.

À mes chefs de clinique, Laetitia merci pour ta gentillesse et ton compagnonnage en douceur et bonne humeur ; Cédrik pour ton dynamisme, ton implication dans notre formation, ton humour et qui fera le café après ton départ ?

À mes co-internes Guillaume et ses étoiles, Sophie, Ronan, Anne-So, Anne-Agathe, Mohammed, pour votre humour au quotidien, votre entre-aide, nos caricatures de la « cav »... et nos pauses-café qui ne sont pas si nombreuses !

Sans oublier nos amis du 2ème : Céline, Fabien, Axelle...

Aux interCHU qui élargissent notre horizon, Laurie, David F « ou »ks, Benjamin, et à nos amis gynécologues Ouarda, Aline.

À nos physiciens, pour leur grande disponibilité, et ce toujours avec le sourire, leurs bons conseils et leurs cours du mercredi.

Aux manipulatrices, merci de nous aider au quotidien, merci de votre patience, et de votre humour qui permet de supporter un quotidien pas toujours très drôle.

À nos secrétaires, Sophie cybergirl, Véronique, Céline, Monique, Adeline et Stéphanie... pour les nombreux services rendus.

À nos infirmières du premier Droit « côté bleu », en particulier celles des premiers pas Aurélie, Stéphanie, Laure, et Odile.

À nos oncologues médicaux, Maria, Marie-Christine, Lionel, Mme Weber, Lionel, Yvan, M. Conroy, merci de nous avoir accueillis dans votre service, merci pour votre rigueur, vos connaissances et cette complémentarité si nécessaire au quotidien.

Aux médecins des soins palliatifs Sophie, Hubert et Nathalie à vos qualités humaines incontestables.

À l'équipe du IG, grâce à vous les 6 mois sont passés beaucoup plus vite, continuez comme ça.

À nos chirurgiens, merci pour vos compétences, et votre implication au quotidien.

Au service de radiologie, merci de continuer à nous accueillir, merci pour votre enseignement.

Aux différents relecteurs, un grand merci...

À tout le personnel du centre Alexis Vautrin, à nos patients, à leurs familles.

À toute ma famille,

À tous mes amis,

Je dédie cette thèse.

SERMENT

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

ABRÉVIATIONS

CB	Cancer Bronchique
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CCR	Cancer Colorectaux
CHC	Carcinome Hépato-Cellulaire
CL	Contrôle Local
CTV	Clinical Tumoral Volume
CCP	Comité de Concertation Pluridisciplinaire
Dmax	Dose maximale
GTV	Gross Tumoral Volume
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
LQ	Linéaire-Quadratique
OAR	Organes À Risque
PTV	Planning Tumoral Volume
RC	RadioChirurgie
RT	RadioThérapie
RTE	RadioThérapie Externe
RTS	Radiothérapie Stéréotaxique
RX	Rayons X

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE	6
I. DÉFINITIONS	6
A. RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CONVENTIONNELLE	6
B. STÉRÉOTAXIE.....	6
C. RADIOCHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE.....	6
II. RADIOBIOLOGIE ET FRACTIONNEMENT	8
A. RADIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE	8
1. Mécanisme d'action des radiations ionisantes	8
2. Effet différentiel	9
3. Modèle linéaire-quadratique (LQ).....	10
4. Organes à risque	12
5. Toxicités	12
a) <i>Effets précoces</i>	12
b) <i>Effets tardifs</i>	13
6. Paramètres d'une irradiation	13
a) <i>Fractionnement</i>	13
b) <i>Étalement</i>	14
c) <i>Dose totale</i>	14
d) <i>Volume d'irradiation</i>	14
e) <i>Résumé</i>	15
B. HYPOFRACTIONNEMENT	15
1. Historique	15
2. En RTS	17
a) <i>Hypofractionnement et RTS</i>	17
b) <i>Avantages de l'hypofractionnement en RTS</i>	17
c) <i>Schémas d'équivalence pour la RTS</i>	18
3. Modèles cliniques d'hypofractionnement	20
a) <i>Contactthérapie endorectale</i>	20
b) <i>Radiothérapie peropératoire</i>	22
c) <i>Curiethérapie à haut débit de dose (HDD)</i>	22
4. Résumé	23
III. RADIOCHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE	24
A. HISTORIQUE.....	24
B. PRINCIPES TECHNIQUES:.....	25
1. Repérage de la cible	26
2. Définition des volumes cibles	26
3. Appareils de traitement	27
C. SPÉCIFICITÉS	27
1. Hypofractionnement :	27
2. Délivrance du traitement	28
3. Isodose et Dmax	28
4. Spécification de la dose	29
5. Importance du gradient de dose	30
D. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES RTS.....	31

IV. CYBERKNIFE®	32
A. PRINCIPE	32
B. TECHNIQUE	32
1. Bras robotisé.....	33
2. Accélérateur	34
3. Radioprotection	34
4. Table.....	34
5. Système d'imagerie	35
6. Tracking	36
7. Précision.....	37
8. Logiciels	38
V. APPLICATIONS CLINIQUES	39
A. INTRACRÂNIENNES	39
1. Malformation artério-veineuse.....	39
a) Définition.....	39
b) Oblitération.....	39
c) Échec	40
d) Complications.....	40
e) Recommandation de la HAS (Haute Autorité de Santé).....	41
2. Schwannome	41
a) Définition.....	41
b) Traitement	41
c) Recommandation de la HAS.....	42
3. Métastases	42
a) Définition.....	42
b) Traitement	43
c) Place de la RTS	43
d) Recommandation de la HAS.....	43
4. Méningiome	44
a) Définition.....	44
b) Traitement	44
c) Résultats	44
d) Recommandation de la HAS.....	45
B. EXTRACRÂNIENNES	45
1. Poumon.....	45
a) Indications.....	45
b) Données de la littérature.....	46
c) Recommandation de la HAS.....	47
2. Tumeurs hépatiques.....	47
a) Indications.....	47
b) Littérature.....	48
c) Recommandation de la HAS.....	48
3. Rachis	49
4. Résumé	50
PARTIE II : EXPÉRIENCES DE LA RTS PAR CYBERKNIFE® DES CANCERS DIGESTIFS AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN.....	51
VI. LÉSIONS HÉPATIQUES	51
A. INTRODUCTION.....	51

B.	SITUATION ACTUELLE.....	52
1.	Métastases hépatiques	52
a)	<i>Généralités</i>	52
b)	<i>Traitements</i>	53
2.	Carcinome hépato-cellulaire (CHC).....	57
a)	<i>Généralités</i>	57
b)	<i>Traitements</i>	58
C.	EXPÉRIENCE PRÉLIMINAIRE AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN.....	60
1.	Objectif.....	60
2.	Patients et méthodes	61
a)	<i>Critères d'inclusion</i>	61
b)	<i>Pré requis pré thérapeutique</i>	61
c)	<i>Simulation virtuelle et dosimétrie</i>	61
d)	<i>Toxicités</i>	63
e)	<i>Suivi</i>	64
3.	Résultats	65
a)	<i>Caractéristiques de la population</i>	65
b)	<i>Traitement</i>	67
c)	<i>Toxicité</i>	68
d)	<i>Réponse tumorale</i>	69
e)	<i>Caractéristiques des échecs locaux</i>	69
f)	<i>Histologie</i>	73
4.	Discussion	75
a)	<i>Sur le plan des toxicités</i>	75
b)	<i>Sur le plan du contrôle local</i>	77
c)	<i>Sur le plan des rechutes locales</i>	78
d)	<i>Corrélation histologique</i>	79
e)	<i>Taille lésionnelle</i>	79
f)	<i>Corrélation scanographique</i>	79
g)	<i>Aspect histologique des lésions traitées par RTS</i>	80
5.	Synthèse	82
6.	Perspectives	83
a)	<i>Protocoles de phase II :</i>	83
b)	<i>Protocoles de phase III :</i>	84
VII.	AUTRES LOCALISATIONS DIGESTIVES TRAITÉES.....	85
A.	PATIENTS ET MÉTHODES	85
B.	RÉSULTATS	86
1.	Population.....	86
2.	Traitement	87
3.	Toxicité.....	87
4.	Contrôle local	87
5.	Discussion	88
	CONCLUSION.....	89
	TABLE DES FIGURES.....	90
	TABLE DES TABLEAUX	91
	ANNEXES.....	92

INTRODUCTION

La radiothérapie est depuis ses débuts confrontée à un compromis entre la volonté de détruire la tumeur et le respect des tissus sains environnants. C'est ainsi que progressivement au gré des diverses avancées technologiques, l'évolution s'est faite d'une radiothérapie en 2 dimensions (dite 2D) à une radiothérapie 3 dimensions (3D) guidée par l'image.

La radiothérapie stéréotaxique s'est développée dans les années 70, comme alternative thérapeutique à la chirurgie de lésions intracrâniennes. Les indications se sont ensuite élargies à certaines lésions extracrâniennes.

Le Cyberknife® est un système de radiochirurgie robotisé et guidé par l'image. Il permet à la fois le traitement de lésions cérébrales et celui de lésions extracrâniennes comme les tumeurs pulmonaires ou hépatiques.

Nous décrirons dans un premier temps, les principes généraux de la radiochirurgie et de la radiothérapie stéréotaxique, ainsi que les problèmes soulevés par ces techniques notamment en termes d'équivalence de dose.

Puis dans un deuxième temps, nous rapporterons l'expérience des premiers patients traités au centre Alexis Vautrin à Nancy, pour les localisations digestives notamment hépatique. La presque totalité de ces patients traités, l'a été après discussion pluridisciplinaire de leur dossier lors des réunions hebdomadaires du CHRU de Nancy.

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

I. DÉFINITIONS

A. RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CONVENTIONNELLE

En radiothérapie classique, le principe fondamental est de délivrer en plusieurs séances des doses de l'ordre de 40 à 70 grays (Gy) selon un fractionnement quotidien (1,8 à 2,2 Gy) et un étalement sur plusieurs semaines, afin de réaliser une destruction sélective d'une lésion tumorale tout en limitant la dose dans les tissus avoisinants pour réduire le risque de toxicité. Le but est de délivrer une dose homogène qui englobe la totalité de la masse tumorale. Il existe un compromis entre la dose nécessaire pour détruire la tumeur et celle tolérable par les organes adjacents.

B. STÉRÉOTAXIE

Du grec « stéréos » qui signifie 3 dimensions et « taxis » qui signifie arrangement. C'est un système de repérage [1]. Il s'agit de définir un système de coordonnées dans les 3 plans de l'espace pour situer une cible et ainsi pouvoir l'atteindre précisément (soit pour une biopsie, soit pour un traitement).

Le repérage stéréotaxique est un système fiable, reproductible, d'une très grande précision.

C. RADIOCHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

La radiochirurgie (RC) est un terme imaginé par Lars Leksell pour désigner une méthode de radiothérapie (RT) permettant de focaliser de petits faisceaux ionisants dans un volume intracérébral, avec une précision stéréotaxique pour détruire ou modifier biologiquement une structure sans léser les structures adjacentes.

Le principe général est d'irradier de petits volumes à limites nettes, pour des pathologies tumorales qui ne présentent pas ou peu d'infiltration microscopique dans les tissus sains au-delà de la lésion macroscopique observée sur l'imagerie de référence. Les modèles idéaux sont les métastases et certaines tumeurs bénignes intracrânielles non accessibles à une chirurgie classique.

Le terme de « chirurgie » fait référence à la précision balistique imposée par le gradient de dose délivrée au sein du volume traité, et au fait que ce soit une technique ablatrice.

Elle se définit classiquement par la **délivrance d'une très forte dose de rayonnement dans un volume restreint en une fraction unique** [2].

Par définition, le terme de radiochirurgie est employé lorsque le traitement est délivré en une fraction unique et on emploie le terme de radiothérapie stéréotaxique lorsque le traitement est délivré en plusieurs fractions.

II. RADIOBIOLOGIE ET FRACTIONNEMENT

La radiobiologie explique les phénomènes cellulaires secondaires aux radiations ionisantes. Elle nous permet d'évaluer le retentissement des rayons au niveau des tissus sains et d'en suivre l'évolution.

Elle est étudiée depuis le début de la radiothérapie, et évolue, s'adapte au fur et à mesure des avancées technologiques et de notre expérience clinique.

L'utilisation des traitements hypofractionnés à but curatif, tel que la RTS, soulève le problème d'équivalence de dose et des effets tardifs à long terme.

A. RADIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

La dose totale est fractionnée de manière quotidienne et le traitement s'étale sur plusieurs semaines. Ce type de schéma se base sur l'existence d'un **effet différentiel** entre la destruction de la cible biologique et le respect des tissus sains de soutien [3].

1. Mécanisme d'action des radiations ionisantes

Les radiations ionisantes modifient l'état de l'ADN cellulaire et entraînent une série de réactions cellulaires qui peuvent aboutir soit à la réparation des radiolésions, soit à la mort cellulaire, soit, très rarement, à la persistance de mutations dans une cellule survivante. Les cellules cancéreuses sont moins efficaces pour réparer ces radiolésions et l'organisation d'un tissu cancéreux est moins apte à compenser les pertes cellulaires qu'un tissu sain. Ainsi l'action répétée des séances de radiothérapie peut faire disparaître une tumeur tout en préservant suffisamment le tissu sain qui en est infiltré.

Les mécanismes d'action des radiations ionisantes dans la cellule passent progressivement des phénomènes physiques à des phénomènes biochimiques puis à des phénomènes biologiques. D'une manière générale, les modifications moléculaires sont produites dans l'ADN par les radicaux oxydants issus de la radiolyse de l'eau, et aboutissent, à des **coupures simple-brin** ou à des **coupures double-brin** de la double hélice d'ADN. Les coupures simple-brin sont très largement majoritaires (plus de 99 % des lésions) et correspondent à l'aboutissement de très nombreuses variétés de modifications moléculaires provoquées par l'attaque radicalaire de l'ADN, cible principale dans la cellule. Ces lésions simple-brin sont réparées rapidement, de manière exacte et complète par la cellule. Les coupures double-brin peuvent être mal ou incomplètement réparées et lorsqu'il en subsiste une à deux dans une cellule après la réalisation des processus de réparation biologique, ces coupures double-brin résiduelles sont mortelles pour la cellule.

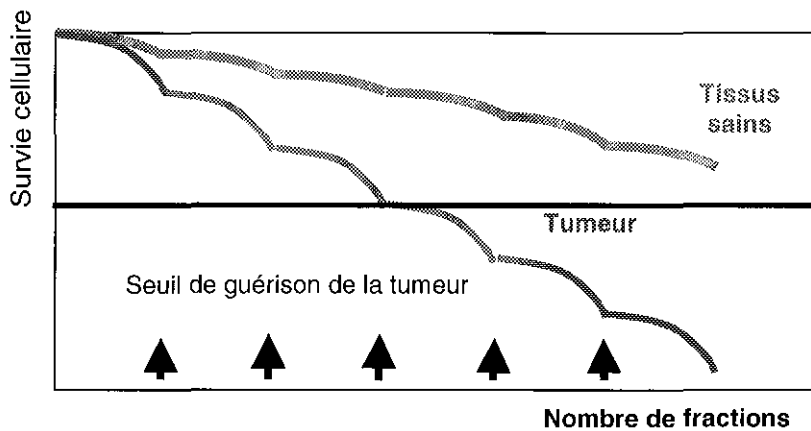
2. Effet différentiel

Il est fondé sur la moindre capacité de réparation des cellules tumorales en comparaison avec les cellules des tissus sains.

En condition de fractionnement standard (dose par fraction de 1,8 à 2,2 Gy), la sommation temporelle des lésions occasionnées aux cellules néoplasiques conduit à leur mort, alors que les cellules saines, dotées de leurs pleines capacités de réparation entre 2 fractions, survivent.

Les tissus sains ont une extrême sensibilité au fractionnement, et plus la dose par fraction augmente (donc plus l'étalement diminue), plus les effets tardifs de fibrose sont marqués.

Figure 1 : Survie cellulaire en fonction de la progression d'une irradiation fractionnée, amplification cumulée de l'effet différentiel.



3. Modèle linéaire-quadratique (LQ)

C'est un modèle mathématique employé en radiothérapie pour décrire la survie cellulaire après irradiation. Il est considéré comme celui s'appliquant au mieux au modèle de radiothérapie conventionnelle.

La courbe de survie est la représentation graphique en coordonnées semi-logarithmiques de cette relation dose effet :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

La première partie de la courbe est le reflet de la perte cellulaire par lésions d'emblée létales. Elle répond à l'équation :

$$S = e^{-\alpha D}$$

La constante $-\alpha$ est la pente de la tangente à l'origine de la courbe.

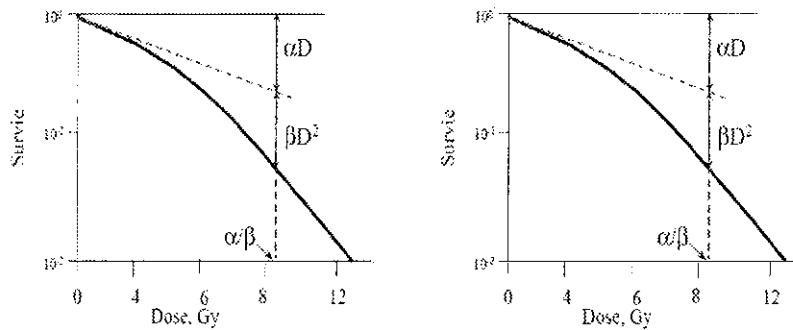
Progressivement, s'associent aux pertes cellulaires par lésions létales, celles par accumulation de lésions sublétales. Il apparaît une incurvation de la courbe appelée épaulement, qui s'explique par

la diminution des réparations des mécanismes enzymatiques lorsque la dose augmente. C'est la composante quadratique de la fonction de survie :

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

La diminution de courbure dans la partie distale signifie que lorsque ces mécanismes de restauration sont saturés, presque toutes les lésions sont létales.

Figure 2 : modèle linéaire quadratique



Le rapport des deux paramètres biologiques α/β reflète l'importance respective de ces deux mécanismes de mort cellulaire et de capacité de restauration de la cellule. L'aspect de la courbe de survie est relativement différent d'une lignée cellulaire à l'autre. On peut distinguer [3] :

- Les **tissus à faible capacité de réparation**, donc relativement radiosensibles, dont la courbe de survie est caractérisée par un épaulement étroit, et un α/β élevé (> 10 Gy) ; ce sont essentiellement les tissus sains à réponse précoce et tissus tumoraux. Les modifications usuelles des doses en radiothérapie ne modifient donc que fort peu la tolérance immédiate du traitement.
- Les **tissus à forte capacité de réparation**, donc relativement radiorésistants, dont la courbe de survie est caractérisée par un épaulement large et un α/β bas (< 3 Gy). Ce sont les tissus sains à réponse tardive et des tumeurs peu sensibles à l'irradiation (glioblastome, mélanome...). Des modifications même mineures de la dose par fraction peuvent être responsables d'une augmentation de la toxicité tardive.

En résumé, le rapport α/β donne une idée de la radiosensibilité d'un tissu au fractionnement :

- **s'il est faible : le tissu est sensible aux variations de dose par fraction**
- **s'il est élevé : le tissu est peu sensible aux variations de dose par fraction.**

Les limites de ce modèle sont les très faibles (< 1,8 Gy) et fortes doses (> 8 Gy) par fraction, et le fait qu'il s'agisse d'un modèle issu de données in vitro [3, 4].

4. Organes à risque

On distingue deux types d'organes à risque :

- les organes dit en « parallèle » : ils peuvent rester fonctionnels tant qu'un certain volume de « réserve » est respecté (notion de volume recevant une dose limite, comme par exemple le poumon)
- les organes dits en « séries » (moelle épinière, œsophage...) pour lesquels, même une lésion ponctuelle peut compromettre la fonctionnalité (moelle épinière, œsophage)

Ces notions sont importantes lors de la prescription de toute radiothérapie, et permettent de déterminer les risques lors de l'irradiation, fonction des localisations.

5. Toxicités

a) Effets précoces

Les réactions les plus précoces apparaissent dans les tissus à renouvellement rapide comme la peau, les muqueuses. Ces tissus utilisent schématiquement 2 voies pour maintenir ou restaurer leur fonction après irradiation : la réparation des lésions de l'ADN qui limite la mort cellulaire et la prolifération des cellules survivantes qui permet le remplacement des pertes cellulaires.

