

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

LEBRUN Amandine
Née le 29 mars 1984 à Orange (84)

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2013

Radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des cancers digestifs : revue de la littérature.
Evaluation de la radiothérapie stéréotaxique au moyen du système Cyberknife® dans le traitement des récidives des cancers colorectaux : une étude rétrospective monocentrique.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Membres du jury : Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE
Monsieur le Professeur Ephrem SALAME
Madame le Docteur Sophie CHAPET
Monsieur le Docteur Yoann POINTREAU

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière

	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
MM.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Étienne Danquechin-Dorval, vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir soutenue durant mon internat. J'espère ne pas vous décevoir.

A Monsieur le Professeur Thierry Lecomte, vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse, un grand merci pour le temps que vous m'avez consacré ainsi que pour vos nombreux conseils avisés.

A Monsieur le Professeur Éphrem Salamé, vous me faites l'honneur de juger mon travail, merci de votre présence dans ce jury.

A Monsieur le Docteur Yoann Pointreau, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Un grand merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos réponses à mes nombreuses questions.

A Madame le Docteur Sophie Chapet, vous me faites l'honneur de juger mon travail, votre présence au sein de ce jury m'a parue indispensable.

A Madame le Docteur Laurence Picon, un immense merci pour ton accompagnement tout au long de mon parcours d'interne, tes conseils et le partage de ton savoir m'auront été très précieux, j'espère ne jamais te décevoir.

A Madame le Docteur Carine Chagneau-Derrode, j'ai énormément appris auprès de toi pendant ces six mois passés à Poitiers. Travailler avec toi fut un véritable plaisir, tu es un exemple pour moi et j'espère arriver à mener la même carrière que la tienne.

A Madame le Professeur Christine Silvain, vous m'avez volontiers accueillie dans votre service. Mon stage en soins intensifs mais aussi les différents échanges que j'ai eus avec l'ensemble des médecins de votre service m'ont beaucoup appris, et ce dans une ambiance très agréable. Un grand merci à vous et à l'ensemble des praticiens de votre service.

A Monsieur le Docteur Landau et à l'ensemble des médecins de son service, auprès de vous j'enrichis mes connaissances médicales de jour en jour et de staff en staff... Vous m'avez donné tout le temps dont j'avais besoin afin de rédiger au mieux cette thèse, merci de votre gentillesse et de votre compréhension.

A l'ensemble des praticiens du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Tours. Votre disponibilité et votre expérience m'ont toujours aidée.

A l'équipe soignante et para-médicale d'hôpital de jour de gastro, merci d'avoir pris soin de moi alors que j'étais toute nouvelle tourangelle...

A l'équipe soignante, para-médicale et les supers secrét' d'endoscopie, ces six mois avec vous sont passés beaucoup trop vite, vous avez autant apprécié que moi mes premiers exploits (et oui c'est pas facile une charnière...) et je crois que je n'ai jamais aussi bien porté le bonnet d'âne... !

A l'équipe soignante et para-médicale du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Poitiers, je n'ai pas oublié nos agréables conversations de fin de journée qui remplaçaient (parfois...) mes séances de courrier ! (Tu vois Mimi, ça y est je l'ai passée cette thèse...)

Aux physiciens du service de Radiothérapie de Bretonneau et particulièrement à Pascal, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A mon médecin généraliste, Docteur Mayordome, vous avez suivi mes études médicales depuis le début. Vous n'avez pas été avare de votre temps pour me donner des conseils dans les études et j'ai pris soin de les suivre jusqu'à ce jour ; en cela je suis fière de partager cette thèse avec vous pour vous remercier.

A mes copines de Montpellier qui me manquent continuellement. Chacune éparpillée dans chaque coins de France on a réussi à faire ce qui nous plaisait sans pour autant oublier notre belle amitié. Flo, Juju, Dizulie, Isa, Mo, Boulie, Anne-Claire vous êtes les meilleures, ne changez pas. A très bientôt j'espère les filles... Ah oui j'allais oublier, F... la D4 !

A mes co-internes de Tours et Poitiers et non moins amis. Béné, Momo, My Linh, Camille, Charles, Jean Nic, Sandrine, Elo, Clémence, Fanny, Emma, Marie et Mathieu, travailler avec vous a été un véritable plaisir, les repas passés ensemble à l'hôpital et à l'extérieur, les coups de fils débils ponctués de 16, les premières valvules partagées, nos fibroscans de compét' de fin de journée...pleins de bons moments qui vont me manquer... !

Spécial remerciement à Momo qui a été plus que disponible ces quelques jours avant ma soutenance de thèse... Promis pour le mémoire je t'appellerai moins !!!!

TABLE DES MATIERES

RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DIGESTIFS: REVUE DE LA LITTERATURE

I.	Radiothérapie conventionnelle et stéréotaxique.....	13
II.	Carcinome hépatocellulaire.....	16
A.	Traitements curatifs.....	17
1)	Transplantation hépatique.....	17
2)	Résection hépatique.....	17
3)	Destruction percutanée (radiofréquence).....	17
B.	Traitements palliatifs.....	18
1)	Chimioembolisation artérielle/radioembolisation.....	18
2)	Radiothérapie conventionnelle.....	19
3)	Chimiothérapie.....	20
C.	Radiothérapie stéréotaxique.....	20
III.	Cholangiocarcinome.....	26
A.	Traitement curatif.....	26
1)	Résection chirurgicale.....	27
2)	Transplantation hépatique.....	27
3)	Traitements néoadjuvants.....	27
4)	Traitements adjuvants.....	28
a)	Radiothérapie adjuvante.....	28
b)	Chimiothérapie adjuvante.....	28
B.	Traitement palliatif.....	29
	Radiothérapie conventionnelle palliative.....	29
C.	Radiothérapie stéréotaxique.....	30