L'intensité des réactions aiguës dépend de la dose reçue par unité de temps et du volume irradié qui influe sur la sévérité et la durée des réactions (fonction des cellules souches). Ces réactions sont transitoires et cicatrisent avec le temps, et ne sont pas responsables de séquelles.

b) Effets tardifs

Ils s'observent dans tous les types de tissus, dans les mois ou années qui suivent l'irradiation. Cependant, les complications sont plus marquées dans les tissus caractérisés par un faible taux de renouvellement cellulaire, par exemple dans le système nerveux central ou périphérique, le rein, les vaisseaux, le derme, l'os. Dans ces tissus, le principal mécanisme de lutte contre l'effet des radiations ionisantes est la réparation des lésions de l'ADN, car contrairement aux tissus à réponse rapide, il n'y a pas ou peu de repopulation des cellules survivantes et la régénération cellulaire survient après un temps de latence très long.

Les conséquences fonctionnelles sont typiquement des zones de fibrose et nécrose tissulaire.

6. Paramètres d'une irradiation

Toute irradiation se définit par plusieurs paramètres [3, 5] :

- fractionnement
- étalement
- dose totale
- volume

a) Fractionnement

Les caractéristiques de l'irradiation, en particulier le fractionnement, déterminent les réactions tissulaires. La diminution de la dose par fraction protège davantage les tissus sains à renouvellement lent que les cellules tumorales ou les tissus à renouvellement rapide. L'augmentation de la dose par fraction entraîne une augmentation de l'incidence et de sévérité

des réactions tardives sans influencer de façon significative les effets aigus de l'irradiation. L'intervalle entre 2 fractions joue un rôle important dans la réparation des lésions de l'ADN. Il influence en particulier la survenue et la sévérité des effets tardifs. Il semble qu'un délai de 6 heures soit un minimum pour assurer un taux satisfaisant de réparation des cellules saines, alors que le temps de réparation tumorale est évalué à plus de 24h.

b) Étalement

La durée totale d'irradiation est essentielle et détermine notamment l'importance des réactions aiguës survenant au cours et décours de l'irradiation. L'étalement affecte plus les tissus dont les cellules se divisent souvent. La réduction du délai entre la première et la dernière séance permet de réduire les effets de repopulation cellulaire.

c) Dose totale

La dose totale influe de manière très sensible sur la survenue de complications précoces ou tardives. Chaque tissu possède une dose d'irradiation définie au-delà de laquelle les complications apparaissent et augmentent avec la dose cumulée. L'effet de la dose cumulée est plus important pour les tissus à réactions tardives que pour ceux à réactions précoces. Ainsi une faible variation de dose totale peut accroître ou diminuer très significativement le risque de toxicité tardive. Au niveau tumoral, l'effet de la dose totale dépend de la radiosensibilité des cellules cancéreuses, du volume tumoral initial et de l'importance de la repopulation.

d) Volume d'irradiation

Le volume d'irradiation conditionne la survenue des effets tissulaires de l'irradiation. En clinique, à dose totale identique, le taux de complications après radiothérapie est corrélé au volume de tissu irradié.

e) Résumé

Tableau 1 : Influence des principaux paramètres de l'irradiation sur la survenue des réactions tissulaires aiguës ou tardives radio-induites [6]

	Effets aigus (mucite, épithélite)	Effets tardifs (fibrose, nécrose)
Dose totale	+++	+++
Volume d'irradiation	+++	+++
Dose par fraction	+/-	+++
Intervalle entre les fractions (>4h)	+/-	+++
Diminution du temps total	+++	+/-
Association à d'autres agents cytotoxiques	++	++
+/- peu ou pas d'influence ; + influence modérée ; ++ influence importante ; +++ influence majeure		

B. HYPOFRACTIONNEMENT

1. Historique

À ses débuts, la radiothérapie était hypofractionnée, la dose était délivrée en une fraction unique en fonction des effets observés à la peau : radiodermite (utilisée pour déterminer la durée d'exposition aux rayonnements). Progressivement sont apparus les schémas classiques suite aux diverses observations et interrogations des pionniers de la radiothérapie. Les années 1910-1920 voient s'opposer plusieurs écoles, avec d'une part les partisans du fractionnement qui avaient noté l'intérêt dans la protection des tissus sains et d'autre part ceux qui « hypofractionnaient » pour diminuer l'étalement et favoriser la destruction tumorale [7] .

Coutard croit en ces 2 approches, le choix du fractionnement dépend pour lui du volume initial : pour un petit volume il est possible de ne pas ou peu fractionner (hypofractionnement) alors que pour un grand volume il est nécessaire de fractionner, afin de garantir une meilleure

protection des tissus sains adjacents [8, 9]. Il pense également que la dose totale dépend de la réponse : par exemple pour les traitements ORL, la dose est fonction du stade de mucite.

Dans les années 30, la collaboration entre *Regaud et Coutard* a débouché sur un compromis : le « fractionnement-étalement conventionnel ». Ce schéma réconciliait *Regaud*, partisan de l'hypofractionnement et *Coutard*, qui pensait qu'il fallait fractionner pour protéger les tissus sains [10] .

Sur le plan radiobiologique à proprement parler, *Heineke* en 1904 à Hamburg, rapporte que les différentes cellules de l'organisme ont une réponse différente et des propriétés de réparations propres : les bases de la radiobiologie sont posées.

En France, *Regaud* qui décrit les irradiations testiculaires, en déduit que les cellules en mitose sont plus sensibles à l'irradiation, et que les cellules plus matures dans la différenciation le sont moins [8, 11]. Ces constatations serviront de bases à la loi de « Bergonié et Tribondeau » : les effets de l'irradiation sur les cellules sont d'autant plus intenses que l'activité reproductive est importante, que la phase mitotique est longue, et d'autant moins si les cellules sont différenciées. Ces constatations sont à la base du fractionnement [8].

Dans les années 70, suite aux problèmes des listes d'attente dans les services, l'hypofractionnement a de nouveau été employé pour des traitements curatifs. Si le contrôle tumoral est resté identique, les toxicités tardives ont été bien plus importantes. De nombreux auteurs ont eu l'honnêteté de publier ces résultats peu glorieux permettant de revenir à la fin des années 70, à des schémas évitant les fortes doses par fraction [10, 12-14].

Depuis, l'hypofractionnement est essentiellement utilisé pour les traitements palliatifs (plus confortable pour le patient dont l'espérance de vie est courte). Le fractionnement standard de 2 Gy par fraction reste d'actualité, et est le schéma utilisé aujourd'hui.

2. En RTS

La RTS est une technique hypofractionnée. Cependant se posent toujours les mêmes questions concernant ce type de traitement :

- quels sont les effets tardifs de ce type de traitement ?
- quelle équivalence biologique peut-on proposer ?
- quel est la place du modèle linéaire quadratique ?

a) Hypofractionnement et RTS

L'hypofractionnement est possible en RTS pour plusieurs raisons techniques :

- la précision millimétrique obtenue par le repérage stéréotaxique de la tumeur qui permet de diminuer les marges d'incertitudes de repositionnement
- le suivi de la cible en RTS extracrânienne « tracking », qui de la même façon permet de diminuer les marges liées aux mouvements des organes
- la balistique, qui délivre une dizaine à plusieurs centaines de faisceaux augmentant ainsi le nombre de portes d'entrée et donc diminuant la dose reçue aux tissus sains (technique de conformation)
- l'importance du gradient de dose

b) Avantages de l'hypofractionnement en RTS

Dans ce cas, l'hypofractionnement ne se base plus sur l'effet différentiel entre tissus sains et tumeur. Le modèle LQ ne s'applique plus à ces fortes doses par fraction et il n'existe pas d'autre modèle validé à ce jour. On peut cependant supposer que la dose totale délivrée en 3 fractions seulement a un effet radiobiologique sur la tumeur nettement supérieur à celui d'un

fractionnement classique. Il est possible d'évaluer l'équivalence de la dose par la dose biologique effective ou BED (Biological Effective Dose) :

$$\text{BED} = nd (1 + d/\alpha/\beta)$$

n = nombre de fractions, d = dose par fraction

Ex : pour un rapport α/β égal à 10 (tissus sains à réponse précoce et tumoraux), si on délivre 45 Gy en 3 fractions, on obtient une dose biologique effective de 112,5 Gy.

c) Schémas d'équivalence pour la RTS

Il est difficile pour les traitements hypofractionnés à visée curative d'évaluer l'équivalence en terme d'effet radiobiologique par rapport à des traitements à fractionnement classique. Le modèle LQ ne s'applique pas à ces fortes doses par fraction.

La plupart des données pour élaborer ce modèle sont obtenues in vitro pour des doses en dessous de celles utilisées en RTS. Cliniquement, le modèle sous estime le contrôle tumoral observé aux doses de RTS [12, 13]. Les mécanismes impliqués dans le modèle LQ ne reflètent pas les lésions vasculaires et stromales produites par des doses élevées par fraction et, de plus, ignorent l'impact des sous populations cellulaires radiorésistantes.

Ce modèle n'est pas approprié aux doses élevées car :

- **il ne permet pas d'explications par rapport aux données cliniques (in vivo) observées**
- **il dérive d'expériences in vitro essentiellement**
- **il ne tient pas compte de l'impact de la sous population de clonogène radiorésistant.**

Plusieurs études suggèrent que l'administration d'une fraction unique à dose élevée a un effet nettement supérieur à celui prédit par l'extrapolation du modèle LQ [12].

Les études histologiques sur les lésions cérébrales réséquées, traitées préalablement par RTS montrent une modification de la vascularisation. L'oblitération vasculaire anormale et les lésions sur le tissu environnant sont rares avant 12 Gy et augmentent brutalement avec la dose.

Les premières lésions apparaissant après RC de malformation artério-veineuse sont la perte de l'endothélium vasculaire suivi par l'oblitération de la lumière vasculaire.

Ces observations suggèrent que la réponse tumorale et tissulaire à l'irradiation à dose élevée relève de deux mécanismes :

- lésions cytotoxiques directes sur l'ADN (quelque soit la dose élevée)
- lésions stromales vasculaires (à dose élevée) [12].

Les premières études sur la RTS montrent qu'il est possible de délivrer des doses élevées par fraction avec une toxicité faible et des taux de contrôle local élevés, pour l'irradiation de petits volumes entourés de tissus sains peu fonctionnels.

Il faut cependant rester prudent, car *Timmerman et al* observent certes un bon contrôle local mais des taux élevés de toxicité lors du traitement de lésions pulmonaires centrales à la dose de 66 Gy en 3 fractions, en raison de la présence d'organes à risque (bronches souches, vaisseaux, œsophage) dans la zone traitée [14].

Pour transposer les contraintes de dose aux organes à risque utilisées et validées en radiothérapie externe, il a été proposé d'utiliser les constations issues de l'expérience de la radiothérapie peropératoire, ce sont des données non validées qui ont un intérêt pour la pratique quotidienne.

Elles sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Contraintes aux organes à risque [8]

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint (≥Grade 3)
SINGLE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	8	10	Neuritis
Cochlea			12	Hearing loss
Brainstem	<1	10	15	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	10	14	Myelitis
	<1.2	7		
Cauda equina	<5	14	16	Neuritis
Sacral plexus	<3	14.4	16	Neuropathy
Esophagus*	<5	14.5	19	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	14.4	16	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	16	22	Pericarditis
Great vessels	<10	31	37	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus*	<4	8.8	22	Stenosis/fistula
Skin	<10	14.4	16	Ulceration
Stomach	<10	13	16	Ulceration/fistula
Duodenum*	<5	8.8	16	Ulceration
Jejunum/ileum*	<5	9.8	19	Enteritis/obstruction
Colon*	<20	11	22	Colitis/fistula
Rectum*	<20	11	22	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	8.7	22	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	14	34	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	14		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	10.6		Malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (mL)	Critical Volume Dose Max (Gy)		Endpoint (≥Grade 3)
Lung (right and left)	1,500	7		Basic lung function
Lung (right and left)	1,000	7.4		Pneumonitis
Liver	700	9.1		Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200	8.4		Basic renal function
Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint (≥Grade 3)
THREE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	15 (5 Gy/fx)	19.5 (6.5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			20 (6.67 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	18 (6 Gy/fx)	23 (7.67 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	18 (6 Gy/fx)	22 (7.33 Gy/fx)	Myelitis
	<1.2	11.1 (3.7 Gy/fx)		
Cauda equina	<5	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuritis
Sacral plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus*	<5	21 (7 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	39 (13 Gy/fx)	45 (15 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus*	<4	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Skin	<10	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10	21 (7 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum*	<5	15 (5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Jejunum/ileum*	<5	16.2 (5.4 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Enteritis/obstruction
Colon*	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Colitis/fistula
Rectum*	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	21.9 (7.3 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	18.5 (6.2 Gy/fx)		Malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (mL)	Critical Volume Dose Max (Gy)		Endpoint (≥Grade 3)
Lung (right and left)	1,500	10.5 (3.5 Gy/fx)		Basic lung function
Lung (right and left)	1,000	11.4 (3.8 Gy/fx)		Pneumonitis
Liver	700	17.1 (5.7 Gy/fx)		Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200	14.4 (4.8 Gy/fx)		Basic renal function

3. Modèles cliniques d'hypofractionnement

a) Contactthérapie endorectale

Il s'agit d'une technique d'irradiation, permettant de délivrer des rayons focalement, dans la lumière rectale grâce à un endoscope rigide.

Cette méthode a été particulièrement développée dans les cancers du rectum de petits stades :

T1 T2 de moins de 5 cm, de moins de 50% de la circonférence rectale, n'envahissant pas le mésorectum ou l'espace périrectal.

L'équipe de Papillon a particulièrement popularisé ce type d'irradiation dans le traitement conservateur des cancers rectaux à Lyon entre 1950-1990 [14]. Une dose de 20 Gy/min est délivrée, avec une distribution très hétérogène (100% de la dose à 0 mm, 44% à 5 mm, 10% à 20 mm). Chaque séance dure entre 2 et 3 min, et il est délivré 4 fractions étalées sur 6 semaines.

C'est une RT de grande précision (millimétrique), guidée par la vue, qui permet de cibler le volume à traiter et de corriger les mouvements du patient.

Papillon et al ont traité durant cette période 310 patients, avec une dose de 100 à 120 Gy en 4 fractions sur 6 semaines [14]. La tolérance immédiate était bonne pour tous les patients. À 2 mois du traitement, on retrouvait pour les tumeurs type polypoïde, une muqueuse rectale régénérée, de consistance normale. Pour les tumeurs ulcérées, la lésion avait disparu à 3 mois, laissant place à une cicatrice fibreuse étoilée avec parfois présence de télangiectasies. Quelques cas de rectites modérées étaient observés pendant 3 semaines. Il était noté 5% de radionécrose superficielle, asymptomatique, régressant spontanément. À plus long terme, quelques atrophies muqueuses ont été observées, la lumière rectale était conservée. Sur les 229 patients vivants à 5 ans, 221 ont une fonction anale conservée et 8 ont eu une colostomie définitive. La mortalité liée au cancer était de 7,7% à 5 ans, la progression métastatique de 2%, le taux de rechute locale de 4,5%, le taux de rechute ganglionnaire de 3,8%.

La contactthérapie endorectale des adénocarcinomes du rectum est une méthode de traitement curative (5% de rechute locale à 5 ans), avec des résultats significativement meilleurs par rapport à d'autres techniques (excision, électrocoagulation) [15-18]. Elle a été utilisée avec des résultats comparables par d'autres équipes dont celle du CAV de Nancy. Elle n'est actuellement plus utilisée en raison de l'absence de renouvellement du matériel.

b) Radiothérapie peropératoire

C'est un traitement adjuvant au cours du geste chirurgical, qui fait face aux mêmes problèmes qu'en RTS : minimiser la quantité de tissu normal exposé à la dose élevée tumorale. Ceci est possible en RTS grâce à la technologie, et pour la RT peropératoire par le déplacement physique des organes à risque en dehors du champ d'irradiation ou par mise en place de barrières physiques par le chirurgien.

Cette technique est moins répandue en raison des difficultés techniques rencontrées, elle a cependant joué un rôle dans l'arsenal thérapeutique. Elle a été utilisée dans le traitement des carcinomes mammaires, pulmonaires, sarcomes des tissus mous, cancers gastriques ou pancréatiques [19-24]. La toxicité vasculaire (gros troncs) et muqueuse (duodénum) en a limité l'utilisation.

c) Curiethérapie à haut débit de dose (HDD)

La curiethérapie HDD est un traitement hypofractionné, indiqué dans le traitement de petites lésions tumorales, accessibles à l'application locale d'un vecteur.

Pour les tumeurs endobronchiques, la curiethérapie est réalisée au cours d'une courte anesthésie générale, permettant le repérage de la tumeur et la mise en place du cathéter, l'irradiation est délivrée par une source d'Iridium. Cette technique est utilisée soit en palliatif soit en curatif pour des petites tumeurs endobronchiques peu infiltrantes. Elle a fait ses preuves en terme de contrôle local et reste une technique avec peu de toxicité [25, 26].

Pour les tumeurs du col utérin, de nombreuses équipes utilisent également le haut débit de dose, avec une toxicité faible car le volume traité est peu important et la technique très précise. Les résultats de cette technique sont satisfaisants. Il faut rester prudent quant aux toxicités, le fractionnement a d'ailleurs été augmenté dans le temps.

4. Résumé

Ces différents traitements sont similaires en plusieurs points à la RTS :

- les doses par fractions sont élevées
- le traitement est hypofractionné
- ils concernent le traitement de petites tumeurs bien limitées, éventuellement en complément d'un traitement chirurgical ou d'une radiothérapie externe conventionnelle.

Ils nous démontrent que l'hypofractionnement est possible sans toxicité tardive majeure, et ce grâce à la précision du traitement et à la petite taille lésionnelle. Les contrôles locaux de ces techniques sont satisfaisants ainsi que leur tolérance.

La RTS en extracrânien est certes innovante par sa technologie, mais elle fait référence à des notions de RTE connues et validées, et il est possible de faire un parallélisme avec les modèles d'hypofractionnement et leurs résultats. L'expérience issue de la RTS intracrânienne nous confirme également la faisabilité et la bonne tolérance de cette technique, avec un recul plus important.

III. RADIOCHIRURGIE ET RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

A. HISTORIQUE

La radiochirurgie est une technique initialement développée dans les années 70 par le neurochirurgien Lars Leksell. En effet, se retrouvant confronté au problème de lésions inaccessibles chirurgicalement du fait de leur localisation, il a réfléchi à une solution de traitement ablatif non invasif. Ce sont les débuts de la RC. Le système à sources convergentes de cobalt 60, le gamma-unit, a été créé en 1968.

En 1970, Steiner a employé pour la première fois le gamma-unit dans le traitement d'une malformation artério-veineuse du cerveau. Chez les deux premiers malades, la malformation artério-veineuse a été oblitérée sur les angiographies de contrôle [27, 28]

À cette époque, le traitement radiochirurgical consistait à délivrer une dose unique, selon la définition de son créateur, dans le volume cible qui, dans le cas de malformations artério-veineuses devait contenir le nidus. Les tumeurs ont aussi fait l'objet des irradiations radiochirurgicales, d'abord les gliomes puis les tumeurs bénignes comme les neurinomes, les méningiomes et certains adénomes.

La radiochirurgie a ensuite connu une série de développements dont le but commun était l'optimisation des résultats. Les traitements avec des accélérateurs linéaires ont fait leur apparition, et la technique a été progressivement élargie aux indications extracrâniennes.

Dans les années 90, l'équipe du *Karolinska Hospital de Stockholm* (Suède) fut la première à décrire l'immobilisation et la technique de prescription pour traiter les lésions de l'abdomen pour un traitement en conditions stéréotaxiques [28, 29]. Depuis, de nombreux équipements se sont développés, Cyberknife®, Novalis®, Synergy® et Trilogy System®. Ces équipements permettent d'associer la précision de l'irradiation à la précision des volumes cibles, et au contrôle

ou à la modélisation, voire au suivi, dans le cas du Cyberknife®, des mouvements d'organes situés en dehors de la boîte crânienne.

Le Cyberknife® est apparu à Stanford en 1994, sous la directive d'un autre neurochirurgien John Adler. Les premiers patients étaient traités essentiellement pour des lésions cérébrales, avec parallèlement une étude de faisabilité des traitements de lésions extracrâniennes (70 patients sur 7 ans). La FDA (Food and Drug Administration) a donné l'autorisation de traitement dès 2001 [30]. Depuis le premier prototype, de nombreuses améliorations ont été apportées.

B. PRINCIPES TECHNIQUES:

Le principe est identique dans ses grandes lignes que ce soit pour la RC ou la RTS intra ou extracrânienne, il s'agit de :

- **localiser la tumeur**
- **traiter des tumeurs de faible volume**
- **par une balistique de haut niveau de conformation**
- **avec une répartition hétérogène de la dose**
- **en hypofractionnement**

avec comme principal différence pour la RTS extracrânienne, la notion de mouvements internes, notamment dans les localisations pulmonaires et hépatiques. Il a été établi qu'une tumeur hépatique peut bouger de 5 à 19 mm avec la respiration et une tumeur pulmonaire jusqu'à 30 mm [31, 32]. Pour ne pas augmenter la toxicité, il est donc nécessaire de diminuer les marges liées aux mouvements internes de la tumeur et aux mouvements du patient : il faut donc « immobiliser » la lésion ou la suivre, c'est le système de « **tracking** ».