IV.	Adénocarcinome pancréatique.....	34
	A. Traitement chirurgical.....	34
	B. Traitement adjuvant.....	34
	C. Radiothérapie-chimiothérapie palliative.....	34
	D. Radiothérapie stéréotaxique.....	35
V.	Autres localisations tumorales gastro-intestinales.....	39
	A. Œsophage.....	39
	B. Estomac	39
VI.	Cancers colorectaux	40
	A. Récidive locorégionale.....	40
	B. Métastases hépatiques.....	41
	1) Résection chirurgicale/destruction par radiofréquence.....	41
	2) Radiothérapie stéréotaxique	42
	C. Métastases pulmonaires.....	45
VII.	Conclusion.....	48

**EVALUATION DE LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE AU MOYEN DU SYSTEME
CYBERKNIFE® DANS LE TRAITEMENT DES RECIDIVES DES CANCERS COLORECTAUX : UNE
ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE**

I-	Introduction	50
II-	Matériels et méthodes	51
	1) Population étudiée	51
	2) Planification dosimétrique et traitement	51
	3) Suivi des patients	52
	4) Analyse statistique	53
III-	Résultats	54
IV-	Discussion	58
	1) Métastases hépatiques.....	59
	2) Métastases pulmonaires.....	60
	3) Toxicité.....	61
	4) Limites de l'étude.....	62
V-	Conclusion.....	63
REFERENCES		64
SERMENT D'HIPPOCRATE.....		74

RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DIGESTIFS : REVUE DE LA LITTERATURE

I- Radiothérapie conventionnelle et radiothérapie stéréotaxique

L'histoire de la radiothérapie remonte au XIX^{ème} siècle avec la découverte en 1895 des photons X par Röntgen (1). Celle de la radiothérapie stéréotaxique débute à Stockholm en 1951 avec le neurochirurgien Lars Leksell dans le traitement des lésions intracrâniennes inaccessibles chirurgicalement (1). Elle s'étendra ensuite aux tumeurs extra-cérébrales grâce notamment au développement de nouvelles technologies (repositionnement, tracking) mais aussi grâce au progrès de l'informatique, du numérique et des techniques d'immobilisation du patient. Tous ces progrès ont permis de délivrer une irradiation précise sur les lésions extra-crâniennes tout en préservant au maximum les tissus de voisinage et notamment les organes à risque. Ainsi la radiothérapie stéréotaxique a particulièrement été utilisée dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules puis s'est progressivement étendue aux traitements de nombreuses autres localisations tumorales.

La radiothérapie classique à visée curatrice consiste à irradier une tumeur (avec ses extensions macro et microscopiques) en plusieurs séances quotidiennes permettant de délivrer de 50 à 70 Grays (hors hémopathies) selon un fractionnement et un étalement donné en limitant la dose d'irradiation dans les tissus sains avoisinants. Le but étant de délivrer une dose maximale dans le volume cible, et une dose minimale dans les tissus sains.

La radiothérapie en condition stéréotaxique (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) permet d'irradier un volume cible à l'aide d'un grand nombre de faisceaux multidirectionnels avec une précision millimétrique ce qui permet une irradiation hautement conformationnelle du volume cible et une minimisation de l'irradiation des tissus sains adjacents encore appelés organes à risque. Ainsi, en peu de séances, une forte dose est délivrée à la tumeur.

On note 3 étapes dans la radiothérapie stéréotaxique:

La première étape est le repérage de la lésion avec détermination des coordonnées spatiales par imagerie. Il est parfois nécessaire d'implanter des grains d'or (les Fiduciels®) autour ou dans la lésion, afin de la délimiter et de guider l'irradiation lors du traitement. Cette implantation se fait la plupart du temps par voie radiologique et parfois par voie chirurgicale.

La deuxième étape est la planification dosimétrique du traitement. Dans cette étape on définit d'abord les volumes cibles avec le GTV (*Gross Tumor Volume*) : volume tumoral macroscopique, correspondant au volume apparent de la tumeur ; parfois le CTV (*Clinical Target Volume*) : volume cible anatomoclinique, correspondant à l'extension microscopique de la tumeur généralement constatée sur les pièces d'exérèse opératoire ; ainsi que le PTV (*Planning Target Volume*) : volume cible prévisionnel , correspondant au CTV avec ajout des marges correspondant aux mouvements du malade et de la tumeur (ces derniers pouvant être supprimés en cas de définition de l'ITV : *Internal Target Volume*) mais aussi à l'imprécision balistique. Puis, une proposition balistique à l'aide de multiples faisceaux est définie (étape dosimétrique) afin de couvrir la tumeur et l'inclure dans une isodose d'enveloppe dite de référence. L'isodose correspond à un volume constitué de points recevant la même dose de rayonnement dans un milieu irradié. Cette isodose se situe généralement entre 70 et 90 % .

Ainsi par exemple, si on prescrit 25 Grays (Gy) sur l'isodose 90%, cela signifie que 90% du PTV reçoit 25 Gy.

La 3ème étape est celle du traitement du malade immobilisé en décubitus dorsal (plus récemment ventral sous le Cybberknife®) parfois avec l'aide d'un matelas coquille. Un système de compression abdominale est utilisé sous certains appareils de radiothérapie.

Il existe de nombreux équipements dédiés ou avec une logistique dédiée à cette irradiation en condition stéréotaxique comme le CyberKnife® (CyberKnife ; Accuray, Inc, Sunnyvale, CA), le Novalis® (Novalis ; Brain LAB, Inc., Westchester, IL), le Synergy® (Synergy ; Elekta Oncology, Stockholm, Sweden) et le Trilogy (Trilogy et TrueBeamSTx ; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) System®.