1. Repérage de la cible

On utilise :

- pour les appareils dédiés comme le Cyberknife® :
 - o soit les repères osseux (boîte crânienne ou rachis)
 - o soit des marqueurs radio-opaques (grains d'or) appelés fiduciaires implantés autour de la tumeur
- pour les appareils « classiques », non dédiés, des moyens de contention, comme les cadres de stéréotaxie (pour l'encéphale ou SBF (Stereotactic Body Frame) pour les lésions extracrâniennes) servent de repérage.

2. Définition des volumes cibles

Les volumes cibles et critiques sont définis sur le scanner d'acquisition réalisé en position de traitement.

Les marges autour du volume cible ne sont pas identiques à celles employées en radiothérapie standard. En effet, il est possible grâce à la précision balistique de diminuer les marges de sécurité liées au repositionnement du patient et celles liées aux mouvements tumoraux.

En RTS les marges d'extension microscopique de la maladie sont également diminuées. Or, par exemple pour le poumon, la tumeur peut être retrouvée jusqu'à 1 cm du GTV [33]. Il est donc possible qu'une partie des cellules tumorales échappent au traitement ou soient traitées avec une dose inférieure. Donc si certaines cellules tumorales échappent aux marges de sécurité, comment expliquer sur le plan radiobiologique les résultats élevés en RTS [12] ? Plusieurs phénomènes rentrent en jeu :

- l'irradiation à l'extérieur du PTV : il existe un gradient de dose important mais la zone adjacente immédiate au PTV reçoit une dose élevée qui peut-être est suffisante.

- la perte de facteur de croissance autocrine et paracrine : après élimination des cellules tumorales du GTV, la sécrétion persistante de facteur de croissance est peut-être insuffisante pour permettre la croissance des cellules tumorales restantes
- l'effet « bystander », spectateur, explique une réponse à l'irradiation chez les cellules non irradiées (normalement les cellules adjacentes aux cellules irradiées), avec la possibilité d'entraîner la mort cellulaire à une distance de 5 à 7,5 mm, et cet effet est peut-être à la base d'une propagation de l'effet biologique de la RTS

3. Appareils de traitement

Il est possible d'utiliser soit un appareil dédié (c'est-à-dire utilisé exclusivement pour la RTS) comme le gamma Knife® ou le Cyberknife® ou d'utiliser un appareil de traitement classique associé à un système de contention comme un cadre de stéréotaxie.

C. SPÉCIFICITÉS

Il existe plusieurs différences majeures avec la radiothérapie externe (RTE) conventionnelle :

- le fractionnement
- la délivrance du traitement
- la prescription sur une isodose, et Dmax

1. Hypofractionnement :

En RTS, le traitement est hypofractionné : c'est-à-dire, que les doses par fractions sont élevées, supérieures à 2,2 Gy et que le nombre de séances est diminué.

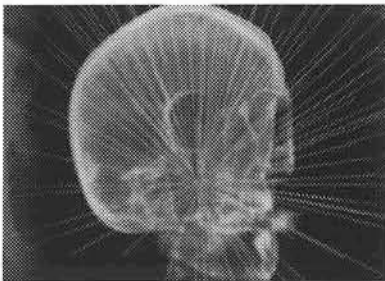
2. Délivrance du traitement

Classiquement, en RTE, 4 à 8 faisceaux convergent vers l'isocentre, la dose maximale (D_{max}) est prescrite au centre de la tumeur (isocentre), et la répartition de dose est homogène (entre - 7% et + 5 %).

En RTS, le traitement est délivré par une centaine de faisceaux fins (de 5 à 50 mm), non coplanaires, non isocentriques. Ils « dessinent » la tumeur, et permettent d'épouser au mieux la forme de la cible à traiter. Ce type de balistique permet également d'épargner les tissus sains adjacents. La dose n'est pas prescrite en un point contrairement à la RTE, mais sur un volume, on prescrit donc sur une isodose, l'important est la couverture du volume cible.

La balistique est déterminée par un système de dosimétrie inverse où la position et le nombre des faisceaux sont déterminés au mieux en fonction des différentes contraintes fournies au logiciel de traitement.

Figure 3 : Faisceaux de stéréotaxie



3. Isodose et D_{max}

En RC, la prescription de la dose réside dans deux paramètres :

- la dose maximale dite « D_{max} » délivrée dans la cible biologique (isodose 100 %)
- la dose périphérique qui couvre l'ensemble du volume cible, et qui le plus souvent correspond à l'isodose 80 %.

Il existe de ce fait au sein de la cible, un **gradient de dose** très important, avec au pourtour du volume d'intérêt une décroissance de dose exponentielle, qui permet de diminuer la dose administrée aux tissus sains de contiguïté.

La dose est souvent prescrite sur une isodose comprise entre 70 et 85 % qui englobe l'ensemble du volume cible. Ce mode de prescription sur une isodose très périphérique a pour conséquence de favoriser une distribution de dose très hétérogène amenant un surdosage important au centre de la tumeur.

4. Spécification de la dose

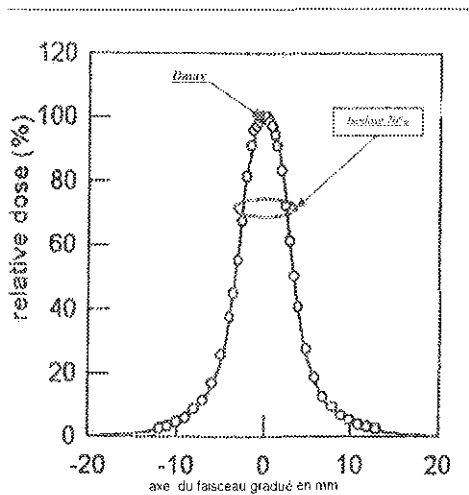
La RTE classique s'applique à des cibles beaucoup plus larges, qui selon la nature tumorale nécessite la définition de volumes cibles (GTV) incluant une marge tenant compte de l'extension microscopique de la tumeur. La problématique de la distribution de dose est, par conséquent, complètement différente. L'administration du traitement se fait au sein de larges faisceaux d'irradiation où règne une grande homogénéité de dose, permettant la délivrance ponctiforme de la dose, le plus souvent au point de convergence des faisceaux (isocentre).

Pour les traitements délivrés en mode stéréotaxique, les faisceaux sont de petites dimensions, et les profils de dose sont pointus. Il existe au sein des volumes une très grande hétérogénéité de dose, rendant la délivrance ponctiforme de la dose impossible : il faut donc choisir une surface de prescription, c'est-à-dire une isodose. L'idéal est que cette isodose de prescription couvre au mieux la surface de la cible.

5. Importance du gradient de dose

Compte tenu de l'importante hétérogénéité dans la répartition des doses au sein d'un volume traité par radiochirurgie, et de la distribution « en pointe » du profil de dose dans le volume cible, il existe d'un point à l'autre un très important gradient de dose qui explique la proximité spatiale immédiate des différentes isodoses. Cette distribution se voit également en curiethérapie, qui utilise un système de prescription sur une isodose périphérique (isodose de référence du système de Paris). L'avantage de ce mode de prescription est qu'un petit écart en distance par rapport à l'axe du faisceau, conduit à une très forte diminution de dose, permettant de réduire considérablement la dose délivrée aux organes de voisinage. Le danger réciproquement est que toute erreur de prescription sur l'isodose de référence conduit à une importante augmentation de la dose maximale au sein du volume traité.

Figure 4 : Profil de la répartition de la dose sur une coupe



D. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES RTS

Tableau 3 : différences principales entre RT et RTS

	RT	RTS
Fractionnement	Classique 2 Gy par fraction (1 fraction / j ; 5 / semaine)	Hypofraction (<10)
Étalement	Plusieurs semaines	8-10 jours
Balistique	4-8 faisceaux	100 faisceaux
Prescription de la dose	Isocentre	non isocentrique
Dmax	À l'isocentre	Dans le volume cible
Isodose de prescription	NON	OUI, englobe le volume cible
Homogénéité de la zone traitée	OUI, à + 5%, -7%	NON (+/- 20-30%)

IV. CYBERKNIFE®

A. PRINCIPE

Le Cyberknife® est un système de radiochirurgie robotisé, guidé par l'image. C'est une technique de stéréotaxie particulièrement intéressante pour les localisations extracrâniennes.

Traiter des localisations extracrâniennes implique de prendre en compte la mobilité des organes (tumeur et tissus sains) tout en conservant la capacité d'une localisation « stéréotaxique » de la cible.

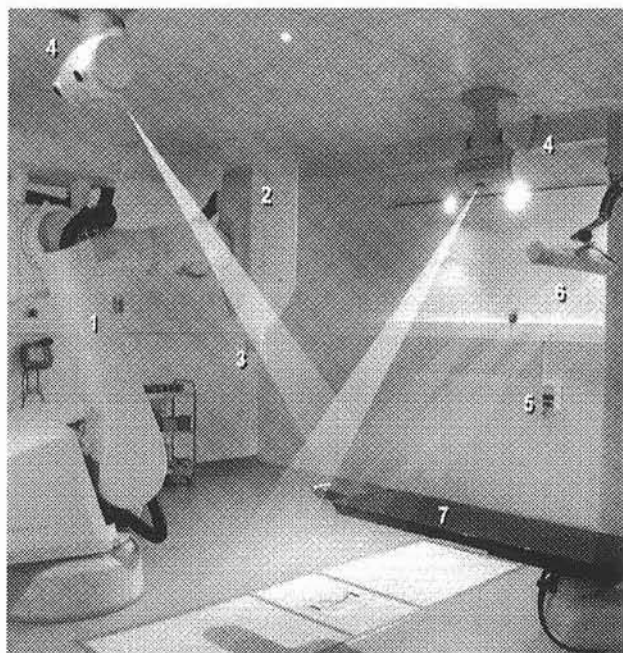
Les recommandations concernant la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ont été publiées en 2004 par l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology et l'American College of Radiology [34]. La conclusion était : « la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne nécessite une très grande précision avec des contraintes de temps importantes ; plus le nombre de séances est faible, plus la possibilité d'ajustement est limitée, nécessitant une implication particulièrement forte des équipes médicales et de physique ».

B. TECHNIQUE

Le Cyberknife® se compose [35, 36]

- d'un bras robotisé 6 axes, issu de l'industrie
- d'un accélérateur linéaire de 6 MV
- d'un système d'imagerie en temps réel
- de logiciels informatiques permettant le recueil et le traitement des différentes données.

Figure 5 : Salle de traitement



Architecture du Cyberknife® de quatrième génération : table de traitement, robot et sa section accélératrice, tubes à rayons X et détecteurs

- 1- bras robotisé
- 2- accélérateur
- 3- collimateur
- 4- imagerie par rayons X
- 5- laser
- 6- caméras infrarouges (Synchrony™)
- 7- table « Robocouch™

1. Bras robotisé

Le bras robotisé est porteur d'une section accélératrice. Pendant le traitement, un système orthogonal de rayons X, permet de suivre la cible en temps réel (marqueurs implantés ou corrélation osseuse).

Lors du traitement, le bras va passer automatiquement par certains points de position dans l'espace (nœuds) selon un trajet préétabli et systématiquement suivi.

Le bras robotisé (KUKA Roboter) porte l'accélérateur miniaturisé en gardant une précision de positionnement asservi de 0,2 mm. Il oriente les faisceaux d'irradiation suivant 6 axes de liberté (3 translations et 3 rotations). La distance source-axe varie de 650 à 1000 mm et selon les installations, on peut obtenir jusqu'à 1320 positions différentes de traitement.

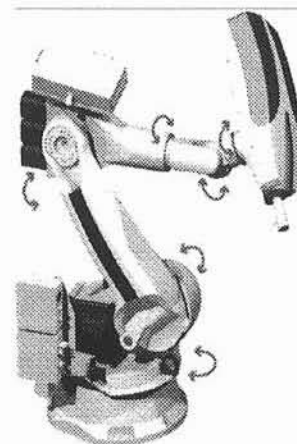


Figure 6 : Bras robotisé 6 axes

2. Accélérateur

L'accélérateur linéaire produit des rayons X de 6 MV (Dmax à 1,5 cm, et 50% de la dose à 13 cm), avec un débit de dose de 600 unités moniteur/min. Il est équipé de 12 collimateurs circulaires dont le diamètre s'échelonne de 0,5 à 6 cm. Jusqu'à 3 collimateurs peuvent être utilisés au cours d'un même traitement pour améliorer la conformité et l'homogénéité de l'irradiation.

3. Radioprotection

La radioprotection de la salle de traitement, d'une hauteur de 3 m, doit tenir compte des multiples incidences des faisceaux du Cyberknife®.

Cette salle accueille

- d'une part, le bras robotisé sur lequel est fixé l'accélérateur linéaire
- d'autre part, le système de positionnement du patient.

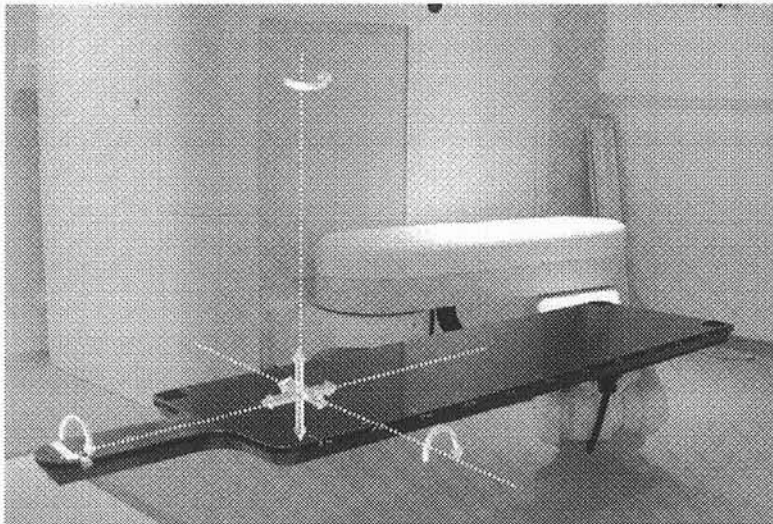
Celui-ci est constitué :

- de la table de traitement robotisée (avec système de contention non invasif : masques thermoformés et matelas à dépression)
- des « outils » de localisation des volumes cibles : lasers, imagerie rayons X avec détecteurs numériques au sol et caméras tridimensionnelles au plafond.

4. Table

La table robotisée « Robocouch™ » est conçue pour faciliter l'alignement des patients à partir de la salle de contrôle, en utilisant le système de guidage par l'image, avec une précision submillimétrique. Elle possède 6 axes de liberté (3 translations et 3 rotations).

Figure 7 : Table de traitement



Axes de mouvement de la table robotisée six axes de liberté (trois translations et trois rotations).

5. Système d'imagerie

Le système de localisation radiographique est constitué de 2 tubes à rayons X (jusqu'à 125 kV) fixés au plafond de la salle de traitement, de chaque côté de la table robotisée.

Ils sont associés à 2 détecteurs de rayons X (en silicium amorphe) incorporés dans le sol de la salle de traitement. Ces détecteurs (41×41 cm) forment une matrice de 10242 pixels, ce qui permet d'obtenir des pixels de $0,4 \text{ mm}^2$.

Deux clichés radiographiques orthogonaux numérisés, faiblement irradiants ($0,4 \text{ mSv}$), sont générés avant chaque nouveau tir de faisceau. Ils sont visualisés sur une console dans la salle du pupitre de commande.

Le repositionnement est effectué par fusion d'image entre ces clichés et les DRR (Digitally Reconstructed Radiograph). Le recalage est effectué à partir des contrastes de l'image (recalage iconique) et/ou des marqueurs fiduciaires. Les coordonnées calculées lors du recalage d'image sont envoyées au robot pour correction avant chaque tir de faisceau.

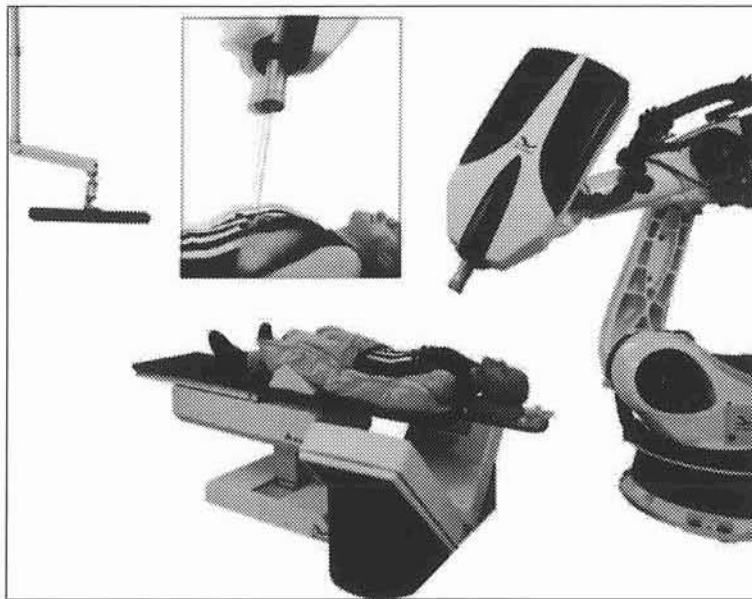
6. Tracking

Le système de localisation optique permet l'asservissement à la respiration et/ou aux mouvements physiologiques d'où un tracking en temps réel du volume cible pendant le tir d'un faisceau (Figure 8).

Trois marqueurs externes (diodes électroluminescentes) sont placés sur le thorax. Le signal émis par les diodes électroluminescentes est capté par les caméras et numérisé afin de corréler le déplacement du volume cible avec les déplacements des diodes électroluminescentes. Un algorithme d'anticipation (200 ms) permet de s'affranchir de l'inertie du système. La durée du traitement utilisant ce système va dépendre de la dose délivrée et des contrôles effectués en temps réel (30 à 120 minutes).

Avec le système Synchrony®, les marqueurs internes (fiduciaires) sont détectés pendant le traitement (RX) et des marqueurs externes (diodes électroluminescentes – DEL) sont détectés en temps réel (32 images par seconde) par 3 caméras fixées au plafond. Un modèle reliant les mouvements des marqueurs internes implantés et ceux des marqueurs externes est créé. Ce modèle établit une correspondance entre les mouvements internes et externes tout au long du traitement et compare les mouvements estimés aux emplacements réels des marqueurs. Toute erreur de déplacement supérieure à une valeur fixée déclenche l'arrêt du système [8]. La durée du traitement va dépendre de la dose délivrée et des contrôles effectués en temps réel (30 à 120 minutes).

Figure 8 : Synchrony tumor tracking



Les mouvements des **détecteurs externes fixés sur la veste** du patient sont enregistrés en continu par les caméras tridimensionnelles.

La position des **fiduciales internes** est déterminée par les rayons X.

Un **modèle est créé, il corrèle :**

- les déplacements internes des fiduciales
- avec les mouvements externes du thorax (respiration libre).

Figure 9 : Fiduciales



7. Précision

La précision finale de traitement (scanographie, planification du traitement, guidage par imagerie, robot et accélérateur linéaire) est inférieure à 0,95 mm pour les lésions peu mobiles et à 1,5 mm pour les cibles mobiles (module Synchrony™) avec une erreur moyenne de 0,7 mm plus ou moins 0,3 mm et une précision du traitement fourni de 0,3 mm plus ou moins 0,1 mm. Cette erreur liée au robot et au système d'imagerie est inférieure à la marge d'erreur admise cliniquement (2 mm) [37].

8. Logiciels

Le système est fourni avec un logiciel dédié permettant le recalage de 3 imageries différentes pour la définition des volumes cibles et la dosimétrie inverse pour le calcul des plans de traitement. Ce logiciel interactif permet d'exécuter l'étape de visualisation et de délinéation des volumes d'intérêt. Diverses modalités d'imagerie sont utilisables (images scanographiques, IRM, TEP, myéloscanographie, angiographie tridimensionnelle, etc.) et sont fusionnées.

Le logiciel de planification inverse utilise un algorithme à 2 étapes qui simule et optimise l'orientation et la pondération respective des faisceaux afin d'obtenir la distribution de dose souhaitée.

L'accélérateur suit une trajectoire décomposée en plusieurs étapes (110 généralement), appelées « nœuds ». À chaque nœud, l'accélérateur peut s'orienter selon 12 angles différents, soit 1320 positions différentes. Puis l'algorithme calcule la pondération de chaque faisceau, pour que la dose totale corresponde aux contraintes déterminées pour chaque volume d'intérêt (volume cible et organes critiques).