Au CHRU de Tours le système CyberKnife® est disponible depuis juin 2010.

Il s'agit d'un accélérateur linéaire miniaturisé fixé à un bras robotisé piloté par ordinateur et qui permet d'orienter les faisceaux avec six degrés de liberté et une précision de positionnement inférieure ou égale à 1 mm. Le CyberKnife® dispose d'un robot ayant une capacité de tracking, c'est-à-dire qu'il utilise soit des repères osseux obtenus à partir des images du scanner reconstruites, soit des fiduciels® radio-opaques repérables par le système d'imagerie pour localiser la tumeur. Cela permet un guidage du système en temps réel avec adaptation des faisceaux d'irradiation en fonction de la position du patient et de la tumeur.

L'avantage de ce type de technique en oncologie digestive se situe surtout au niveau hépatique, organe très radiosensible. Effectivement la radiothérapie conventionnelle a rarement été utilisée dans le traitement de néoplasie hépatique en raison d'un risque élevé de toxicité radio induite nécessitant une restriction des doses d'irradiation. Emami et al. avaient

d'ailleurs montré que lorsque seulement 2/3 du foie était irradié l'irradiation jusqu'à 35 Gy était possible et lorsqu'un tiers du foie était irradié les doses pouvaient être augmentées à 50 Gy (1). La toxicité hépatique radio-induite, appelée également RILD pour *Radiation Induced Liver Disease*, peut survenir jusqu'à 8 mois après l'irradiation hépatique et être parfois létale (2). Dans les études, plusieurs définitions du RILD sont employées allant d'une augmentation des Phosphatases Alcalines à 2 fois la normale associée à la présence d'ascite non néoplasique, à l'augmentation des transaminases à 5 fois la normale sans élément pour une progression de la maladie (3, 4, 5, 6). Le classique RILD est défini par une hépatotoxicité survenant entre 2 et 8 semaines après traitement se manifestant par une cholestase anictérique avec ascite non néoplasique et hépatomégalie (7). Ce risque était plus élevé en radiothérapie conventionnelle où l'irradiation partielle du foie à visée curatrice était difficile celui-ci étant mobile, dépendant de la respiration. En cela et notamment grâce à son système de tracking la radiothérapie stéréotaxique permet de diminuer ces risques de toxicité hépatique.

De plus, grâce à la précision millimétrique des faisceaux, la radiothérapie stéréotaxique permet également de traiter de petits volumes ou des lésions de localisation difficile jusque là inaccessible à un traitement par radiothérapie conventionnelle.

II- LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : CHC

Dans le monde, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la 5ème tumeur la plus fréquente chez l'homme et la 7ème tumeur la plus fréquente chez la femme; il est la 3ème cause de décès par cancer chez l'homme (8).

Dans les pays occidentaux on note depuis une vingtaine d'année une augmentation de son incidence. Ainsi en France l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 10/100000

habitants chez l'homme et de 2/100000 chez la femme(9, 10). On note 7000 nouveaux cas par an de CHC et presque autant de décès annuels lié à ce cancer (11).

Le CHC se développe dans 80 % des cas sur une cirrhose, sinon sur une hépatopathie non cirrhotique et exceptionnellement sur foie sain (12)

A- TRAITEMENTS CURATIFS

Le traitement de choix du carcinome hépatocellulaire est la chirurgie, soit par hépatectomie, répétée si besoin, soit par transplantation hépatique.

1) Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est accessible au CHC unique de moins de 5 cm ou multiples de 2 à 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre en l'absence de thrombose portale ou sus hépatique tumorale (« petit CHC » des critères de Milan) . Il existe des critères de Milan élargis dont les indications doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire de centres experts. Le taux de survie globale à 5 ans est de 63 % à 80 % selon les études. Pour pallier au manque de greffon on privilégie la résection hépatique pour les petits CHC de moins de 2 à 3 cm.

2) Résection hépatique

La résection hépatique est réservée aux cirrhoses Child A ou B s'il s'agit d'une petite tumeur superficielle sans signe d'hypertension portale (13, 14). Le volume du foie restant doit être égal à 40 % au moins du volume hépatique total. La mortalité post opératoire est inférieure à 5 % et le taux de survie globale à 5 ans de 45 à 60 % (13, 15, 16, 17).

3) Destruction percutanée (radiofréquence)

La méthode la plus utilisée de nos jours est la destruction par radiofréquence mais il existe aussi la destruction par injection d'éthanol ou d'acide acétique et la destruction par micro ondes, techniques dont on ne parlera pas par la suite.

La destruction par radiofréquence (RFA) est l'indication de choix en cas de non résécabilité chirurgicale tumorale.

La tumeur doit être inférieure à 3 cm si possible et être accessible à une ponction sous échographie ou sous scanner, non superficielle à distance du hile, des gros vaisseaux et des voies biliaires. Les contre-indications de cette méthode de traitement sont essentiellement la présence d'ascite ou d'anastomose bilio-digestive.

Les taux de survie après traitement par RFA varient à 1, 3 et 5 ans de 80 à 95 %, 43 à 82 % et 22 % à 68 % respectivement (16, 17, 18). Dans l'étude de Lai de 2013 comparant le traitement par radiofréquence chirurgicale et résection hépatique les taux de survie à 1, 3 et 5 ans après RFA allaient jusqu'à 100 %, 92 % et 84 % respectivement. Ces taux étaient même légèrement meilleurs que ceux de la résection hépatique respectivement de 92%, 75% et 71% à 1, 3 et 5 ans. Pour ce qui est de la récurrence la résection hépatique est meilleure puisque les taux de survie sans maladie étaient de 40 % à 3 et 5 ans dans la RFA et de 60 % à 3 et 5 ans dans la résection chirurgicale (19).