V. APPLICATIONS CLINIQUES

A. INTRACRÂNIENNES

1. Malformation artério-veineuse

a) Définition

Les malformations artério-veineuses (MAV) cérébrales sont des lésions considérées comme congénitales comportant un réseau vasculaire ou nidus, alimenté par un ou plusieurs pédicules artériels et drainé par une ou plusieurs veines, représentant avant tout un risque hémorragique.

Il existe à l'heure actuelle quatre alternatives sur le plan thérapeutique des MAV :

- la microchirurgie
- l'embolisation
- la radiochirurgie
- l'abstention thérapeutique

b) Oblitération

Le taux d'oblitération totale des MAV est variable en fonction :

- du volume de celle-ci : une MAV aurait d'autant plus de chance d'être oblitérée que son volume serait réduit. Les meilleurs résultats seraient obtenus pour des MAV dont le diamètre ne dépasserait pas 3 cm [38]
- du temps : le taux d'oblitération augmenterait avec le temps. La présence de modifications importantes de la MAV sur le premier contrôle angiographique à 12 mois serait prédictive d'une future oblitération complète [39].

Le taux d'oblitération constaté après traitement par RCS varie de 29 à 80 % selon les séries, mais la durée de la période de latence entre le traitement et l'évaluation des résultats est variable selon les études [38]. À Nancy, *Blanchard et al* retrouvent un taux d'oblitération de 82,7 % (148 MAV contrôlées sur 179 traitées), obtenu avec un délai moyen de 3,1 ans (± 2 ans) et une médiane de 2,2 ans [40].

c) Échec

Certaines causes d'échec de la RCS ont été identifiées [41] :

- erreurs dans la détermination de la forme et de la taille de la cible en raison d'une mauvaise définition du nidus et/ou du caractère incomplet de l'angiographie ;
- utilisation de doses insuffisantes ;
- choix d'une irradiation partielle pour des lésions de forme irrégulière et/ou de grande taille.

d) Complications

Les complications directement liées à la RCS sont rares :

- la mortalité directement liée au traitement est nulle
- il n'y a aucune morbidité immédiate sur les séries observées
- la morbidité retardée est attribuable à la constitution d'une radiolésion ou au « resaignement ».

Le taux de « resaignement » avant l'occlusion ne paraît pas différent de celui lié à l'évolution naturelle de la MAV. Il est évalué à un peu plus de 3 % au cours des 2 années qui suivent le traitement.

Il convient de réaliser pour chaque cas une évaluation du rapport bénéfice/risque des différentes alternatives thérapeutiques existantes.

e) Recommandation de la HAS (Haute Autorité de Santé)

La décision de traitement repose aujourd'hui sur l'étude [38] :

- de l'histoire naturelle de l'affection et des symptômes de présentation
- des caractéristiques de la MAV (topographie, angioarchitecture) de la présence d'une hémorragie intraparenchymateuse, et des relations de la MAV avec les structures cérébrales adjacentes
- de l'état général du patient.

À ce jour, selon la HAS, l'indication préférentielle de la RC serait représentée par une MAV située en zone fonctionnelle et/ou profonde, peu accessible à un abord chirurgical direct sans risque, difficilement embolisable du fait de la finesse ou de la complexité du réseau nourricier afférent et de volume modéré (inférieur à 3 centimètres de diamètre).

2. Schwannome

a) Définition

Le schwannome vestibulaire ou neurinome de l'acoustique, est une tumeur bénigne née le plus souvent du nerf vestibulaire supérieur, au fond du conduit auditif interne.

b) Traitement

L'objectif du traitement est de prévenir les conséquences fonctionnelles entraînées par l'évolution volumique de la tumeur et non l'amélioration des signes préopératoires qui reste exceptionnelle, quelle que soit la technique utilisée.

Il paraît difficile de porter un jugement sur l'efficacité de la RTS en comparaison à la microchirurgie ou à l'abstention thérapeutique du fait de l'absence de données comparatives et de l'hétérogénéité des populations étudiées. La microchirurgie reste l'option première pour

beaucoup. L'abstention thérapeutique et la surveillance seraient le traitement de choix chez les patients les plus âgés.

c) Recommandation de la HAS

La HAS a retenu les critères suivants pour la décision thérapeutique :

- une lésion de stade IV de la classification de *Koos* (refoulant le tronc cérébral ou le 4^{ème} ventricule) avec ou sans signes axiaux est a priori une indication d'un traitement microchirurgical conventionnel
- les tumeurs de stade II et III seraient des indications de traitement radiochirurgical
- pour les tumeurs de stade I est proposée une abstention thérapeutique compte tenu du taux relativement élevé de stabilité tumorale, voire de régression quelquefois [42].

3. Métastases

a) Définition

Les métastases cérébrales représentent une cause fréquente de tumeurs cérébrales de l'adulte. Près de la moitié des patients chez qui le diagnostic de métastase cérébrale a été posé sont porteurs d'une lésion, 20 % sont porteurs de deux lésions [43].

Les métastases cérébrales sont des lésions relativement sphériques, bien limitées, infiltrant peu le parenchyme cérébral, d'un volume souvent inférieur à 3 centimètres, bien visualisées et délimitées sur l'imagerie scanographique et IRM.

b) Traitement

Le traitement de référence des métastases cérébrales solitaires associe la neurochirurgie à la radiothérapie pan-encéphalique si la métastase cérébrale est accessible, et n'est pas associée à des métastases extra-crâniennes.

La radiothérapie panencéphalique a pour objectif de contrôler des éventuelles micrométastases infracliniques cérébrales et d'éviter la récurrence de la métastase opérée [44]. Ce dernier traitement apporte un bénéfice modeste sur le plan thérapeutique en termes de survie.

c) Place de la RTS

L'analyse critique de la littérature ne permet pas d'établir avec force la place de la RTS dans le traitement des métastases cérébrales. Les résultats paraissent encourageants, en particulier chez des patients sélectionnés présentant 1 ou 2 métastases cérébrales, alors que le traitement des patients porteurs de 3 métastases ou plus reste incertain. Des études randomisées sont menées afin de juger de l'intérêt d'un complément par RTS à une radiothérapie panencéphalique dans le traitement de 1 à 3 métastases cérébrales.

d) Recommandation de la HAS

La HAS retient les critères suivants, après discussion en CCP [38]:

- 1 ou 2 lésions concomitantes à l'IRM (la réalisation de clichés retardés 30 minutes après injection de produit de contraste permet de détecter d'autres lésions), non hémorragiques ;
- taille inférieure à 3 centimètres
- situation en zone fonctionnelle ou profonde, hors tronc cérébral
- chez un patient sélectionné (indice OMS < 2)
- toute histologie, excepté carcinome bronchique à petites cellules et métastases d'hémopathies malignes

- survie estimée supérieure à 3 mois
- absence de métastases systémiques évolutives.

4. Méningiome

a) Définition

Le méningiome est une tumeur bénigne d'évolution lente, développée aux dépens de l'enveloppe méningée de l'encéphale. La pathologie qu'elle induit tient aux manifestations compressives de sa localisation dans l'environnement rigide de la boîte crânienne.

b) Traitement

Le but du traitement par RCS est d'obtenir une stabilisation lésionnelle, voire une réduction lésionnelle en sachant que l'effet thérapeutique est très lent, étalé sur plus de 5 ans [45].

Le traitement des méningiomes dépend de leur localisation :

- les méningiomes suffisamment volumineux relèvent a priori de la microchirurgie
- dans certaines localisations, les risques fonctionnels sont tels que la RCS semble un meilleur choix. C'est le cas en particulier des méningiomes développés à l'intérieur du sinus caverneux que certaines équipes traitent déjà de longue date par irradiation classique
- une extension antérieure vers le nerf optique doit être traitée chirurgicalement dans la mesure du possible en raison de l'extrême radiosensibilité des voies optiques.

c) Résultats

Une réduction du volume tumoral est obtenue dans 65 à 100 % des cas, suivant les séries et la durée de suivi. Le pourcentage de récurrence varie de 0 à 18 %. Le taux de morbidité varie de 0 à 29,4 % ; le taux de mortalité est quasi nul [45].

d) Recommandation de la HAS

Pour la HAS [38], la décision thérapeutique devrait s'appuyer sur la consultation des données anamnestiques faisant le point des signes fonctionnels et d'examen clinique, et d'une imagerie en résonance magnétique couplée à un scanner. Elle est prise en CCP (Comité de Concertation Pluridisciplinaire).

L'indication est essentiellement fonction du volume et de la forme de la lésion. D'une façon générale, on retiendra les critères suivants :

- possibilité de définition spatiale précise de la lésion
- tumeurs dont le plus grand axe est inférieur ou égal à 25 mm de diamètre
- distance des voies optiques supérieure à 5 mm afin d'éviter une neuropathie optique

B. EXTRACRÂNIENNES

1. Poumon

a) Indications

- *Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)*

Le CBNPC est au premier rang de mortalité par cancer chez l'homme et son incidence ne cesse d'augmenter chez la femme. L'amélioration des examens d'imagerie permet de dépister des tumeurs plus précocement. La chirurgie des tumeurs localisées de stade I (selon la classification de l'AJCC 1997) permet un taux de survie globale des patients de 60 à 70 % à 5 ans, et reste le traitement de référence de ce type de tumeur. Cependant, le CBNPC survient sur un terrain fragilisé par le tabac, et malgré le diagnostic au stade I (T1-2N0M0) les patients ne sont pas toujours opérables (2^{ème} primitif, insuffisance ventilatoire, comorbidités). La radiothérapie

extracrânienne en conditions stéréotaxiques proposée en alternative, permettrait dans ces cas d'augmenter la dose dans la tumeur sans entraîner de conséquences fonctionnelles chez des patients fragiles.

- *Métastases pulmonaires*

Les métastases pulmonaires de primitifs contrôlés et prouvés histologiquement, inaccessibles à une chirurgie, peuvent bénéficier d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique.

b) Données de la littérature

Plusieurs études de phase I-II et séries de cas, rétrospectives pour la plupart, ont permis de montrer la faisabilité et la bonne tolérance de la RTS en condition extracrânienne, avec des taux de contrôle local élevés [46-52].

Celle de *Timmerman et al* a rapporté les résultats pour 37 patients, d'âge médian 75 ans, Performans Status (PS) 80%, porteur d'un cancer bronchique de stade T1-2N0M0, de diamètre maximal inférieur à 6 cm, traité par RTS avec escalade de dose [53]. Une première cohorte a débuté à la dose de 24 Gy en 3 fractions, puis progressivement, la dose par fraction a été augmentée jusqu'à 20 Gy. Il a été observé 2 toxicités de grade 3 (pneumopathie radique et hypoxie). Le taux de contrôle local a atteint 87% (avec 27% de RC). Après une médiane de suivi de 15,2 mois, 6 patients ont présenté une rechute locale, mais tous appartenaient au groupe ayant reçu moins de 18 Gy par fraction. Avec des taux de contrôle local variant de 76 à 100% à 1 an, et de faibles taux de complications (grade > 3 survient dans 0 à 16% des patients en fonction des séries), la RTS apparaît sûre et faisable. Elle a sa place dans le traitement des tumeurs primitives ou secondaires du poumon en alternative à la chirurgie.

La dose totale et la dose par fraction doivent encore faire l'objet d'études afin d'optimiser le rapport efficacité / tolérance.

c) Recommandation de la HAS

La HAS retient comme indications, chez des patients en bon état général, ayant des contre-indications opératoires [54] :

- les CBNPC de stade T1-2N0M0
- les métastases pulmonaires de 1 à 3, d'une tumeur primitive contrôlée

2. Tumeurs hépatiques

a) Indications

• *Les métastases hépatiques*

Les métastases hépatiques représentent des évolutions communes et létales des cancers évolutifs. Elles sont retrouvées dans 30 à 70% des autopsies de patients décédés de cancer. [55]

• *Le carcinome hépatocellulaire*

Le CHC est l'une des complications grave de la cirrhose, dont l'incidence est en augmentation. La mortalité est élevée, la médiane de survie ne dépassant pas 12 mois [56].

La chirurgie est le traitement de référence pour les CHC comme pour les métastases hépatiques, mais peu de patients sont malheureusement candidats. Les alternatives thérapeutiques locales (la radiofréquence, la chimioembolisation, injection percutanée...) ou systémiques palliatives (chimiothérapie) sont moins efficaces. La RTS représente une option supplémentaire, n'ayant par ailleurs pas de limites quant à la proximité des vaisseaux.

b) Littérature

Aucune comparaison n'a eu lieu entre la radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques et l'ensemble de ces traitements alternatifs. Il n'est donc pas possible à ce jour, de placer un ordre de priorité et d'importance de ces traitements les uns par rapport aux autres.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques pourrait être un traitement alternatif. Cependant, aucun consensus n'existe quant aux indications, à la taille des lésions, la dose minimale totale ou par fraction.

Herfarth KK & al [57, 58] ont présenté une étude de phase I/II, où 37 patients pour 60 tumeurs hépatiques (4 primitifs, 56 métastases), ont été traités par une seule fraction (dose progressivement augmentée de 14 à 26 Gy sur l'isodose 80%), et le taux de contrôle à 18 mois était de 80 %, sans toxicité importante.

Ces résultats ont été confirmés par l'équipe de *Wulf* [49], qui a traité 44 patients (56 lésions dont 5 primitives, et 51 métastases) avec 2 niveaux de dose (de 30 à 60 Gy). Avec une médiane de suivi de 15 mois, le taux de contrôle local est de 86 % et 58 % à 1 et 2 ans respectivement dans le groupe « faible dose » et de 100 % et 82 % pour le groupe « forte dose ». En analyse multivariée, la dose est le seul facteur prédictif significatif du CL retrouvé.

De même que pour les lésions pulmonaires, le traitement par RTS est faisable et peu toxique. Des études sont en cours pour déterminer au mieux la dose utile en fonction de la tolérance.

c) Recommandation de la HAS

La HAS valide ces indications, mais elles nécessitent le recueil de données supplémentaires [54].

3. Rachis

L'intérêt de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques au niveau du rachis est de permettre d'augmenter la dose sans augmenter le risque de complication.

Au niveau du rachis, les indications de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont principalement la douleur, la progression du déficit neurologique, le traitement des tumeurs primitives, la progression postopératoire de tumeurs primitives ou secondaires, l'irradiation de type boost en postopératoire [59-61].

En outre, pour les lésions bénignes, les indications sont limitées par les 2 critères suivants : la lésion doit être bien délimitée, le contact à la moelle doit être minimal [60]. Les premières séries rapportant des patients traités pour métastases vertébrales sont encourageantes et montrent une efficacité symptomatique (45 à 100%) avec une faible toxicité (en particulier toxicité neurologique de grade > 2) [62].

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques semble donc présenter un intérêt dans le traitement antalgique et la prévention voire l'amélioration des symptômes neurologiques induits par les lésions spinales ou paraspinales [54]. C'est actuellement la seule technique utilisant des photons, avec la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) qui permette d'augmenter la dose dans les tumeurs tout en protégeant la moelle épinière.

4. Résumé

Les indications de radiothérapie extracrânienne en condition stéréotaxique reconnues par la HAS (en dehors des tumeurs rachidiennes) sont résumées dans les tableaux suivants :

Tableau 4 : Indications validées par la HAS

Localisations	Indications
Indications validées	
<i>Tumeurs pulmonaires</i>	Tumeur primitive : T1-2 N0 Métastases broncho-pulmonaires à croissance lente avec tumeur primitive contrôlée
<i>Tumeurs du rachis et (para)médullaire</i>	
Indications validées mais nécessitant la réalisation d'études cliniques	
<i>Tumeurs du foie</i>	CHC Métastases hépatiques
<i>Traitements symptomatiques et ou décompressifs</i>	

Tableau 5 : Indications rachidiennes

Localisations	Indications
Tumeur intradurale	
- intramédullaire	Ependymomes Gliomes
- extramédullaire	Méningiome Neurinome Hémangiome Hémangioblastome Hémangiopéricytome
Tumeurs extra durales	Chordomes Chondrosarcome Sarcome Ostéoblastomes à cellules géantes
Tumeurs para rachidienne	Sarcome Angiome
Métastases	Localisation unique
Autres	Réirradiation

PARTIE II : EXPÉRIENCES DE LA RTS PAR CYBERKNIFE® DES CANCERS DIGESTIFS AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN

VI. LÉSIONS HÉPATIQUES

A. INTRODUCTION

Les lésions hépatiques, primitives ou secondaires, représentent une situation clinique fréquente en cancérologie digestive, et posent souvent des problèmes thérapeutiques. Le seul traitement curatif de ces lésions est la chirurgie. Seulement un faible pourcentage de patients est candidat à ce type de traitement. Les chimiothérapies, malgré les progrès récents, restent des traitements palliatifs. Les traitements locaux sont à visée curative et peuvent être proposés en alternative à la chirurgie, avec une place particulière pour la radiofréquence hépatique.

Jusqu'à présent, la radiothérapie des lésions hépatiques non résécables était limitée aux traitements palliatifs du fait du risque majeur de toxicité hépatique (RILD : Radiation Induced Liver Disease). Une seule étude française, RTF1 avait pu montrer l'intérêt d'une RT conformationnelle en fractionnement standard (66 Gy / 33 fractions) dans le traitement curatif de petits carcinomes hépato-cellulaires, sans toxicité majeure [63]. La RTS est une méthode de traitement très focalisée, permettant de délivrer une dose élevée de radiations ionisantes dans un petit volume cible de façon précise, tout en limitant les tissus sains adjacents. Elle peut donc être proposée comme traitement local curatif des lésions hépatiques inaccessibles à la chirurgie. Comme toute nouvelle technique, son intérêt, ses indications, ses limites restent à définir.

B. SITUATION ACTUELLE

Il existe donc 2 situations parmi lesquelles la RTS pourrait avoir une place validée au sein de la stratégie thérapeutique :

- les lésions secondaires hépatiques, notamment les métastases hépatiques des cancers colorectaux.
- les lésions primitives hépatiques : le carcinome hépato-cellulaire

1. Métastases hépatiques

a) Généralités

Les métastases hépatiques représentent des évolutions communes et létales des cancers évolutifs. Elles sont retrouvées dans 30 à 70% des autopsies de patients décédés de cancers [64]. Leur origine est multiple : pulmonaire, mammaire, mais la majorité provient de cancers colorectaux (CCR). Sur des séries autopsiques, 83% des patients atteints de CCR ont des métastases hépatiques et dans 38% des cas, c'est le seul site métastatique. La chirurgie est le traitement de référence avec un taux de survie à 5 ans entre 28 et 40% [64, 65]. Malheureusement moins de 20% des patients peuvent bénéficier d'une chirurgie R₀ [65].

Le diagnostic de métastases est fait, soit lors du bilan initial (métastases synchrones) soit lors du suivi systématique après traitement initial, soit plus rarement lors d'apparition de signes cliniques (compression de structures adjacentes...).

b) Traitements

• *Chirurgie*

La transplantation hépatique n'est pas indiquée, seule la résection hépatique l'est.

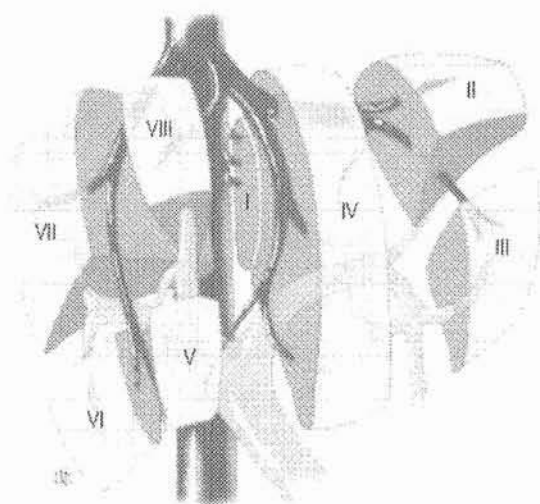
Une conservation de parenchyme fonctionnel de plus de 30% est nécessaire afin de ne pas courir un risque d'insuffisance hépatique postopératoire. Si la volumétrie est insuffisante, il est possible d'avoir recours à une embolisation portale permettant d'induire une hypertrophie des territoires hépatiques non embolisés, rendant ainsi opérables certains patients.

La résection des métastases hépatiques nécessite que la tumeur primitive soit contrôlée et que les autres sites métastatiques éventuels puissent bénéficier d'un traitement curatif.

La résection hépatique est divisée en 2 groupes :

- les résections anatomiques, emportant un ou plusieurs segments (selon la segmentation hépatique de Couinaud)
- les résections atypiques emportant une portion du parenchyme non limitée par une scissure (tumorectomie).

Figure 10 : Segmentation hépatique de Couinaud



- **Le foie droit** est composé de quatre segments (V, VI, VII, VIII).

- **Le foie gauche** est également composé de quatre segments (I, II, III, IV).

La scissure portale virtuelle reliant le lit vésiculaire à la face antérieure de la VCI en longeant la veine sus-hépatique médiane sépare les foies droit et gauche.

- Chaque foie reçoit un pédicule glissonien principal se divisant en pédicules segmentaires destinés à chaque segment.

Les résections sont définies majeures si elles emportent au moins 3 segments hépatiques contigus, mineures si elles concernent un ou deux segments.

Les hépatectomies se classent en 2 types selon les risques opératoires :

- type I : hépatectomie droite ou gauche, segmentectomie de 1 à 4 segments
- type II : segmentectomie d'au moins 5 segments, hépatectomie droite élargie, hépatectomie avec reconstruction vasculaire.

La marge de parenchyme sain réséqué avec la métastase doit être de 10 mm.

- *Traitements locaux*

Ces traitements locaux ont pour but la destruction tumorale. Leur place les uns par rapport aux autres n'est pas précisément déterminée. Le choix d'une technique plus qu'une autre est fonction des équipes, de leurs expériences, et de l'accessibilité au plateau technique, il semble cependant apparaître que la radiofréquence serait un traitement de choix [66, 67]

C'est au sein de ces traitements que la RTS par Cyberknife® trouve sa place, et représente une solution thérapeutique supplémentaire.

(a) Ablation tumorale percutanée

Le but de ces traitements est l'ablation de la tumeur et d'une petite marge de tissu hépatique adjacent. Les indications concernent des lésions de taille inférieure ou égale à 3 cm, de nombre inférieur ou égal à 3. Il existe des techniques de destruction chimique ou thermique.

(i) Destruction chimique

Il peut s'agir d'injection intra tumorale d'alcool ou d'acide acétique dans la tumeur entraînant après plusieurs séances (entre 3 et 10) la nécrose tumorale.

(ii) Destruction thermique

La destruction tumorale peut se faire par radiofréquence, laser, micro-ondes ou cryoablation.

(b) Ablation tumorale par voie intra-artérielle

Les lésions tumorales sont généralement hypervascularisées, et l'interruption du flux sanguin tumoral, même transitoire, est responsable d'une nécrose. L'embolisation artérielle peut en plus être couplée à l'injection d'agents cytotoxiques. Les traitements sont multiples et se combinent entre eux. Le plus souvent, il est réalisé une chimioembolisation lipiodolée, qui associe l'injection :

- d'agents de chimiothérapie (le plus souvent cisplatine ou doxorubicine)
- de Lipiodol® : produit de contraste radiologique huileux servant de vecteur aux drogues injectées
- de fragment de spongel pour l'embolisation

L'effet anti-tumoral est important mais souvent incomplet et les effets secondaires fréquents, en particuliers le syndrome post embolisation.

Les contre-indications sont une fonction hépatique altérée, un shunt artério-veineux et un flux portal inadéquat.

(c) La radiofréquence

La radiofréquence est une technique de traitement local des lésions hépatiques. Il s'agit d'une destruction physique des cellules tumorales par énergie thermique. Elle peut se faire en per-opératoire d'un geste chirurgical ou par voie percutanée. Ses principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Indications et contre-indications et effets secondaires de la radiofréquence hépatique :

Indications	- Tumeurs non résécables d'emblée - Tumeurs de moins de 3 cm de diamètre - Nombre de tumeurs inférieur à 4 - Association à des gestes extra-hépatiques*
Contre-indications	- Anastomose biliodigestive
Absolues	- Troubles de la crase sanguine : taux de prothrombine < 50 %, plaquettes < 50 000/mL - Insuffisance hépatocellulaire, patients Child C - Tumeurs > 5 cm - Pour les voies percutanées : - Tumeurs sous-capsulaires - Contact avec une structure digestive (côlon, estomac, etc.)
Contre-indications	- Pacemaker, prothèse métallique
Relatives	- Contact de la tumeur avec les gros vaisseaux ou les principaux canaux biliaires
Principaux effets secondaires	- Complications hémorragiques - Complications infectieuses - Perforations - Sténose des voies biliaires

* L'association à des gestes extra-hépatiques signifie la nécessité de réaliser par exemple l'exérèse d'une tumeur primitive (par exemple rectum).

Cette technique tend à remplacer l'alcoolisation, et plusieurs essais randomisés ont démontré la supériorité de la radiofréquence sur l'alcoolisation en terme de contrôle local, de survie sans récurrence et de survie globale [68, 69].

- *Traitements systémiques*

Il s'agit des traitements par chimiothérapie et thérapie innovante :

- les chimiothérapies : adjuvante, néoadjuvante (pour réduire la taille tumorale, entre autres) ou palliative [70-72]

Les chimiothérapies peuvent permettre, entre autres, d'augmenter la résecabilité des métastases hépatiques (environ 15%), et donc permettent l'accès à un traitement curateur. Un essai récent de l'EORTC a montré une augmentation de la survie sans récurrence lorsque la chirurgie hépatique était encadrée par une chimiothérapie de type FOLFOX [73].

- Les thérapies moléculaires ciblées : le bétacizumab, est un anticorps monoclonal qui se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il a démontré son intérêt dans le traitement des métastases hépatiques des CCR avec un gain en survie globale chez des patients non traités préalablement pour leur maladie métastatiques. Il peut être employé chez des patients porteurs de métastases potentiellement résécables (doit être arrêté 5 semaines avant la chirurgie) ou en situation palliative [74].

2. Carcinome hépato-cellulaire (CHC)

a) Généralités

Le cancer primitif du foie est le cinquième cancer le plus fréquent au monde et représente la troisième cause de mortalité par cancer [75]. L'incidence est de 4000 en France chaque année [76]. Dans 90% des cas environ, la tumeur survient sur un foie cirrhotique ; dans les autres cas, il existe généralement une autre hépatopathie sous-jacente. Seul un nombre très réduit de patients voit se développer un CHC sur un foie histologiquement sain.

Le risque de développer un CHC sur cirrhose est de 2 à 4% par an [77]. Le dépistage par échographie périodiquement (tous les 6 mois) permet de dépister des CHC de petite taille, accessibles à un traitement curatif.

Ces petites tumeurs sont particulières car [78-80] :

- histologiquement, elles sont le plus souvent bien ou très bien différenciées (surtout celles de moins de 2 cm de diamètre)
- elles ne s'accompagnent pas de métastases ou d'envahissement vasculaire, du moins décelable par les moyens radiologiques habituels.

Néanmoins, il existe dans la majorité des cas un envahissement microvasculaire, la présence de cellules tumorales ayant été observée jusqu'à 1 cm des limites macroscopiques du nodule, selon l'étude histologique des pièces de résection chirurgicale. Cela implique, si l'on veut être curatif, de détruire ou de retirer chirurgicalement non seulement le nodule lui-même mais aussi le parenchyme adjacent, une marge de 5 mm étant généralement admise comme le minimum souhaitable [76, 81].

Le fait que le CHC se développe le plus souvent sur cirrhose a des implications importantes pour la prise en charge thérapeutique. Le pronostic dépend à la fois du cancer et de la maladie hépatique sous jacente (degré d'évolutivité de la cirrhose, insuffisance hépatocellulaire et hypertension portale) et de la survenue d'une ou plusieurs tumeurs (l'incidence augmente chez les patients ayant déjà développé une première tumeur : 10% par an au minimum).

b) Traitements

- *Transplantation Hépatique*

Elle permet de traiter la tumeur et sa cause chez les patients cirrhotiques.

Ses indications sont limitées et seulement un faible pourcentage de patients peut y prétendre. Les critères de sélection des patients reposent avant tout sur la prédiction de récurrence. Pour ce faire les équipes se basent sur les critères de Milan [82] :

CRITÈRES DE MILAN

Tumeur unique de taille ≤ 5 cm Ou 2 à 3 tumeurs de taille ≤ 3 cm Absence de thrombose portale

La performance pronostique de ces critères est débattue. Leur spécificité est bonne mais leur sensibilité insuffisante, c'est pourquoi une extension de ces critères est proposée.

L'allocation des greffons est fonction d'un score de gravité, le score de MELD (Mayo End Stage Liver Disease), prédictif de la mortalité à 3 mois par insuffisance hépatocellulaire.

La pénurie de greffons est responsable d'un délai d'attente élevé, d'où des sorties de liste pour progression tumorale. Des traitements « d'attente » peuvent être proposés, cependant leurs modalités ne sont pas clairement définies, et leurs places dans la stratégie thérapeutique restent à préciser [56, 83-85].

- *Résection chirurgicale*

Elle peut être discutée si la fonction hépatique le permet, si l'exérèse n'est pas trop importante et si la localisation n'est pas bilobaire. Il s'agit du traitement de choix sur foie non cirrhotique, elle ne peut être envisagée chez le patient cirrhotique que si la fonction hépatique le permet. Les éléments permettant de décider une résection majeure ou mineure sont indiqués Tableau 7.

Tableau 7 : Critères décisionnels permettant une résection hépatique majeure ou limitée pour le CHC

Résection majeure (≥ 3 segments)	Résection limitée (< 3 segments)
<i>Child A</i>	<i>Child A</i>
Rétention vert indocyane à 15 min : 15%	Rétention vert indocyane à 15 min > 20%
Pas de varices œsophagiennes	Varices œsophagiennes grade II au maximum
Plaquettes > 100 000	<i>Child B</i>
Transaminases ≤ 2 N	Tumorectomie périphérique
Hypertrophie du foie controlatéral après embolisation portale	
Volume hépatique résiduel > 50%	

- *Traitements locaux*

Il s'agit des mêmes que ceux proposés pour les métastases hépatiques. La radiofréquence semble être, quand elle est réalisable, le traitement de choix.

- *Traitements systémiques*

Pour les patients avec maladie évoluée, pour lesquels toute autre option est contre-indiquée, un traitement par chimiothérapie peut être discuté. Plusieurs produits cytotoxiques ont été étudiés, généralement dans des essais de phase 2 ou non randomisés, avec des taux de réponse dans l'ensemble médiocre et des effets secondaires fréquents. Il y a peut-être une place pour les thérapies moléculaires ciblées avec le Sorafénib® [86].

C. EXPÉRIENCE PRÉLIMINAIRE AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN

Les premiers patients traités par RTS au centre Alexis Vautrin étaient atteints de tumeurs malignes primitives ou secondaires pulmonaires, qui sont les localisations les plus étudiées dans la littérature et dont les indications sont validées par la HAS. Progressivement, et suite aux différents concertations pluridisciplinaires de cancérologie digestive, des patients atteints de cancer primitif ou secondaires hépatiques ont été traités par Cyberknife®.

1. Objectif

Le but de ce travail est de déterminer la place relative de la RTS par Cyberknife® dans le traitement des tumeurs hépatiques primitives ou secondaires, de préciser ses indications, et d'évaluer la tolérance et le contrôle tumoral.

2. Patients et méthodes

a) Critères d'inclusion

Les dossiers de chaque patient étaient discutés en concertation pluridisciplinaire. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- contre-indication chirurgicale
- patient en bon état général, OMS 0 ou 1
- carcinome hépatocellulaire développé sur foie sain ou cirrhotique, de score CHILD A ou B
- 1 à 3 métastases hépatiques d'un primitif contrôlé et histologiquement prouvé
- taille tumorale inférieure ou égale à 6 cm de plus grand axe.

b) Pré requis pré thérapeutique

Un scanner hépatique injecté ou au mieux une IRM hépatique étaient réalisés avant chaque traitement afin d'avoir une cartographie lésionnelle précise.

Un bilan hépatique, afin de s'assurer de la bonne fonctionnalité du foie, et des marqueurs tumoraux (cible éventuelle pour le suivi) étaient effectués.

c) Simulation virtuelle et dosimétrie

Pour tous les patients, la première étape consistait en la pose de fiduciaires.

La pose de ces marqueurs radio-opaques se faisait lors d'une courte hospitalisation (48 h), en radiologie au CHRU de Brabois, sous anesthésie locale et sous contrôle échographique ou scanographique. Il est nécessaire d'implanter dans la mesure du possible, au minimum 3 grains d'or, l'objectif étant d'une part le repérage de la tumeur ; et d'autre part de permettre son suivi.

En effet, ces marqueurs étant fortement radio-opaques, il est possible de les détecter sur les contrôles radiologiques réalisés au cours de chaque séance, et de suivre leur déplacement.

Après 8 jours, était confectionné un matelas à dépression, se moulant à la morphologie du patient, utilisé comme système de contention et assurant une position reproductible. Un scanner d'acquisition en position de traitement, injecté (en l'absence de contre-indication) était réalisé en coupes millimétriques (de la carène au pôle inférieur des reins), puis transféré au logiciel de contourage.

L'étape de dosimétrie débutait par le contourage des différents volumes :

- le **GTV** (Gross Tumor Volume) : correspond au volume tumoral macroscopique
- le **CTV** (Clinical Target Volume) : correspond à l'extension microscopique tumorale, obtenu par l'addition de marges autour du GTV, (dans ce cas 3 mm, par convention)
- le **PTV** (Planning Target Volume) : correspond au volume traité en tenant compte des incertitudes de repositionnement du patient et de l'appareil (dans ce cas 2 mm d'extension par rapport au CTV)
- les **organes à risque** : cœur, œsophage, foie, estomac, duodénum, reins, intestins

La dose était prescrite au PTV sur l'isodose 80%, et 95% du PTV au moins devait être couvert par cette isodose. 45 Gy étaient délivrés en 3 fractions, avec 2 fractions par semaine en 10 jours, par une centaine de faisceaux non coplanaires de RX de 6 MV. Chaque séance durait en moyenne 70 minutes.

Les contraintes aux organes à risque sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Contraintes dosimétriques

ORGANES	CONTRAINTES (dose totale en 3 fractions)
Foie [87]	D33% < 21 Gy D50% < 15 Gy
Reins Droit + Gauche [88] Rein Droit [87]	D35% < 15 Gy D33% < 15 Gy
Cœur [53]	Maximum < 30 Gy
Œsophage [53]	Maximum < 27 Gy
Duodénum / IG [87]	D 5cc < 21 Gy
Poumons D + G [53]	D20% < 20 Gy
Moelle épinière [53]	Dmax < 18 Gy
Dxx% : correspond au xx volume de l'OAR recevant moins de xx Gy	

La dosimétrie était calculée selon un système de dosimétrie inverse. Le logiciel de traitement propose une solution balistique adaptée aux différentes contraintes de prescription. Après validation par le physicien et le médecin radiothérapeute, la dosimétrie était transférée au logiciel de traitement.

Avant chaque séance, le positionnement initial du patient était validé par le médecin par confrontation des DRR (Digitalized Reconstructed Radiograph) et du cliché instantané.

d) Toxicités

Les toxicités aiguës (développées au cours des 3 premiers mois) et tardives (au-delà de 3 mois) étaient évaluées selon les critères du NCI (National Cancer Institute) : Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 2 (CTCAE), et notées lors de chaque consultation.

e) Suivi

Les patients étaient revus selon le schéma suivant :

Tableau 9 : Schéma du suivi post thérapeutique

RYTHME	Examen Clinique	BH	ACE / α FP*	Scanner injecté hépatique	IRM foie	PET
Tous les 3 mois pendant 1 an	x	x	x	x	Option**	Option**
Tous les 6 mois à partir de la 2 ^{ème} année	x	x	x	x	Option**	Option**
* : si significativement élevé avant traitement (ACE pour les métastases des CCR, α FP pour les CHC)						
** : fonction du bilan d'imagerie initiale, peut être utile pour différencier récurrence et fibrose						

La réponse tumorale était évaluée sur l'imagerie, idéalement réalisée selon les mêmes modalités, au même endroit que l'imagerie pré thérapeutique. Elle était définie selon les critères suivants :

- Réponse complète (RC) : disparition de la tumeur
- Réponse partielle (RP) : diminution du volume tumoral, de la somme des plus grands diamètres de 30% au minimum
- Réponse stable (RS) : pas de modification significative du volume tumoral
- Progression locale : augmentation du volume tumoral, de la somme des plus grands diamètres de 20% au minimum
- Progression à distance : apparition d'une autre lésion hépatique à distance de celle(s) traitée(s) ou de lésions extra-hépatiques.

La récurrence était définie à partir de la date d'apparition de la progression depuis la première séance.

3. Résultats

a) Caractéristiques de la population

Vingt-trois patients, 12 hommes et 11 femmes, d'âge médian 68 [50-89], ont été traités de février 2007 à mars 2009. Quatre la première année, 10 la deuxième et 9 pour le premier trimestre 2009. Leurs caractéristiques sont listées dans le Tableau 10. Trois patients ont été traités pour 2 lésions dans le même temps, et 2 patients ont été traités pour 2 lésions successivement.

Tableau 10 : Caractéristiques de la population traitée :

Caractéristiques	Valeurs
Patients traités	23
Nombre de lésions	26
Sexe	
- homme	12
- femme	11
Âge :	
- médian	68
- valeurs extrêmes	50-89
Performans status	0-1
Histologie	
- CHC (dont 1 avec 2 lésions)	8 (+1)
- cholangiocarcinome	1
- MHCCR (dont 2 avec lésions synchrones)	12 (+2)
- MH adénocarcinome du canal anal	1
- MH carcinome endomètre	1
Taille tumorale (en mm du plus grand diamètre)	
- médiane	30
- valeurs extrêmes	18-69
Volume tumoral (cm ³)	
- médian	15,6
- valeurs extrêmes	4,4-141,6

(MH : métastases hépatiques)

Les principales raisons de l'inopérabilité étaient d'ordre technique (proximité vasculaire par exemple), l'âge et/ou le refus des patients.

Sur les 14 patients traités pour 16 métastases hépatiques, 2 patients ont été traités pour 2 lésions dans le même temps. L'évolution médiane de la maladie avant le traitement par Cyberknife® était de 1,5 an [0-4 ans]. Pour 6 patients, il s'agissait de métastases synchrones inaugurales. Quatre patients avaient antérieurement été traités par résection hépatique, 3 par RF, et 10 avaient reçu une chimiothérapie. Aucun n'avait antérieurement été irradié au niveau du foie ou de la partie haute de l'abdomen. Le diamètre médian des lésions était de 25 mm [18-69].

Sur les 8 patients traités pour 9 lésions de CHC (d'origine auto-immune pour 1, virale pour 1, exogénose pour 4, sur foie sain pour 2), le stade CHILD au traitement était A 5-6 pour tous les patients, sauf 1 qui était B7. L' α FP était élevée pour 3 d'entre eux. Deux avaient antérieurement été traités par chirurgie, et aucun par RF. Le diamètre médian de ces tumeurs était de 35mm [18-55].

Une patiente a été traitée pour une récurrence de cholangiocarcinome, évoluant depuis 3 ans, traitée initialement par chirurgie, et ayant récidivé 2,5 ans après celle-ci. Cette récurrence était responsable d'une compression des voies biliaires intrahépatiques, avec retentissement clinique et biologique (cholestase et cytolyse hépatique sévères). La lésion mesurait 46 mm de plus grand axe.

Tableau 11 : Caractéristiques de la population fonction du type histologique :

	MÉTASTASES	CHC	CHOLANGIOCARCINOME
Nombre patients	14	8	1
Nombre de lésions	16	9	1
Sexe			
- Homme	9	5	0
- Femme	5	3	1
Âge (an)			
- médian	63	71	59
- valeurs extrêmes	52-83	50-89	
Taille tumorale			
- médian (mm)	25	35	46
- valeurs extrêmes	18-69	18-55	
Traitement antérieur :			
- Chirurgie	4	1	1
- Radiofréquence	3	0	0
- Chimiothérapie	10	1	0

b) Traitement

Un nombre médian de 3 grains d'or a été posé. Il a été observé 1 complication infectieuse dans les suites mais la patiente présentait une cholestase majeure par compression tumorale des voies biliaires et l'infection a évolué favorablement sous antibiothérapie et drainage.

La dose totale médiane délivrée était de 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80% avec une Dmax à 56,25 Gy.

Un patient a été traité par 54 Gy en 3 fractions sur la 85%, 1 par 37,5 Gy en 3 fractions sur la 65%, 1 par 37,5 Gy en 3 fractions sur la 80%, et 1 patient n'a pas eu la dose envisagée initialement (45 Gy) pour des raisons dosimétriques mais a reçu 36 Gy en 3 fractions (patient traité pour 2 lésions dans le même temps de taille tumorale de 30 et 50 mm).

Tous les patients ont reçu 3 fractions, avec 2 fractions par semaine et un étalement médian de 8 jours [6-13].

Le nombre de faisceaux médian était de 172 [121-389], et le nombre de nœuds 71 [40-87]. Les séances duraient en moyenne 100 minutes.