Ainsi dans les petits CHC (moins de 3 cm) la comparaison des résultats entre radiofréquence et résection montre des taux de survie globale similaires, bien qu'il ait été constaté plus de récurrences avec la radiofréquence ; il faut donc faire appel à d'autres critères de choix entre radiofréquence et résection que la survie et donc nécessairement à une discussion multidisciplinaire (20).

B - TRAITEMENTS PALLIATIFS

1) Chimioembolisation artérielle/radioembolisation :

La chimioembolisation artérielle conventionnelle ainsi que la radioembolisation font partie des traitements palliatifs du CHC non métastatique Child A ou B7.

La radioembolisation aurait un temps jusqu'à progression supérieur ainsi qu'un taux de complication moindre que la chimioembolisation (21). Le taux de survie dans ces deux méthodes est comparable.

La chimioembolisation artérielle est souvent évaluée en association à la radiothérapie conventionnelle.

2) Radiothérapie conventionnelle :

La radiothérapie conventionnelle seule n'est pas un traitement classique du CHC, elle est surtout utilisée en association avec la chimioembolisation artérielle.

Selon l'équipe de Shumei (22) qui s'est intéressée à la radiothérapie dans le traitement du CHC il s'agit d'une méthode « bien tolérée, non invasive surtout utilisée pour des petits CHC avec ou sans thrombose porte ». Dans ces conditions les taux de survie globale à 1 an varient de 50 % à 95 % et de 9 % à 25 % à 5 ans pour une dose d'irradiation allant de 50 à 60 Gy en 1 à 5 semaines. En fait ces chiffres se basent sur des études évaluant la radiothérapie conventionnelle en association à la chimioembolisation artérielle (23, 24, 25, 26, 27, 28).

Dans l'étude de Liu, la radiothérapie conventionnelle était évaluée seule mais dans le cas de CHC non accessible à une chimioembolisation (n=14) ou en échec de chimioembolisation (n=30). Les taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 60,5 %, 40,3 % et 32 % avec une médiane de survie de 15,2 mois (29) .

La radiothérapie conventionnelle est surtout évaluée dans des CHC sur cirrhose child A ou B (27, 28 , 29) il existe très peu d'études incluant les cirrhoses child C (1 cas seulement dans l'étude de Yamada). Les principaux facteurs pronostiques de survie sont le degré

d'insuffisance hépatocellulaire, la dose d'irradiation, la taille de la tumeur, le stade du CHC, l'association à une thrombose porte et le taux d'alphafoetoprotéine (23, 25,26,).

On note plusieurs cas de RILD (Radiation Induced Liver Disease) dans la radiothérapie conventionnelle, certaines de toxicité grade 5 (25, 28).

3) Chimiothérapie :

Le sorafenib augmente la durée de vie des patients avec cirrhose Child A présentant un CHC avancé et est actuellement le traitement de référence des CHC non résécables non accessibles à un traitement par destruction locale ou chimioembolisation (30).

C-RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE

La radiothérapie stéréotaxique a encore été peu étudiée dans le CHC, elle n'est d'ailleurs pas citée dans les récentes études de management du CHC de 2012 et 2013 (15, 20, 31).

Il s'agit jusqu'à ce jour d'études de phase I ou II et d'études rétrospectives, certaines s'intéressant aux tumeurs hépatiques en général incluant donc également les cholangiocarcinomes intra hépatiques ou encore les métastases hépatiques de primitifs variés.

Parmi certaines de ces études la place de la radiothérapie stéréotaxique se situe après d'autres traitements comme la chimioembolisation intra artérielle, la destruction percutanée par radiofréquence ou alcoolisation ou bien même encore la résection hépatique.

Dans l'étude de phase I d'Ambrosino le taux de réponse tumorale de la radiothérapie stéréotaxique était de 71,4 % avec une médiane de survie de 23,7 mois. Parmi les 14 CHC étudiés non résécables 10 avaient bénéficiés d'une chimioembolisation artérielle avant radiothérapie stéréotaxique, 6 d'une radiofréquence, 5 d'une alcoolisation et 2 d'une résection hépatique mineure (32).

Selon les études le taux de survie globale à 1 an varie de 51 à 72 % et de 42 à 67 % à 2 ans (33) avec un taux moyen de contrôle local à un an de 65 % et à deux ans de 45 % (32, 34). Dans une récente étude lilloise les taux de contrôle local après radiothérapie stéréotaxique étaient de 64 % à 1 an et de 44 % à 2 ans avec un taux de survie globale à 1 an de 72 % et de 42 % à 2 ans (35).

Wen Yen Huanz et al. rapporte un taux de survie globale à 2 ans de 64 % chez 36 patients présentant 42 lésions de CHC traitées par Cyberknife® (34). Ces taux sont comparables à ceux de Andolino et al. en 2011 avec une survie globale à 2 ans de 67 % ainsi qu'une survie sans progression de 48 % à 2 ans (33).