Le GTV médian était de 15,6 mL [4,4-141,6], le CTV de 37 mL [9,2-194,4], le PTV de 48,7 mL [16,3-230]. La dose maximale à la moelle épinière était en moyenne de 7 Gy, et médiane de 5,8 Gy [2-17].

Un patient était porteur d'un pace maker, pour lequel, il n'a pas été noté de dysfonctionnement dans les suites de la radiothérapie.

c) Toxicité

Aucune toxicité aiguë de grade supérieur ou égal à 3 n'a été observée.

La principale plainte pendant le traitement est l'apparition de nausées et vomissements de grades 1 et 2, apparaissant 2 à 3 heures après la première séance, observés pour 4 patients survenant principalement pour des lésions proches de l'estomac, et ayant cédé avec l'introduction de Sétrons® administré 1 heure avant les séances. Neuf patients avaient été prémédiqués et ne se sont pas plaints.

Trois patients se sont plaints d'une asthénie de grade 1-2.

La position sur la table de traitement en décubitus dorsal, pendant minimum 60 minutes a été bien supportée par l'ensemble des patients.

Avec un suivi médian de 8,5 mois, il n'a pas été observé de toxicités tardives, hormis une zone de fibrose hépatique asymptomatique de la zone traitée visualisée sur l'imagerie, apparaissant en moyenne à 3 mois.

d) Réponse tumorale

Sur l'ensemble des lésions traitées, 14 étaient évaluable à 3 mois, 7 à 6 mois et 3 à 12 mois. Le suivi médian est de 8,5 mois [3-22]. Le taux de contrôle local était de 71,5%, 71,5%, 66,6% à 3-6-12 mois respectivement.

Pour les CHC et cholangiocarcinome, 4 patients étaient évaluable avec un suivi médian de 7 mois (3-10), le contrôle local était estimé à 75% (2RP 1RC), et 1 patient a présenté une évolution locale multifocale à 6 mois.

Pour les métastases hépatiques, sur les 10 lésions évaluable avec un suivi médian de 3 mois (3-21), le contrôle local était de 70%. Deux patients (30%) dont 1 avec 2 lésions, ont présenté une évolution locale multifocale à 3 mois.

Une progression lésionnelle en dehors du site traité a été observée, à 3-6 mois du traitement, pour 7 patients (2 progressions systémiques et locales ; et 5 progressions hépatiques). Pour 3 de ces patients, la lésion traitée était en réponse tumorale.

Quatre rechutes locales chez 3 patients (1 avait été traité pour 2 lésions dans le même temps) ont été diagnostiquées à 3 (n=3) et 6 (n=1) mois dans le champ d'irradiation.

3 patients sont décédés, 3 à 10 et 22 mois d'une progression locale et systémique, et 1 patient est décédé en post opératoire immédiat suite à une transplantation hépatique.

e) Caractéristiques des échecs locaux

- *Histologie*

Il s'agissait de 3 lésions métastatiques pour 2 patients, et d'1 lésion de CHC sur cirrhose auto-immune pour 1 patiente.

- *Dose*

1 patient a reçu 37,5 Gy en 3 fractions sur l'isodose 65% avec Dmax à 57,7 Gy, 1 a reçu 36 Gy en 3 fractions sur l'isodose 85% (2 lésions traitées dans le même temps) avec Dmax 42,35 Gy, 1 patient a reçu 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80% avec Dmax à 56,25 Gy.

- *Taille des lésions*

La taille des lésions était de 35 mm, 50 mm et 30 mm, et 22 mm.

L'extension autour du volume cible a été identique dans les 3 cas, à savoir + 3 mm pour le CTV et + 2 mm pour le PTV.

- *Stade de la maladie*

Pour le patient 1, il s'agissait d'une première évolution métastatique hépatique d'un adénocarcinome recto-sigmoïdien.

Pour le patient 2, il s'agissait d'un adénocarcinome de la charnière recto-sigmoïdienne d'emblée métastatique, ayant été traité par chirurgie du primitif, chimiothérapie, hépatectomie droite élargie et chimiothérapie. Il a présenté une première récurrence hépatique 6 mois après la fin du traitement (3 lésions), traitée par chimiothérapie puis radiofréquence ; puis une nouvelle poursuite évolutive à 6 mois avec 3 nouvelles lésions hépatiques, un traitement par chimiothérapie première puis la RTS sur les 2 lésions restantes a été initié.

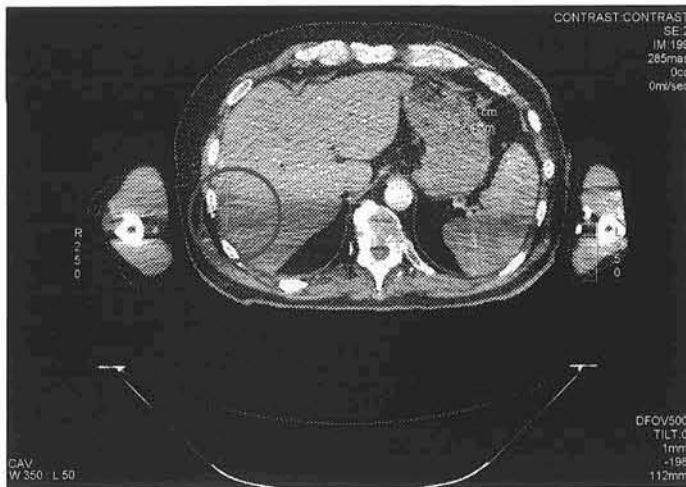
Pour le patient 3, il s'agissait d'un CHC diagnostiqué au cours d'un suivi de cirrhose auto-immune évoluant depuis 2008 et traitée par Imurel®.

- *Résumé des caractéristiques des patients ayant récidivé dans le champ d'irradiation Tableau 13*

Tableau 13 : Caractéristiques des patients ayant récidivé dans le champ d'irradiation

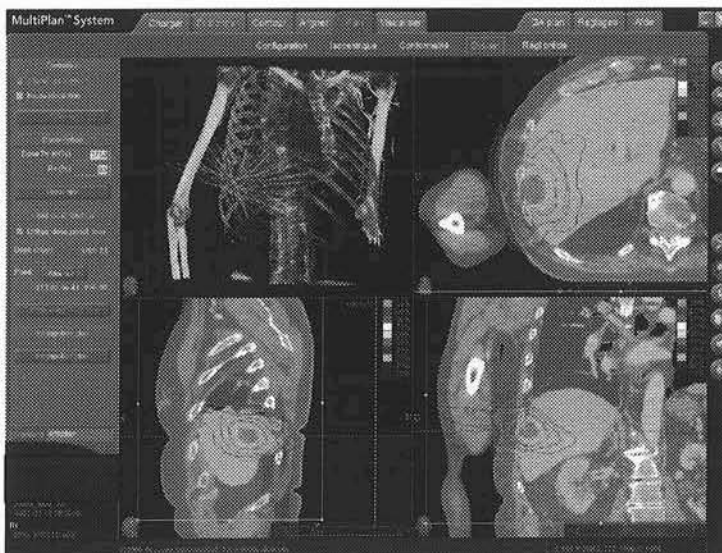
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sexe	Homme	Homme	Femme
Age	71 ans	54 ans	83 ans
Primitif	Charnière RS pT4N2M0	Charnière RS pT3N0M1	CHC sur cirrhose auto-immune
Durée d'évolution de la maladie	3 mois	2 ans	1 an
Traitement antérieur hépatique - Type	Non	Oui Chirurgie M, CTH M, RF	Non
Taille lésionnelle	35 mm	50 mm 30 mm	22 mm
Taille GTV (cm³)	7,6	69 20	4,4
Taille PTV (cm³)	31,8	132,5 48,9	48,5
Dose au PTV (en Gy)	37,5 sur l'isodose 65%	36 Gy sur l'isodose 85%	45 sur l'isodose 80%
Dmax (en Gy)	57,7	42,35	56,25
Récidive :			
- Date / à la RTS	6 mois	3 mois	6 mois
- Autres lésions	Oui (foie)	Oui (foie)	Oui (foie)
Survie (mois / fin de la RTS)	24 (décédé)	11 mois (en vie)	6 mois (en vie)
RS : recto-sigmoïdienne ; M : métastase ; CTH : chimiothérapie ; RF : radiofréquence			

Figure 11 : Exemple de rechute locale dans le champ d'irradiation



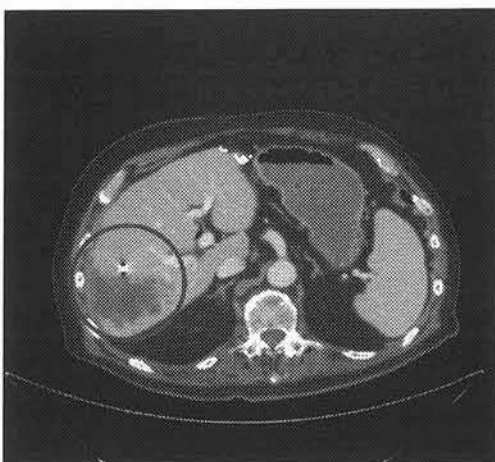
Patient n°1 :

- ❖ métastase hépatique d'un adénocarcinome recto colique,
- ❖ diagnostiquée 3 mois après la fin du traitement (radiothérapie pré-opératoire, puis chirurgie)
- ❖ Contre-indication cardiaque à la chirurgie
- ❖ Contre-indication à la RF



Dosimétrie :

- ❖ 37,7 Gy sur l'isodose 65%
- ❖ Dmax : 57,7 Gy



- ❖ Récidive dans le volume irradié à 6 mois de la fin de l'irradiation
- ❖ Début d'un traitement par chimiothérapie palliative
- ❖ Décès 24 mois après la fin de la RTS

f) Histologie

Il a été possible pour un patient d'étudier histologiquement la lésion traitée. Ce patient suivi pour un CHC en attente de transplantation a été traité une première fois sur une lésion de 20 mm du segment V, par 45 Gy en 3 fractions. Sur l'évaluation à 4 mois, 2 nouvelles lésions étaient apparues au niveau des segments VI et VII, de taille 19 et 28 mm de plus grand axe respectivement. Il a alors été décidé de reprendre un traitement par RTS du fait de l'efficacité sur la première lésion, en attendant la transplantation hépatique. Il a été appelé pour être transplanté après sa deuxième séance. L'examen de la pièce opératoire retrouvait au niveau de la lésion du segment II traitée 6 mois auparavant par Cyberknife® :

- sur le plan macroscopique : un nodule de couleur brun noirâtre de 8 mm de diamètre, avec un parenchyme hépatique adjacent brun foncé jusqu'à 1 cm de la lésion
- sur le plan microscopique : ce nodule correspondait à un tissu de granulation richement vascularisé siège d'abondants remaniements hémorragiques et contenant de nombreux lymphocytes, polynucléaires et macrophages pigmentés, sans prolifération néoplasique résiduelle. Le parenchyme hépatique directement adjacent présentait des cellules aux noyaux et cytoplasmes condensés, d'aspect préapoptotique.

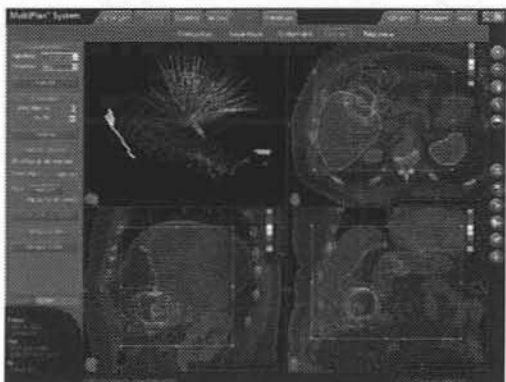
Les lésions des segments VI et VII avaient un aspect typique de CHC : nodule bien limité par une capsule, de couleur beige et de consistance molle macroscopiquement, correspondant à un CHC histologiquement moyennement différencié avec quelques rares zones de nécrose (moins de 10%).

Le reste du parenchyme hépatique était d'aspect normal macroscopiquement et histologiquement le siège d'une stéatose essentiellement macro-vacuolaire (~ 40% des hépatocytes), les espaces portes étaient sans particularités.

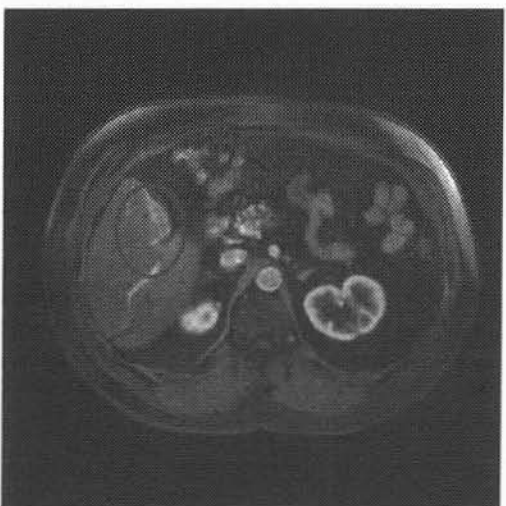
Figure 12 : Aspects scanographique et dosimétrique de la lésion étudiée histologiquement



- ❖ IRM pré thérapeutique en coupes axiales
- ❖ Lésion de 20 mm de plus grand axe



- Lésion du segment V de 20 mm traitée du 29/08 au 03/09/2008 par Cyberknife® :
- ❖ 45 Gy sur l'isodose 80% en 3 séances
 - ❖ GTV : 61 cm³
 - ❖ V15 Gy foie : 6,8%



- Bilan d'évaluation à 4 mois :
- ❖ disparition de la lésion
 - ❖ apparition d'une plage hyperdense en regard de la zone traitée (isodose 50%)

4. Discussion

L'objectif principal de cette étude est descriptif. Il s'agissait de faire un bilan des premiers patients traités au Centre Alexis Vautrin à Nancy par RTS par Cyberknife®, et d'en tirer les premières conclusions afin d'adapter au mieux notre pratique quotidienne.

L'effectif est faible, mais assez représentatif et comprend à la fois des tumeurs primitives et secondaires du foie.

Avant de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, il est possible de dire sur notre série que :

- la RTS par Cyberknife® n'est pas toxique
- les taux de réponses objectifs sont satisfaisants
- il existe des échecs locaux

Plusieurs questions se posent pour tenter d'expliquer ces rechutes :

- d'une part, la sélection des patients et l'histoire naturelle de la maladie
- d'autre part, l'existence d'un effet dose et d'un effet volume, qui sous entend le problème d'escalade de dose et de la définition des volumes cibles.

Il est également utile de préciser, que la plupart des études citées dans ce travail rapportent une expérience de stéréotaxie non réalisée avec un Cyberknife®, mais avec des accélérateurs linéaires classiques couplés à des systèmes de contention, expliquant notamment des taux de toxicités sévères plus important.

a) Sur le plan des toxicités

En ce qui concerne les toxicités, nous ne retrouvons aucune toxicité de grade supérieur à 2, que ce soit sur le plan clinique, biologique ou scanographique. Notre taux est très faible et les

principaux symptômes observés sont des nausées et une asthénie de grade 1-2, ce qui est assez similaire et retrouvé dans la plupart des études. Il est par contre observé dans la littérature des toxicités de grade > 2 , cette différence s'expliquant par la technique utilisée (appareils de radiothérapie non dédiés délivrant une douzaine de faisceaux par traitement, volume irradié plus important). On retrouve :

- *Sur le plan clinique*

L'équipe de *Schefter et al [88]* note l'apparition d'un ulcère gastrique de grade 3, apparu 3 semaines après la fin de l'irradiation, traité efficacement par inhibiteur de la pompe à protons. *Kavanagh et al [89]* retrouvent une dermite radique de grade 3.

- *Sur le plan hépatique*

Certaines études retrouvent une toxicité hépatique, en particulier lorsque les patients traités sont classés CHILD B.

Romero et al [87] ont traité 45 lésions hépatiques à plusieurs niveaux de dose (adaptés à la présence d'une cirrhose et à la taille tumorale) et retrouvent pour un patient CHILD B l'apparition d'une toxicité hépatique aiguë avec hypertension portale, rupture de varices œsophagiennes ayant entraîné la mort du patient.

Ce risque est également retrouvé chez *Wulf et al [90]* qui décrivent pour un patient (sur 44 traités) l'apparition de fibrose hépatique avec hypertension portale, ascite et varices œsophagiennes. *Hoyer et al [91]* notent un décès par toxicité hépatique (patient ayant reçu une dose de 45 Gy à l'isocentre en 3 fractions et dont 60% du foie sain a reçu une dose moyenne de 14,4 Gy). D'autres études retrouvent des mouvements enzymatiques mineurs apparaissant à 3 semaines et régressant spontanément.

Il faut cependant rappeler que *Shefter et al* [88] ont présenté une étude de phase I/II avec escalade de dose (de 36 à 60 Gy en 3 fractions) dont le but était de rechercher la dose maximale tolérée et celle-ci n'a pas été atteinte.

- *Localisation tumorale*

La localisation tumorale, notamment la proximité des vaisseaux ou des voies biliaires ne semble pas avoir de conséquences, que se soit dans notre série ou dans la littérature. *Wulf et al* [90] ont traité 5 patients avec des localisations proches de la veine cave inférieure (dont 50% de la circonférence a reçu la dose maximale), et avec un suivi médian de 15 mois, n'ont pas retrouvé de toxicité spécifique.

- *Résumé*

Le seul facteur limitant sur le plan des toxicités est le volume de foie irradié car le foie est considéré sur le plan radiobiologique comme un organe en parallèle, et la dose moyenne délivrée à l'ensemble du foie a donc une importance quant à la probabilité de survenue d'effet à long terme.

Le volume de contrainte hépatique le plus important à respecter serait, d'après ces études que moins de 700 cc de foie sain (soit environ un tiers) ne reçoivent pas plus de 15 Gy en 3 fractions. Il semble assez facile de respecter cette contrainte, et seulement 1 patient dans notre étude a eu une dose totale diminuée pour pouvoir la respecter.

Il y a également un intérêt probable à adapter les doses et les contraintes de volume hépatique en cas de cirrhose hépatique surtout de CHILD B.

b) Sur le plan du contrôle local

Le taux de contrôle local (CL) de notre série est concordant avec les résultats des principales études, où le taux de CL observé à 1 an varie entre 65 et 95%, et à 2 ans entre 57 et 92%.

La taille lésionnelle ainsi que le nombre de lésions traitées entrent probablement en compte sans que l'on puisse établir de relation formelle du fait du faible effectif.

La dose élevée délivrée peut également être suggérée : 4 études retrouvent une corrélation dose-effet, dont 2 significatives statistiquement, sans pour autant augmenter les toxicités [90, 92-94]. *McCammon et al* retrouvent pour 141 patients traités pour 246 lésions pulmonaires et hépatiques par une dose totale variant entre 30 et 60 Gy en 3 fractions, prescrite sur l'isodose de référence, une corrélation entre le CL et la dose totale délivrée [93]. Ainsi, une dose de 54 Gy minimum (sur l'isodose de référence) permettrait d'obtenir un meilleur CL. Il n'a pas été rapporté de toxicité majeure, les principaux effets observés font suite dans cette étude au traitement des lésions pulmonaires (pneumopathies de grade 4 pour 7 patients).

c) Sur le plan des rechutes locales

Trois rechutes locales sont observées dans notre série sur les 23 patients traités, 2 au sein de l'isodose 80% et 1 en bordure de cette isodose. Des cas de rechute locale sont également décrits dans la littérature, variant de 2 à 20 %, entre 6 et 12 mois par rapport à la fin du traitement.

Pour un de ces patients, préalablement traité par chimiothérapie, une des cibles n'était plus détectable par les examens d'imagerie avant le traitement, et n'a donc pas été traité ; la persistance d'une maladie infraclinique résiduelle peut expliquer la récurrence multifocale chez ce patient.

Les rechutes locales peuvent s'expliquer entre autres par :

- l'évolution naturelle de la maladie
- un mauvais repérage de la cible lors du contourage
- des extensions autour du volume cible insuffisante : existence d'un effet volume
- une dose d'irradiation insuffisante pour détruire les cellules clonogènes : effet-dose

Il est donc nécessaire de préciser au mieux les indications thérapeutiques, notamment la taille tumorale maximale ainsi que la dose totale. Il est peut-être également nécessaire de modifier les marges d'extension microscopique (GTV au CTV) ou de les adapter à certaines situations cliniques. De plus, la RTS reste un traitement local de la pathologie hépatique et des questions se posent quant à l'intérêt de l'associer à des traitements systémiques pour des patients ayant des facteurs péjoratifs.

d) Corrélation histologique

Notre effectif est faible et le suivi peu important pour établir une corrélation entre le type histologique et la réponse au traitement. Celle-ci n'a d'ailleurs jamais été démontrée dans la littérature. Mais il faut souligner que la plupart des études portent sur des effectifs restreints, et ces équipes traitent de façon très variable CHC et métastases hépatiques.

e) Taille lésionnelle

Le volume lésionnel de notre série (volume de 15,6 cm³) est assez similaire à celui des différentes études (médiane de 9,9 à 75 cm³). Certaines laissent penser qu'il existe une relation entre la taille lésionnelle et la meilleure réponse au traitement [93].

f) Corrélation scanographique

Une étude de *Herfarth et al* décrit les images scanographiques post RTS. Trente six patients étaient traités par une fraction unique de 22 Gy (médiane), et le suivi post thérapeutique était réalisé par contrôle scanographique. Ils décrivent 3 types de réactions survenant après l'irradiation, basées sur la densité hépatique au temps portal et tardif [95] :

- Type I : la zone traitée apparaît hypodense au temps portal et isodense au temps tardif, à 1 à 2 mois après le traitement
- Type II : la zone traitée apparaît hypodense au temps portal et hyperdense au temps tardif, à 3 à 4 mois après le traitement
- Type III : la zone traitée apparaît hypo/isodense au temps portal et hyperdense au temps tardif, à 6 mois après le traitement.

Cette description a un intérêt lors du suivi, car il est souvent difficile de faire la part entre les réactions post thérapeutiques et une poursuite évolutive. L'évaluation après 6 mois semble être la plus fiable, au stade de fibrose post radique.

g) Aspect histologique des lésions traitées par RTS

L'aspect histologique des lésions induites par la RTS a fait l'objet d'une étude récente. *Olsen et al* décrivent 3 types de réactions [96] :

- Réaction I : zone de nécrose, contenant de nombreux macrophages, située au centre de la zone traitée
- Réaction II : zone fibrotique, contenant des lymphocytes et quelques cellules géantes, située en périphérie de la zone traitée
- Réaction III : pathologie veino-occlusive, zone de transition avec le parenchyme hépatique sain adjacent.

Il existe donc une nécrose centrale correspondant à la région traitée à forte dose, entourée d'une région de parenchyme hépatique sain, traité à forte dose, fibrosée. Il semblerait que ces réactions histologiques pourraient être corrélées aux réactions scanographiques décrites par *Herfarth*. [95].

Figure 13 : Réactions histologiques après RTS

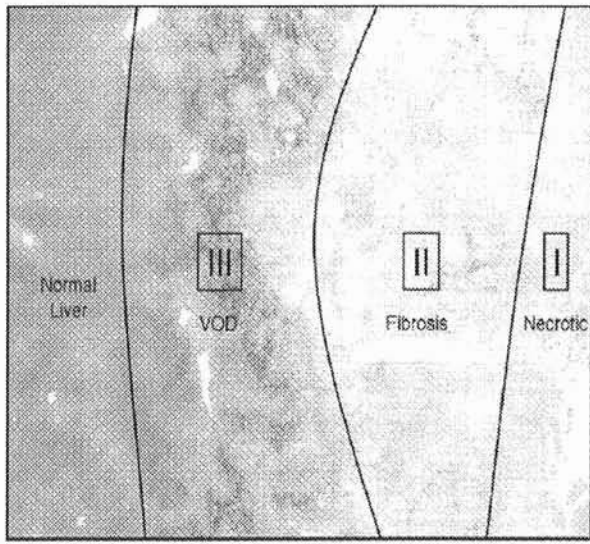
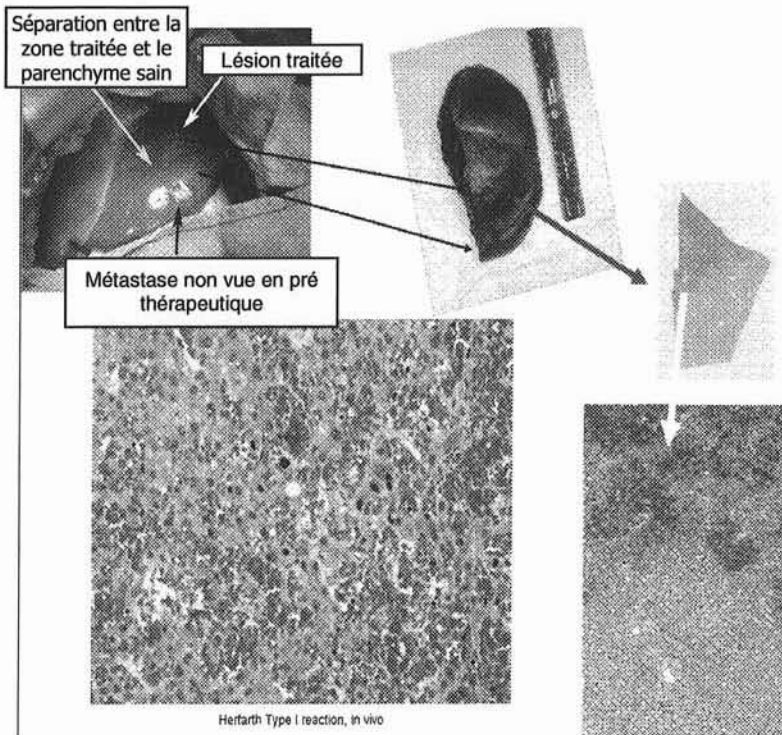


Figure 14 : Correspondance macro et microscopique d'une lésion traitée par RTS



- Patient traité pour une métastase unique synchrone d'un adénocarcinome du rectum
- La RTS a été réalisée
 - ❖ comme traitement d'attente de la chirurgie hépatique,
 - ❖ en concomitance avec la radio chimiothérapie pré opératoire de la lésion pelvienne.
- 60 Gy en 3 fractions
- Chirurgie hépatique à 2 mois

5. Synthèse

Notre population est représentative mais son effectif faible ne nous permet pas de faire des corrélations statistiques à la recherche de facteurs prédictifs de contrôle local (volume lésionnel, dose totale, démographie...). L'analyse de ces premiers patients traités permet de conclure qu'avec un suivi médian de 8,5 mois, la RTS est bien tolérée, et est réalisable en pratique quotidienne, ce qui est également confirmé par l'expérience des 2 autres équipes françaises (Nice, Lille). Ces résultats, en termes de toxicité et de contrôle tumoral, restent comparables à ceux de la littérature, et le taux de contrôle local se situe parmi les séries les plus favorables. Cependant, il ne s'agit que d'études rétrospectives, monocentriques, de phase I/II ou de séries de cas, hétérogènes avec des effectifs peu importants et un suivi court. Il n'y a pour l'instant aucune étude multicentrique ou randomisée permettant de confirmer à plus grande échelle ces résultats. Il semble tout de même se dégager qu'une dose minimale de 54 Gy (prescrite au PTV sur l'isodose de référence) serait nécessaire afin d'obtenir un meilleur contrôle local, et que la taille tumorale (avec un GTV $< 8,9 \text{ cm}^3$) serait prédictive de la bonne réponse tumorale. Le problème des marges d'extension microscopiques doit également être souligné et étudié plus précisément. D'autres part, si l'on considère les résultats obtenus pour le traitement des lésions pulmonaires [50, 51, 53, 94, 97], il serait possible de prescrire 2 niveaux de dose fonction des situations cliniques ; avec une forte dose (60 Gy en 3 fractions) pour des lésions périphériques de petites tailles et une dose moins importante (45 ou 54 Gy en 3 fractions) pour des lésions centrales ou de grandes tailles ou entourée d'un parenchyme hépatique peu fonctionnel.

Au sein de la stratégie thérapeutique, on peut dire que le Cyberknife® est en « concurrence » directe avec les autres traitements locaux, et plus particulièrement avec la radiofréquence. Il n'y a pas à ce jour d'études comparatives de ces 2 techniques ; on peut cependant souligner le fait que la RTS est très peu toxique et semble avoir des indications thérapeutiques plus larges avec une souplesse d'utilisation meilleure.

6. Perspectives

En France, 2 protocoles de traitement sont actuellement ouverts, auxquels participe le centre Alexis Vautrin. Leur but est l'évaluation objective des résultats.

a) Protocoles de phase II :

Le premier, PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), est une étude multicentrique clinique et radiobiologique de phase II évaluant la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée avec Irinotecan (CamptoTM) concomitant dans le traitement des métastases hépatiques et/ou pulmonaires, non opérables ou récidivantes après chirurgie, de cancers colorectaux. Il s'adresse aux lésions de cancers prouvés histologiquement, chez des patients en bon état général, ayant une lésion unique de taille inférieure ou égale à 6 cm ou plusieurs lésions dont la somme des diamètres est inférieure ou égale à 6 cm. L'objectif principal est d'évaluer le taux de réponses objectives du site tumoral irradié. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la toxicité du traitement, la survie sans progression, la survie globale, la qualité de vie et la corrélation de la réponse tumorale par rapport au taux initial et aux variations de taux post-thérapeutiques de l'ACE et du CA 19.9. Parallèlement l'étude médico-économique reposera sur le calcul du coût associé à la mise en œuvre de ce traitement.

Le deuxième, PHRC également est une étude multicentrique de phase II évaluant l'irradiation stéréotaxique de carcinomes hépatocellulaires. Il s'adresse à des CHC prouvés histologiquement ou répondant aux critères du BCLC, de taille inférieure ou égale à 6 cm, Child A ou B7-8, sans limite en cas de thrombose portale ou d'hypertension portale. L'objectif principal est de déterminer le taux de non progression hépatique 18 mois après traitement. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la tolérance aiguë et tardive liée à la radiothérapie stéréotaxique ainsi que la qualité de vie des patients, la réalisation d'une étude médico-économique, de déterminer le taux de non progression hépatique à 3, 6, 9 et 12 mois de traitement, le temps médian sans progression, la survie globale.

b) Protocoles de phase III :

Il serait intéressant de proposer un protocole de phase III permettant de comparer objectivement la RTS avec les autres traitements locaux.

VII. AUTRES LOCALISATIONS DIGESTIVES TRAITÉES

Nous avons également traité des patients pour qui la RTS était une proposition de traitement curatif dans des situations de recours où il n'existait pas d'autres solutions thérapeutiques autre qu'un traitement symptomatique.

Ce sont des indications non validées, n'ayant pas encore fait l'objet de recherche clinique.

A. PATIENTS ET MÉTHODES

Les indications étaient posées en réunion pluridisciplinaire. Les patients devaient être en bon état général (OMS = 0-1), avoir une lésion secondaire unique d'un primitif documenté, avec une taille tumorale inférieure ou égale à 6 cm, et un bilan lésionnel précis (imagerie locorégionale et à distance).

La procédure de mise en traitement était identique à celle des localisations hépatiques, à savoir :

- pose de grains d'or si nécessaire
- confection d'un système de contention
- scanner d'acquisition
- dosimétrie avec contourage du volume cible et des organes à risque
- définition du protocole de traitement adapté aux situations.

Le déroulement des séances était similaire, de même que le suivi et l'évaluation des toxicités.

B. RÉSULTATS

1. Population

Neuf patients ont été traités de mars 2007 à mars 2009, pour différentes localisations (cf. Tableau 14). Pour 8 d'entre eux, il s'agissait d'évolution en territoire irradié, une patiente a été traitée 2 fois pour une récurrence à distance de la première lésion. L'âge médian de ces patients était de 67 ans [45-80].

Tableau 14 : Caractéristiques des patients :

Caractéristiques	Valeurs
Nombre de patients	9
Âge médian (année)	67
- <i>valeurs extrêmes</i>	45-80
Sexe	
- <i>homme</i>	6
- <i>femme</i>	3
Localisations :	
- <i>ADP pelvienne</i>	3
- <i>chordome pré sacré</i>	2
- <i>résection R1 niveau prostate ou pré-sacré d'un</i>	3
<i>CCR</i>	
- <i>métastase pancréatique d'un carcinome rénal</i>	1
Nombre de réirradiations	8

2. Traitement

Quatre patients ont eu une pose de grains d'or. Il s'agissait des localisations prostatiques post opératoires R1 (n = 3), pancréatique (n = 1), il n'y a pas eu de complications à ce geste. Les lésions fixes proches des structures osseuses médianes (colonne, bassin) ont pu être traitées sans mise en place de fiduciaires.

Les protocoles thérapeutiques étaient différents en fonction des localisations et des antécédents d'irradiation. Il a été délivré au PTV, en 3 fractions sur l'isodose 80%, 45 Gy pour 2 patients, 30 Gy pour 2 patients, 24 Gy pour 5 patients. Le volume médian de GTV était de 7 cm³, celui du PTV de 25 cm³. Le nombre moyen de faisceaux était de 120. Les séances duraient en moyenne 60 minutes.

3. Toxicité

La tolérance immédiate a été satisfaisante dans tous les cas. Il n'a pas été noté de toxicité supérieure au grade 2. Il a été noté 1 asthénie de grade 2, 1 épisode de nausées de grade 2. Avec un recul médian de 6 mois, il n'a pas été retrouvé de toxicité tardive.

4. Contrôle local

Un patient est décédé de l'évolution de la maladie, 4 mois après la fin du traitement.

La réponse a été évaluée sur l'imagerie selon les mêmes critères que pour le foie. Sur les 9 patients évaluable à 3 mois minimum, nous retrouvons 7 réponses partielles, et 2 réponses complètes (résection R1 au niveau de la prostate, absence de récurrence locale et d'apparition d'une cible sur l'imagerie). Il n'a pas été noté de progression dans le territoire irradié à ce jour.

5. Discussion

Les résultats de ces patients, pour lesquels il n'y avait pas d'autre proposition de traitement « curatif », sont satisfaisants. La RTS permet d'obtenir un contrôle local (RP) dans ces situations de recours, et repousse l'apparition des symptômes, tout en restant un traitement peu toxique et peu contraignant. Elle est une solution en territoire déjà irradié, où la chirurgie reste difficile et l'irradiation en technique conventionnelle (autre que symptomatique) impossible.

Le problème de la maladie dans sa globalité reste primordial. La RTS est certes une solution ayant comme ambition l'éradication du site de récurrence mais reste un traitement local. L'intérêt d'un traitement systémique concomitant ou adjuvant pour ces récurrences isolées, notamment des CCR est à préciser.

Il n'y a peu d'études sur ces indications de recours. *Choi et al* ont évalué l'intérêt du Cyberknife® dans le traitement d'évolution métastatique isolée, para-aortique de cancers utérins [98]. Sur 30 patientes ayant reçu une dose de 27 à 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 73 à 87%, couplée à de la chimiothérapie à base de cisplatine pour 25 d'entre elles, le taux de CL à 4 ans est de 65%, et on observe l'apparition d'une toxicité de grade supérieur à 3 à 20 mois (toxicité urétérale).

Kim et al rapportent leur expérience concernant 19 patients traités par Cyberknife® pour des récurrences pelviennes de CCR (adénopathies pelviennes, périaortique et pré-sacrée) [99]. Une dose totale de 13 à 18 Gy en 1 fraction (en boost après RTE) ou de 33 à 42 Gy en 3 fractions était délivrée au PTV. Le diamètre médian des lésions était de 4 cm. La survie globale à 3 ans était de 67%. La réponse à 12 mois était de 47% de RC, 16% de RP, 32% de RS, et 1 progression.

Il semblerait que la RTS soit une alternative thérapeutique pour des récurrences isolées de CCR et qu'il y ait un intérêt à proposer un traitement agressif comme pour les métastases uniques pulmonaires ou hépatiques.

CONCLUSION

La RTS est une technique de traitement précise de lésions bien délimitées et de petite taille. Elle permet de délivrer une dose de rayonnement ionisant de manière très focalisée permettant ainsi d'une part d'hypofractionner, et d'autre part d'augmenter la dose totale sur le plan radiobiologique, tout en limitant les toxicités des tissus sains. C'est une thérapeutique peu contraignante pour le patient, ayant peu de toxicités, et permettant un contrôle tumoral local élevé.

La RTS est une alternative à d'autres traitements locaux, comme la radiofréquence, avec des avantages et des inconvénients qui lui sont propres, et représente une arme thérapeutique supplémentaire. Elle permet de proposer à un nombre plus large de patients une thérapeutique à visée curative. Elle est particulièrement intéressante pour des lésions de localisation difficile (proximité de régions sensibles), mobiles, et/ou situées en territoire irradié.

C'est une technique récente en phase de développement. Il est nécessaire de poursuivre son étude au moyen d'études prospectives afin de préciser au mieux ses indications préférentielles, sa place dans la stratégie thérapeutique, et ses schémas thérapeutiques.

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : SURVIE CELLULAIRE EN FONCTION DE LA PROGRESSION D'UNE IRRADIATION FRACTIONNÉE, AMPLIFICATION CUMULÉE DE L'EFFET DIFFÉRENTIEL.	10
FIGURE 2 : MODÈLE LINÉAIRE QUADRATIQUE.....	11
FIGURE 3 : FAISCEAUX DE STÉRÉOTAXIE.....	28
FIGURE 4 : PROFIL DE LA RÉPARTITION DE LA DOSE SUR UNE COUPE.....	30
FIGURE 5 : SALLE DE TRAITEMENT	33
FIGURE 6 : BRAS ROBOTISÉ 6 AXES	33
FIGURE 7 : TABLE DE TRAITEMENT	35
FIGURE 8 : SYNCHRONY TUMOR TRACKING.....	37
FIGURE 9 : FIDUCIAIRES	37
FIGURE 10 : SEGMENTATION HÉPATIQUE DE COUINAUD	53
FIGURE 11 : EXEMPLE DE RECHUTE LOCALE DANS LE CHAMP D'IRRADIATION	72
FIGURE 12 : ASPECTS SCANOGRAPHIQUE ET DOSIMÉTRIQUE DE LA LÉSION ÉTUDIÉE HISTOLOGIQUEMENT.....	74
FIGURE 13 : RÉACTIONS HISTOLOGIQUES APRÈS RTS	81
FIGURE 14 : CORRESPONDANCE MACRO ET MICROSCOPIQUE D'UNE LÉSION TRAITÉE PAR RTS.....	81

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : INFLUENCE DES PRINCIPAUX PARAMÈTRES DE L'IRRADIATION SUR LA SURVENUE DES RÉACTIONS TISSULAIRES AIGUËS OU TARDIVES RADIO-INDUITES [6]	15
TABLEAU 2 : CONTRAINTES AUX ORGANES À RISQUE [8]	20
TABLEAU 3 : DIFFÉRENCES PRINCIPALES ENTRE RT ET RTS	31
TABLEAU 4 : INDICATIONS VALIDÉES PAR LA HAS	50
TABLEAU 5 : INDICATIONS RACHIDIENNES	50
TABLEAU 6 : INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOFRÉQUENCE HÉPATIQUE :	56
TABLEAU 7 : CRITÈRES DÉCISIONNELS PERMETTANT UNE RÉSECTION HÉPATIQUE MAJEURE OU LIMITÉE POUR LE CHC	59
TABLEAU 8 : CONTRAINTES DOSIMÉTRIQUES	63
TABLEAU 9 : SCHÉMA DU SUIVI POST THÉRAPEUTIQUE	64
TABLEAU 10 : CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION TRAITÉE :	65
TABLEAU 11 : CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE :	67
TABLEAU 12 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT RÉCIDIVÉ DANS LE CHAMP D'IRRADIATION	71
TABLEAU 13 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS :	86

ANNEXES

ANNEXE 1: DÉFINITIONS DES VOLUMES CIBLES EN RT.....	93
ANNEXE 2: DÉFINITION GÉNÉRALE DES GRADES DE TOXICITÉS, CTCAE vs 2.....	94
ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DE CHILD-PUGH.....	95
ANNEXE 4 : RÉSUMÉ DE DIFFÉRENTES ÉTUDES SUR LA RTS HÉPATIQUES	96

Annexe 1: Définitions des volumes cibles en RT

- ***GTV : Gross Tumoral Volume***
 - Correspond au volume cible macroscopique

- ***CTV : Clinical Target Volume***
 - correspond au volume cible anatomo-clinique
 - prend en compte l'extension microscopique de la maladie
 - obtenu par l'addition de marges autour du GTV

- ***PTV : Planning Target Volume***
 - correspond au volume cible prévisionnel
 - prend en compte les incertitudes liées au repositionnement du patient et aux mouvements internes des organes
 - obtenu par l'addition de marges autour du CTV

Annexe 2: Définition générale des grades de toxicités, CTCAE vs 2

- Grade 0	absence
- Grade 1 (légère)	- n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient
- Grade 2 (modérée)	- signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement - perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient - nécessite le plus souvent un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement par irradiation
- Grade 3 (sévère)	- empêche l'activité quotidienne habituelle du patient - nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours
- Grade 4 (très sévère)	- menace le pronostic vital - impose des mesures de réanimation.
- Grade 5 (décès)	complication mortelle

Annexe 3 : Classification de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confus	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Modérée
Bilirubine $\mu\text{mol/L}$	< 35	35-50	> 50
Albumine g/L	> 35	28-35	< 28
TP (%)	> 60	35-60	< 35