Dans la très grande majorité des études il s'agit de patients de Child A ou B (33, 34, 35, 36) et très rarement de Child C (21, 22). Par ailleurs le faible niveau d'insuffisance hépatocellulaire (Child A) est associé à une meilleure survie globale (34). Les autres facteurs pronostiques de survie sont essentiellement liés à la taille de la tumeur et la dose d'irradiation (33, 34)

En ce qui concerne la toxicité de la radiothérapie stéréotaxique la tolérance est variable selon les études mais elle semble tout de même meilleure comparativement à la radiothérapie conventionnelle (tableau1). Dans la communication orale de Dawson concernant une étude de phase I sur la radiothérapie stéréotaxique de 33 CHC non résécables ainsi que 12 cholangiocarcinomes intrahépatiques on ne notait aucune toxicité de grade 4 ou 5, aucune RILD et 10 toxicités (22 %) de grade 3 (1 cas de fatigue, 3 cas d'augmentation des enzymes hépatiques et 6 cas d'ascite) (37). Dans l'étude d'Ambrosino citée ci-dessus il n'y avait pas de toxicité tardive et les toxicités aiguës se répartissaient en 42,8 % grade 1, 14,2 % grade 2 et 7 % grade 4 (32). Dans l'étude de Seok Hyun Son, 12 patients sur 36 (33%) ont développé une toxicité hépatique de grade 2 ou plus après traitement d'un CHC par irradiation de 36 Gy en 3 fractions et seulement 1 patient (3 %) a développé des symptômes évocateurs

d'une RILD. Par ailleurs 4 patients (11 %) ont majoré leur degré d'insuffisance hépatocellulaire en progressant d'un score de Child A vers B après irradiation. Une analyse multivariée a permis de mettre en évidence la variable rV18Gy comme paramètre associé à la progression du score de Child. Ainsi lorsque le volume total hépatique recevant moins de 18 Gy est inférieur strictement à 800 cm³ la probabilité de progression du score de Child augmente brutalement (36).

La radiothérapie stéréotaxique se situerait donc après les traitements chirurgicaux et de destruction par radiofréquence en terme de taux de survie et de contrôle local. Elle est idéalement destinée aux patients OMS 0-1, Child A, avec une tumeur de petite taille (idéalement inférieure à 3). Elle ne nécessite pas d'anesthésie générale et, contrairement à la radiofréquence, est accessible aux lésions portohépatique (2). Par contre les taux de survie et de contrôle local de la radiothérapie stéréotaxique et de la radiothérapie conventionnelle associée à la chimioembolisation artérielle semblent comparables alors que la toxicité de la radiothérapie conventionnelle semble plus importante que celle de la radiothérapie stéréotaxique.

Tableau 1. Résultats des différentes options thérapeutiques concernant le CHC.

Etude	Technique dose médiane si SBRT	Nom- bre de CHC	Survie globale (%) Médiane de survie	Complications	Survie sans progression	Contrôle local	Remarques
S. Dewas et al, (35) 2012	SBRT 45 Gy 3 fractions	42	1 an :72% 2 ans : 42%	<u>Toxicité aiguë</u> : n = 22 (52.4%) toxicité grade 3-4 n = 7 (16.7%)	1 an :46% 2 ans :21%	1an: 64% 2ans: 44%	
Ambrosino et al, (32) 2011	SBRT 30 Gy 3 fractions	14	médiane de survie : 23.7 mois			71.4 %	n=10 TACE avant SBRT n=6 RFA avant SBRT n=5 PEI avant SBRT n= 2 chirurgie avant SBRT Suivi médian :14 mois Temps médian de progression : 8 mois Child A (28) B(7) C(1) Facteurs prédictifs de survie: Child, taille, stade tumoral
Huang et al,(34) 2012	SBRT 37 Gy 4-5 fractions	36	2 ans: 64%	<u>Toxicité aiguë</u> : 1 seule toxicité grade 3 (UGD) Aucune toxicité grade 4-5			Suivi médian :27 mois Temps médian de progression : 48 mois 6 TACE avant SBRT Child A (36) B (24) Facteurs prédictifs de survie: taille, Child, dose d'irradiation
Andolino et al,(33) 2011	SBRT 44Gy 3 fractions	60	2 ans : 67%	Aucune toxicité non hématologique >3 1 patient avec toxicité hématologique grade 4	2 ans :48%	2ans: 90%	
Choi et al, (38) 2006	SBRT 50 Gy 5-10 fractions	20	1 an :70% 2ans :43% médiane de survie : 20 mois	Aucune toxicité grade 3 ou 4	1 an :65% 2ans :33%	80%	Médiane de suivi :23 mois
Takeda et al, (39) 2008	SBRT + TACE 35-50 Gy 5-7 fractions	16				1an: 100%	14 patients avec TACE avant SBRT (1 refus et 1 thrombose porte) Suivi médian : 612 jours
Wu et al, (23) 2004	TACE puis radiothérapie	94	1 an :93.6% 2ans :53.8% 3ans :26% médiane de survie : 25 mois			90.5%	Suivi médian :37 mois Facteurs de survie significatif en analyse multivariée : âge, dose d'irradiation, taille de la tumeur
Guo et al, (24) 2000	TACE puis radiothérapie	107	1 an :59% 3 ans :28% 5 ans :16%	2 toxicités grade 5			Suivi médian: 24 mois Diamètre tumorale : 5-18cm
Li et al, (25) 2003	TACE puis radiothérapie 50.4 Gy 1.8Gy/fraction	45	1 an: 68.5% 2ans :48.3% 3ans: 22.6% médiane de survie : 23.5 mois	9 RILD (20%) 2 toxicité grade 5 (4.4%)	1 an: 76.2% 2 ans:56.8% 3 ans:42.4%		Suivi médian : 27 mois Facteurs prédictifs de survie : stade tumoral, thrombose porte, AFP, taille tumeur

Etude	Technique dose médiane si SBRT	Nom- bre de CHC	Survie globale (%) Médiane de survie	Complications	Survie sans progression	Contrôle local	Remarques
Yamada et al, (26) 2003	TACE + radiothérapie 60 Gy	19	1 an :40.6% 2ans :10.2% médiane de survie:7 mois				Etude prospective CHC + Thrombose porte tumorale Child A (13) B (5) C (1) Facteur d'aggravation du score de Child : pourcentage de foie total recevant plus de 30 Gy ≥40%
Liu et al, (29) 2004	Radiothérapie après échec ou contre indication TACE	44	1 an :60.5% 2 ans:40.3% 3 ans : 32%	17 (56.6%) toxicité grade 1 17 (56.6%) toxicité grade 2		86.4%	Suivi médian : 8.3 mois Child A(32) et B(12) 14 contre indication à TACE (thrombose portale) 30 échec de TACE facteurs prédictifs de survie : stade Okuda et AJCC, thrombose porte, AFP, dose totale d'irradiation >50.4Gy Radiothérapie seule : 8 Radiothérapie + TACE : 57 Child A (43) child B (22) Facteurs prédictifs de survie : score de Child, AFP
Seo et al (27) 2008	Radiothérapie seule/ radiothérapie + TACE	65	6mois: 61.5% 12 mois: 34.7% 18 mois : 27%	2 toxicités grade 5 (3%) 2 toxicités grade 4 (3%) 11 toxicités grade 3 (17%)			Radiothérapie seule : 8 Radiothérapie + TACE : 57 Child A (43) child B (22) Facteurs prédictifs de survie : score de Child, AFP
Liang et al (28) 2004	Radiothérapie seule +/- TACE	128	1an :65% 2ans :43% 3ans :33% Médiane de survie : 14.2 mois	19 RILD (15%) dont 16 décès (12.6%)		69%	34 thrombose porte 48 TACE précédant la radiothérapie. Child A (108), B(20) Suivi médian : 14.2 mois
Livraghi et al, (40) 2008	RFA	218	3 ans :76% 5 ans :68%	Complications majeures : 1.8%		5 ans: 80%	Diamètre ≤2cm Suivi médian : 31 mois
Choi et al, (41) 2007	RFA	674	1 an :95% 2 ans :83% 3 ans :70% 5 ans :58%	Aucune toxicité grade 5 Complications majeures :1.9%			Meilleur résultats si Child A , age <58 ans ou AFP <100µg/l
Peng et al, (42) 2010	RFA	224	5 ans :60% 7 ans :55% 10ans :34% médiane de survie :76 mois	2 complications majeures (0.9%) : 1 ensemencement sur le trajet de l'aiguille, 1 mort non liée au traitement			Diamètre <ou égal à 5 cm Child A seulement

Etude	Technique dose médiane si SBRT	Nom- bre de CHC	Survie globale (%) Médiane de survie	Complications	Survie sans progression	Contrôle local	Remarques
Yamamoto et al, (15) 2007	Résection chirurgicale	217	1 an :91% 3 ans :67% 5 ans :45% 10 ans :12%		1 an :62% 3 ans :26% 5 ans :16% 10 ans :0%		Age < 65 ans
Parisi et al, (17) 2013	Résection hépatique vs RFA	140	<u>Résection :</u> 1an :89.7% 3ans :72.4% 5ans :40.2% <u>RFA :</u> 1an :83% 3ans :43.4% 5ans :22.6%		Temps médian de progression résection/ RFA : 36/26 mois (p< 0.01, HR : 1.52)		Etude rétrospective CHC ≤ 6 cm Child A ou B 53 RFA 87 Résections chirurgicales
Chen et al, (16) 2006	Résection hépatique vs RFA	159	<u>Résection :</u> 1an :93.3% 2ans :82.3% 3ans :73.4% 4ans :64% <u>RFA :</u> 1an :95.8% 2ans :82.1% 3ans :71.4% 4ans :67.9% 8 ans :73%	complications plus sévères et plus fréquentes dans le groupe résection que RFA (55% vs 4%) mortalité groupe résection/RFA : 1.1/0%	<u>Résection :</u> 1an :86.6% 2ans :76.8% 3ans :69% 4ans :51.6% <u>RFA :</u> 1an :85.9% 2ans :69.3% 3ans :64.1% 4ans :46.4% 8 ans :70%		Etude randomisée prospective CHC ≤ à 5 cm 71 RFA 88 Résection chirurgicale
Boudjema et al, (43) 2005	Transplanta- tion hépatique	195					CHC respectant les critères de Milan

Abreviations: SBRT: Stereotactic Body Radiotherapy; CHC : Carcinome Hépatocellulaire; TACE: Transarterial Chemoembolization; RFA: Radio-Frequency Ablation; PEI: Percutaneous Ethanol Injection; UGD: ulcère gastro duodénal ; HR : Hazard Ratio ; RT : radiothérapie

III- LE CHOLANGIOMCARCINOME

Bien que son incidence augmente depuis ces dernières années le cancer des voies biliaires reste un cancer relativement rare d'environ 2000 nouveaux cas par an en France. Le cholangiocarcinome représente le tiers de ces tumeurs, les deux tiers restants étant les cancers de la vésicule biliaire (44).

On distingue les cholangiocarcinomes péri-hilaires, également appelés tumeurs de Klatskin qui représentent 60% des cholangiocarcinomes. Les 40% restant sont répartis en cholangiocarcinomes extra-hépatiques (25 % des cholangiocarcinomes) et cholangiocarcinomes intra-hépatiques (15 % des cholangiocarcinomes). La plupart des cholangiocarcinomes sont sporadiques et l'étiologie exacte est inconnue mais il y aurait un rôle de l'inflammation chronique de l'arbre biliaire ainsi que de la cholestase chronique. Il existe des facteurs de risque de cholangiocarcinome avec notamment la cholangite sclérosante primitive, la maladie de Caroli ou encore la cirrhose quelque soit son étiologie mais d'autant plus s'il existe l'antigène VHC ou VHB (45, 46)

La classification habituelle du cholangiocarcinome est la classification de Bismuth :

- Type I—Tumour involves the common hepatic duct
- Type II—Tumour involves the bifurcation of the common hepatic duct
- Type IIIa—Tumour involves the right hepatic duct
- Type IIIb—Tumour involves the left hepatic duct
- Type IV—Tumour involves both the right and left hepatic duct

A - TRAITEMENT CURATIF :

1) Résection chirurgicale :

Le traitement de choix du cholangiocarcinome est la résection chirurgicale. Malheureusement, seulement 1/3 des patients présentent des critères de résécabilité au moment du diagnostic (47, 48). Ceux-ci dépendent de l'état nutritionnel du patient, l'extension tumorale à l'arbre biliaire, d'une invasion vasculaire, d'une atrophie hépatique et bien évidemment de la présence de métastases. Le taux de récurrence à 5 ans est de 60 à 90 % (45).

Le pronostic après chirurgie est fortement lié à la résection R0 ou non. Ainsi la survie à 5 ans peut être de 10 à 20 % avec une survie médiane de 12 à 24 mois (49, 50, 51, 52).

2) Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est controversée au vu de la pénurie d'organe puisque le taux de récurrence sur greffon est élevé. Effectivement dans une étude de Meyer et al. sur 207 patients transplantés le taux de survie à 2 ans et à 5 ans étaient respectivement de 48 % et 23% avec un taux de récurrence dans les 2 ans post transplantation de plus de 50 % (53).

3) Traitements néo-adjuvants :

A ce jour il n'y a pas d'essai randomisé concernant le traitement néo-adjuvant comprenant la chimiothérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie (RCT). De plus ces traitements sont très souvent non réalisables du fait de l'altération de l'état général ou même encore de l'ictère.

Des essais non randomisés sur de petits effectifs ont suggéré un bénéfice de la RCT néo-adjuvante chez des patients sélectionnés, en termes de réponse radiologique parfois complète et de taux résection R0 (54).

4) Traitements adjuvants :

a) Radiothérapie adjuvante

Le but de la radiothérapie adjuvante est de stériliser les marges chirurgicales et de réduire le taux de récurrence locale.

Dans l'étude de Vern Gross et al. concernant 1491 cholangiocarcinomes extra-hépatiques (incluant les Klatskin Bismuth 2) sans métastases à distance, sans radiothérapie pré ou per opératoire, 473 tumeurs (32 %) ont été traitées par radiothérapie adjuvante avec un suivi médian de 27 mois. Lorsque le cancer était initialement localisé on ne notait pas de bénéfice de la radiothérapie post opératoire avec une survie médiane de 28 mois vs 36 mois sans radiothérapie adjuvante, $p=0,038$. Lorsqu'il s'agissait d'une tumeur avec envahissement régional initial la survie médiane était identique (18 mois) qu'il y ait ou non radiothérapie post opératoire (55).

Pitt et al en 1995 n'avait pas montré d'effet de la radiothérapie sur la survie médiane des cholangiocarcinomes péri hilaires (survie de 18,4 mois $\pm$ 2,9 vs 20,1 mois $\pm$ 2,4) (56). Une étude a mis en évidence l'effet bénéfique de l'association radiothérapie adjuvante associée à radiothérapie per opératoire comparativement à radiothérapie post opératoire ou per opératoire seules. Le taux de survie à 5 ans de l'association radiothérapie conformationnelle et radiothérapie per opératoire était de 39,2 % alors qu'il était 16,7 % pour la radiothérapie per opératoire seule et de 0 % pour la radiothérapie conventionnelle seule (57).

b) Chimiothérapie adjuvante :

Pour ce qui est de la chimiothérapie adjuvante à ce jour on ne dispose que d'un seul essai randomisé comprenant des biais de sélection ne montrant pas de bénéfice dans la survie, il s'agit d'une étude japonaise de 2002 (58)

Elle n'a donc pas de place à ce jour dans la stratégie thérapeutique adjuvante du cholangiocarcinome.

B - TRAITEMENT PALLIATIF

La Radiothérapie conventionnelle palliative :

La survie médiane des cholangiocarcinomes non résécables traités par radiothérapie palliative varie de 10 à 15 mois selon les études. Il s'agit souvent d'études incluant également l'association d'une chimiothérapie palliative. Ainsi l'étude de Crane de 2002 incluant 52 cholangiocarcinomes non résécables, 38 (72 %) recevaient à la fois une radiothérapie et une chimiothérapie par 5FU. Les taux de survie globale à 1 an étaient de 44% et la survie médiane de 10 mois pour la totalité des patients. En analyse univariée aucun facteur pronostic de la survie globale n'a été mis en évidence. Il n'y a pas eu d'analyse comparant les taux de survie selon radiothérapie seule vs radiochimiothérapie (59). Dans l'étude de Ben-David et al. la survie médiane était de 14,7 mois et intéressait 81 cholangiocarcinomes extra-hépatiques dont 52 (64 %) étaient non résécables ou avaient été traités chirurgicalement mais avec une marge R2. Egalement dans cette étude 54 % des patients avaient reçu une chimiothérapie associée (60).

C - RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE

La radiothérapie en condition stéréotaxique est destinée aux tumeurs non résécables, localement avancées sans métastases à distance. Il s'agit aussi bien de cholangiocarcinomes péri-hilaires ou intra-hépatiques.

Dans les études rapportées ayant évalué la radiothérapie stéréotaxique les taux de survie globale à 6 mois et à 12 mois varient respectivement de 75 à 83 % et de 45 à 73 % (47, 61). La survie médiane varie de 10 à 33 mois (62, 63) et le taux de contrôle local à 1 an de 60 à 84 % (62, 64). Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans les études ayant évalué la radio-chimiothérapie conventionnelle palliative (59, 60).

La toxicité est essentiellement aiguë avec asthénie, nausées et douleur abdominale de grade 1 à 3 essentiellement.

Dans l'étude de Neil Kopek la survie médiane après traitement par SBRT de cholangiocarcinomes hilaires était de 10,6 mois (62). La dose moyenne était de 45 grays en 3 fractions. Parmi les 27 cholangiocarcinomes traités par radiothérapie stéréotaxique, 6 (22 %) ont présenté une ulcération duodénale ou pylorique sévère avec hémorragie digestive nécessitant une transfusion et 3 (11 %) ont présenté à distance une sténose duodénale.

Une étude ayant évaluée la radiothérapie stéréotaxique dans les CHC (n=33) et les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (n=12) a mis en évidence une survie médiane de 17,7 mois. Les doses médianes d'irradiation étaient de 37 grays avec une maximale jusqu'à 60 grays en 6 fractions. Le traitement était bien toléré avec une toxicité aiguë grade 3 comprenant asthénie (n=1 ; 2,2 %), augmentation transitoire des enzymes hépatiques (n=3 ; 6,6 %) et apparition d'une ascite (n=6 ; 13,3 %). Il n'y avait aucune toxicité de grade 4 ou 5 et aucune RILD (65).

Lorsque la radiothérapie stéréotaxique est associée à une chimiothérapie on observe une augmentation des taux de survie comparativement à la SBRT seule. Dans l'étude de Polistina (61) l'association Gemcitabine + radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des cholangiocarcinomes hilaires non résécables localement avancés non métastatiques permettait une survie globale à 2 ans de 80 % et de 30 % à 4 ans. Cela pourrait s'expliquer par les propriétés de radiosensibilité de la Gemcitabine (61).

Contrairement au CHC, il n'a pas été mis en évidence de facteurs pronostiques de survie dans les différentes études rapportées. De même il apparaît que les données de survie soient similaires aussi bien entre cholangiocarcinome intra-hépatique et tumeur de Klatskin mais aucune étude ne compare les deux types tumoraux.

Tout comme la radiothérapie conventionnelle associée à la chimiothérapie, la radiothérapie stéréotaxique permet des résultats de contrôle local satisfaisants avec peu de toxicité. Elle se place donc comme un bon traitement local du cholangiocarcinome lorsque celui-ci n'est pas accessible à un traitement chirurgical.

Par ailleurs lorsque la radiothérapie stéréotaxique est associée à une chimiothérapie cela permettrait d'obtenir de meilleurs taux de survie globale probablement en rapport avec l'action systémique de la chimiothérapie.

Tableau 2. Résultats des différentes options thérapeutiques concernant le cholangiocarcinome.

Etude	Technique	Nombre Cholangio carcinome	Survie Globale Survie sans progression de la maladie	Survie Médiane/ Temps médian jusqu'à récurrence	Contrôle local = survie sans progression de la lésion traîtée	Complications	Remarques
Ibarra et al, 2012 (64)	SBRT 37.5 Gy 3 fractions	11	6mois:75% 1an :45% <u>Survie sans progression :</u> 55.5%	11/4.2mois	6 mois: 63% 1an : 50%	<u>Sur l'ensemble (CHC + cholangiocarcinome) :</u> Grade 1 et 2 : 39.5% (nausée et fatigue) Grade 3 et 4 : 3 <u>Toxicité aiguë :</u> 5 grade 2 <u>Toxicité tardive :</u> 3 grade 2, 1 grade 3, 1 grade 5	Etude multicentrique Cholangiocarcinome intra-hépatique, n=11 CHC, n=21 Suivi médian : 7.8 mois
Barney et al, 2012 (66)	SBRT 55Gy 3-5 fractions	12	6mois:83% 1an :73% <u>Survie sans progression :</u> 6mois:73% 1an :31%	Nr/6.1mois	CR :25% PR :42% SD :33%		6 cholangiocarcinomes récurrents, 6 primitifs. 6 intra-hépatique 4 extra-hépatique dont 3 klatskin Suivi médian : 14 mois
Momm et al, 2010 (63)	SBRT 32-56Gy	13		33.5/32.5 mois		4 grade 1 4 grade 2 1 grade 3	Cholangiocarcinomes hilaires 6 CT associée
Kopek et al, 2010 (62)	SBRT 45 GY 3 fractions	27		10.6/6.7 mois	1 an :84%	6 ulcérations duodénales/pyloriques sévères (22%) 3 sténoses duodénales (11%)	26 cholangiocarcinomes hilaires, 1intra-hépatique suivi médian :5.4 ans facteur prédictif de survie : statut OMS
Dawson et al, 2006 (65)	SBRT 37 Gy 6 fractions	12		17,7/nr mois	<u>Sur l'ensem- ble :</u> CR :9% PR :47% SD :27%	<u>Sur l'ensemble (CHC + cholangiocarcinome) :</u> 10 grade 3 (22,2%) aucune toxicité grade 4-5 aucune RILD	Etude de phase I Cholangiocarcinomes intra-hépatiques ,n=12 CHC, n=33 Suivi médian :9.6mois
Polistina et al, 2011 (61)	SBRT + CT 30 Gy 3 fractions	10	2 ans :80% 4ans :30%	35.5/30 mois	<u>3 mois :</u> CR :20% PR :40% SD :40%	<u>Toxicité aiguë :</u> 2 grade 1 2grade 2 <u>Toxicité tardive :</u> 1 grade 2	Cholangiocarcinomes hilaires 10 drainages biliaires CT = Gemcitabine
Cheng et al, 2007, (67)	Chirurgie +/- RT ou CT 23 RT 18 CT	75	1an :84% 3ans :44% 5ans :12%			<u>Toxicité aiguë :</