- Child A : score 5-6
- Child B : score 7-9
- Child C : score 10-15

Annexe 4 : Résumé de différentes études sur la RTS hépatiques

(CCR : cancer colorectal ; GTV : Gross Tumoral Volume ; CTV : Clinical Target volume ; PTV : Planning Targeted Volume ; cc : cranio-caudal ; NR : non renseigné)

	ÉTUDE	POPULATION	HISTOLOGIE	DOSE	MARGES	VOLUMES MÉDIANS
<i>Scheffer IJROBP 05</i>	Phase I : Escalade de dose	18 patients (dont 2 avec 2 lésions, 2 avec 3)	Métastases de CCR - < 6 cm - 1 à 3	-36 Gy/3 -augmentation jusqu'à 60Gy/3 -isodose 80%	-GTV = CTV -CTV + 5mm = PTV (+ 10 mm en cc)	-GTV = 17,8 mL (3-98) -PTV = 41 mL (8-210)
<i>Kavanagh Acta Oncol 06</i>	Phase I/II	18 patients phase I 18 patients phase II	Métastases de CCR - < 6 cm - 1 à 3	-augmentation de 30 à 60 Gy /3 -puis 60 Gy /3 -isodose 80%	-GTV = CTV -CTV + 5mm = PTV (+ 10 mm en cc)	-GTV = 17,8 mL (3-98) -PTV = 41 mL (8-210)
<i>Katz IJROBP 06</i>	Série	69 patients (174 lésions)	Métastases	-50 Gy /5 -isodose 80%	-GTV = CTV -CTV + 7 mm = PTV (+ 10 mm en cc)	-GTV = 9,9 mL (1-950)
<i>Wulf Acta Oncol 06</i>	Série	44 patients (56 lésions)	Métastases de CCR (39 patients et 51 lésions) CHC (5)	-Dose « basse » 30 Gy /3 (n = 27) 28 Gy/ 4 (n = 1) isodose 65% -Dose "élevée" 37,5 Gy /3 26 Gy /1 isodose 80%	-GTV + 3 mm = CTV -CTV + 5 mm = PTV (+ 10 mm en cc)	-GTV = 15,6 mL
<i>Romero Acta Oncol 06</i>	Série	25 patients (45 lésions)	Métastases (n = 34) CHC (n = 11)	-Métastases, CHC sans cirrhose, CHC cirrhose < 4cm : 37,5 Gy /3, isodose 65% -CHC cirrhose > 4 cm : 25 Gy /5 ou 30 Gy/3	-GTV = CTV -CTV + 5-10 mm = PTV	-GTV = 173 mL (9- 190)
<i>Lee JCO 08</i>	Phase I	70 patients (143 lésions)	Métastases CCR	-de 24 à 54 Gy /3 -Dose médiane 41,6 Gy /6	-GTV = CTV -CTV + 5 = PTV (10 mm en cc)	-GTV = 75,2 mL
<i>Hoyer Acta Oncol 06</i>	Phase II	51 patients (142 lésions)	Métastases CCR	45 Gy/3 à isocentre	-GTV = CTV -CTV + 5 = PTV (10 mm en cc)	
<i>Rusthoven JCO 08</i>	Phase I/II	47 patients (63 lésions)	Métastases CCR (< 6 cm ; 1 à 3)	augmentation de 36 à 60 Gy /3 -puis 60 Gy /3 -isodose 80%	-GTV = CTV -CTV + 5 = PTV (10 mm en cc)	

(Annexe 4 suite)

(Ø : absence ; NR : non renseigné ; HTP : hypertension portale ; VO : varices œsophagiennes ; VCI : veine cave inférieure ; GD : gastroduodénale)

	TOXICITÉS AIGÜES	TOXICITÉS TARDIVES	SUIVI MÉDIAN (mois)	CONTRÔLE LOCAL	RECHUTES	SURVIE GLOBALE	CORRÉLATION
<i>Schefter IJROBP 05</i>	-Ø grade 3.4 -Douleur, dermite, asthénie= grade 1	NR	7,1 (3,8- 12,3)	NR	NR	NR	Dose tolérée maximale non atteinte
<i>Kavanagh Acta Oncol 06</i>	-Ulcère gastrique grade 3 : 1 -Dermite grade 3 : 1	NR	19 (6-29)	93% à 18 mois (sur 28 lésions)	1 dans le volume (à 13 mois, 54 Gy/ 3) 1 hors volume	NR	
<i>Katz IJROBP 06</i>	-Asthénie, nausées grade 1-2 (28%)	NR	14,5	88% à 12 mois	5 dans le volume (9% à 6,6 mois) 75% autres lésions	14,5 mois médian survie sans progression : 46% à 6 mois, 24% à 12 mois	
<i>Wulf Acta Oncol 06</i>	-douleur, fièvre grade 1 : 14% -Douleur grade 2 : 13%	-1 patient (traité pour 2 lésions) : fibrose hépatique avec HTP, VO à 28 mois -5 lésions proches VCI : pas de toxicité	15	92% à 12 mois 66% à 24 mois	2 en bordure, 7 dans le volume ; dont 8 traitées dans le groupe dose « basse »	72% à 12 mois 32% à 24 mois 22% à 36 mois	Corrélation dose effet limite
<i>Romero Acta Oncol 06</i>	-modification BH grade 1-2 (30%) -Ascite grade 2 : 2 -1 patient Child B, à 2 semaines : toxicité hépatique grade 4 puis décès	Ø	12,9	94% à 12 mois 82% à 24 mois	NR	NR	Attention Child B
<i>Lee JCO 08</i>	-modification BH : grade 2	-1 hémorragie grade 4 sur ulcère GD -1 fracture de côte grade 2	10,8	71% à 12 mois	8	17,6 médian 47% à 18 mois	Augmentation du CL pour les petits volumes et fortes doses
<i>Hoyer Acta Oncol 06</i>	1 décès par toxicité hépatique (60% du foie a reçu dose > 14,4 Gy)	Ø	24	79% à 24 mois	10	67% à 12 mois 38% à 24 mois	
<i>Rusthoven JCO 08</i>	-1 dermite grade 3	Ø	7,5 mois	95% à 12 mois 92% à 24 mois	3	20,5 médian 30% à 24 mois	Corrélation taille-effet ? (non significatif)

1. Steffey-Stacy, E.C., *Frameless, image-guided stereotactic radiosurgery*. *Semin Oncol Nurs*, 2006. **22**(4): p. 221-32.
2. Wachter, T., et al., *La radiothérapie stéréotaxique extracrânienne: résultats préliminaires et expérience de l'hôpital d'Orléans*. *Bull Cancer*, 2008. **95**(1): p. 153-60.
3. Mazon, J.-J., *Techniques d'irradiation des cancers*. Edition Maloine, 2005.
4. Steel, G.G., *Basic clinical radiobiology*. Third Edition, 2002.
5. Tubiana, M. and &Al, *RADIOBIOLOGIE, radiothérapie et radioprotection. Bases fondamentales* Hermann/Medicine, 2008.
6. Bourhis, J., et al., *Status of accelerated fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinomas*. *Curr Opin Oncol*, 1997. **9**(3): p. 262-6.
7. Barkley, H.T., Jr., *Accelerated treatment*. *Cancer*, 1985. **55**(9 Suppl): p. 2112-7.
8. Timmerman, R.D., *An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology*. *Semin Radiat Oncol*, 2008. **18**(4): p. 215-22.
9. Coutard, H., *Note Préliminaire sur la radiothérapie du larynx normal et du larynx cancéreux*. *J Belge Radiol*, 1924. **13**: p. 487-490.
10. Cosset, J.M., *Hypofractionnement en radiothérapie: le retour?* *Cancer Radiother*, 2005. **9**(6-7): p. 366-73.
11. Regaud, C., *Action des rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique : extrême sensibilité des spermatogonies à ces rayons*. *Compt Rend Soc de Biol*, 1906. **61**: p. 163-165.
12. Kirkpatrick, J.P., J.J. Meyer, and L.B. Marks, *The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery*. *Semin Radiat Oncol*, 2008. **18**(4): p. 240-3.
13. Brenner, D.J., *The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction*. *Semin Radiat Oncol*, 2008. **18**(4): p. 234-9.
14. Papillon, J., *Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer*. *Radiother Oncol*, 1990. **17**(4): p. 275-83.
15. Gerard, J.P., et al., *French experience with contact X-ray endocavitary radiation for early rectal cancer*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007. **19**(9): p. 661-73.
16. Rauch, P., et al., *Factors affecting local control and survival after treatment of carcinoma of the rectum by endocavitary radiation: a retrospective study of 97 cases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(1): p. 117-24.
17. Gerard, J.P., et al., *Combined curative radiation therapy alone in (T1) T2-3 rectal adenocarcinoma: a pilot study of 29 patients*. *Radiother Oncol*, 1996. **38**(2): p. 131-7.
18. Gerard, J.P., P. Romestaing, and O. Chapet, *Radiotherapy alone in the curative treatment of rectal carcinoma*. *Lancet Oncol*, 2003. **4**(3): p. 158-66.
19. Calvo, F.A., et al., *Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: updated report of a phase II trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. **24**(4): p. 729-36.
20. Gunderson, L.L., et al., *Local control and survival in locally advanced gastrointestinal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986. **12**(4): p. 661-5.
21. Monson, J.R., et al., *Intraoperative radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma--the Mayo Clinic experience*. *Surg Oncol*, 1992. **1**(4): p. 283-90.
22. Dobelbower, R.R., et al., *Intraoperative electron beam therapy and external photon beam therapy with lumpectomy as primary treatment for early breast cancer*. *Ann Radiol (Paris)*, 1989. **32**(6): p. 497-501.
23. Alektiar, K.M., et al., *High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(1): p. 219-26.

24. Alektiar, K.M., et al., High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(1): p. 157-63.
25. Lorchel, F., et al., Curiethérapie à haut débit de dose exclusive: un traitement curatif pour les petites tumeurs T1N0 invasives et in situ endobronchiques. *Rev Mal Respir*, 2003. **20**(4): p. 515-20.
26. Hennequin, C., et al., Curiethérapie endobronchique: technique et indications. *Cancer Radiother*, 2003. **7**(1): p. 33-41.
27. Leksell, L., The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*, 1951. **102**(4): p. 316-9.
28. Betti, O.O., [History of radiosurgery]. *Cancer Radiother*, 1998. **2**(2): p. 101-4.
29. Lax, I., et al., Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*, 1994. **33**(6): p. 677-83.
30. Mould, R., et al., *ROBOTIC RADIOSURGERY Volume 1*. Edition CyberKnife Society, 2005.
31. Kubas, A., et al., L'irradiation des carcinomes hépatocellulaires: impact de la respiration sur les mouvements et variations de volume de la tumeur, du foie et des organes intra-abdominaux. *Cancer Radiother*, 2008. **12**(8): p. 768-74.
32. Giraud, P., et al., Conformal radiotherapy planning for lung cancer: analysis of set-up uncertainties. *Cancer Invest*, 2007. **25**(1): p. 38-46.
33. Giraud, P., et al., Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(4): p. 1015-24.
34. Potters, L., et al., American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(4): p. 1026-32.
35. Gibbs, I.C., Frameless image-guided intracranial and extracranial radiosurgery using the Cyberknife robotic system. *Cancer Radiother*, 2006. **10**(5): p. 283-7.
36. Mould, R., et al., Robotic radiosurgery. Cyberknife society, 2005. **volume 1**.
37. Bondiau, P.Y., et al., Radiothérapie stéréotaxique robotisée par CyberKnife : aspects techniques et indications. *Cancer Radiother*, 2007. **11**(6-7): p. 338-44.
38. HAS, Évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques. rapport ANAES, 2000.
39. Bollet, M.A., et al., Efficacy and morbidity of arc-therapy radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a comparison with the natural history. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(5): p. 1353-63.
40. Blanchard, N., et al., Radiochirurgie des malformations artérioveineuses cérébrales : élaboration d'un algorithme de prescription. *Cancer Radiother*, 2009. **13**(1): p. 1-10.
41. Gallina, P., et al., Failure in radiosurgery treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 1998. **42**(5): p. 996-1002; discussion 1002-4.
42. Regis, J. and W. Pellet, Radiochirurgie ou microchirurgie des schwannomes vestibulaires? *Cancer Radiother*, 1998. **2**(2): p. 191-201.
43. Muracciole, X., et al., Radiochirurgie des métastases cérébrales. *Cancer Radiother*, 1998. **2**(2): p. 202-6.
44. Simon, J.M., et al., Radiothérapie intracérébrale en conditions stéréotaxiques. *Cancer Radiother*, 2002. **6 Suppl 1**: p. 144s-154s.
45. Lot, G. and J. Cophignon, Le point de vue des neurochirurgiens. *Cancer Radiother*, 1998. **2**(2): p. 223-7.
46. Guckenberger, M., et al., Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol*, 2007. **85**(3): p. 435-42.

47. Blomgren, H., et al., Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. *Clinical experience of the first thirty-one patients. Acta Oncol*, 1995. **34**(6): p. 861-70.
48. Wulf, J., et al., Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(1): p. 186-96.
49. Wulf, J., et al., Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Strahlenther Onkol*, 2001. **177**(12): p. 645-55.
50. Wulf, J., et al., Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol*, 2005. **77**(1): p. 83-7.
51. Onishi, H., et al., Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 2004. **101**(7): p. 1623-31.
52. Whyte, R.I., et al., Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg*, 2003. **75**(4): p. 1097-101.
53. Timmerman, R., et al., Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest*, 2003. **124**(5): p. 1946-55.
54. HAS, *Radiothérapie stéréotaxique en conditions extracrâniennes. rapport HAS*, 2006.
55. Weiss, L. and J.P. Harlos, The validity of negative necropsy reports for metastases in solid organs. *J Pathol*, 1986. **148**(3): p. 203-6.
56. Bruix, J. and M. Sherman, Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
57. Herfarth, K.K., et al., Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(1): p. 164-70.
58. Herfarth, K.K., J. Debus, and M. Wannenmacher, Stereotactic radiation therapy of liver metastases: update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol*, 2004. **38**: p. 100-5.
59. Gerszten, P.C., et al., Feasibility of frameless single-fraction stereotactic radiosurgery for spinal lesions. *Neurosurg Focus*, 2002. **13**(4): p. e2.
60. Gerszten, P.C., et al., Evaluation of CyberKnife frameless real-time image-guided stereotactic radiosurgery for spinal lesions. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2003. **81**(1-4): p. 84-9.
61. Gerszten, P.C., et al., CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery*, 2004. **55**(1): p. 89-98; discussion 98-9.
62. Chang, E.L., et al., Phase I clinical evaluation of near-simultaneous computed tomographic image-guided stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(5): p. 1288-94.
63. Mornex, F., et al., Tolérance et efficacité de la radiothérapie de conformation en cas de carcinome hépatocellulaire chez le patient cirrhotique. *Résultats de l'essai de phase II RTF1. Cancer Radiother*, 2005. **9**(6-7): p. 470-6.
64. Weiss, L., et al., Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*, 1986. **150**(3): p. 195-203.
65. Fong, Y., et al., Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
66. Giovannini, M., Le traitement percutané du carcinome hépatocellulaire. Quelle technique choisir? *Gastroenterol Clin Biol*, 2007. **31**(3): p. 347-53.
67. Sutherland, L.M., et al., Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. *Arch Surg*, 2006. **141**(2): p. 181-90.

68. Lencioni, R.A., et al., Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003. **228**(1): p. 235-40.
69. Lin, S.M., et al., Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology*, 2004. **127**(6): p. 1714-23.
70. Alberts, S.R. and L.D. Wagman, Chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Oncologist*, 2008. **13**(10): p. 1063-73.
71. Adam, R., et al., [Chemotherapy and surgery: how can resection of colorectal cancer metastases to the liver be optimized?]. *J Chir (Paris)*, 2008. **145 Suppl 1**: p. 3S5-14.
72. Kelly, H. and R.M. Goldberg, Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(20): p. 4553-60.
73. Nordlinger, B., et al., Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. **371**(9617): p. 1007-16.
74. Hurwitz, H., et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. **350**(23): p. 2335-42.
75. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
76. Beaugrand, M. and J.C. Trinchet, Traitement non chirurgical du carcinome hépatocellulaire. Une vision d'ensemble. *Cancer Radiother*, 2005. **9**(6-7): p. 464-9.
77. Sherman, M., Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis*, 2005. **25**(2): p. 143-54.
78. Kojiro, M., Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005. **19**(1): p. 39-62.
79. Kojiro, M. and T. Roskams, Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*, 2005. **25**(2): p. 133-42.
80. Bruix, J. and M. Sherman, Diagnosis of Small HCC. *Gastroenterology*, 2005. **129**(4): p. 1364.
81. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 1999. **19**(3): p. 329-38.
82. Mazzaferro, V., et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996. **334**(11): p. 693-9.
83. Decaens, T., M. Hurtova, and C. Duvoux, Transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009. **33**(1 Pt 1): p. 61-9.
84. Boudjema, K., et al., Transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire. *Cancer Radiother*, 2005. **9**(6-7): p. 458-63.
85. [Indications for liver transplantation. Text of recommendations - short version]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2005. **29**(5): p. 590-6.
86. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. **359**(4): p. 378-90.
87. Mendez Romero, A., et al., Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol*, 2006. **45**(7): p. 831-7.
88. Schefter, T.E., et al., A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(5): p. 1371-8.
89. Kavanagh, B.D., et al., Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol*, 2006. **45**(7): p. 848-55.
90. Wulf, J., et al., Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol*, 2006. **45**(7): p. 838-47.

91. Hoyer, M., et al., Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol*, 2006. **45**(7): p. 823-30.
92. Lee, M.T., et al., Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(10): p. 1585-91.
93. McCammon, R., et al., Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **73**(1): p. 112-8.
94. Rusthoven, K.E., et al., Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(10): p. 1572-8.
95. Herfarth, K.K., et al., Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **57**(2): p. 444-51.
96. Olsen, C.C., et al., Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **73**(5): p. 1414-24.
97. Timmerman, R.D., et al., Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(8): p. 947-52.
98. Choi, C.W., et al., Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(1): p. 147-53.
99. Kim, M., et al., Isolated Lymph Node Metastasis From Colorectal Cancer Treated by Stereotactic Radiation Therapy *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*, 2006. **66**(3, supplement): p. S274.

VU

NANCY, le 5 mai 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 12 mai 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur D. PEIFFERT

Mme le Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 14 mai 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE

RADIOTHERAPIE STÉRÉOTAXIQUE ROBOTISÉE PAR CYBERKNIFE® DES TUMEURS DIGESTIVES SOUS DIAPHRAGMATIQUES : PRIMITIFS, MÉTASTASES, OU RÉCIDIVES .

La radiothérapie stéréotaxique (RTS) par Cyberknife® est une nouvelle technique de radiothérapie permettant le traitement ablatif de lésions limitées en respectant les tissus sains adjacents. Les lésions hépatiques primitives ou secondaires sont des situations fréquentes en cancérologie digestive. Le seul traitement curatif reste la chirurgie, mais seul un faible pourcentage de patients y a accès. Pour les lésions irrésécables, des traitements locaux à but curatif, peuvent être proposés. La RTS convient à cette situation. Objectif : décrire l'expérience préliminaire des premiers patients traités par RTS au Centre Alexis Vautrin dans les indications digestives sous diaphragmatique. Méthodes : 23 patients ont été traités pour des lésions hépatiques par une dose totale de 45 Gy en 3 fractions. 9 patients ont été traités pour des récidives ganglionnaires, dont 8 récidives en territoire irradié, à la dose de 24 à 45 Gy en 3 fractions. Résultats : Pour les localisations hépatiques, il n'a pas été retrouvé de toxicités aiguës ou tardives de grade ≥ 3 , avec un suivi médian de 8,5 mois. Le contrôle local était de 71,5 %, 71,5%, 66,6% à 3, 6 et 12 mois. 3 patients ont présenté une rechute locale associée à une progression multifocale hépatique. 3 patients sont décédés d'une progression systémique. Pour les autres localisations, il n'a pas été retrouvé de toxicités aiguës ou tardives avec un recul médian de 6 mois ; un patient est décédé d'une progression systémique à 4 mois. Conclusion : la RTS est une thérapeutique peu toxique, efficace, offrant une alternative curative, avec des résultats prometteurs. Ses indications restent à préciser au sein de programme de recherche clinique.

TITRE ANGLAIS :

Stereotactic Radiotherapy by Cyberknife® for digestive tumors: primary, secondary or recurrence.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

MOTS CLÉS :

Radiothérapie stéréotaxique - traitement local - Cyberknife® - Carcinome hépatocellulaire - métastases hépatiques - réirradiation

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex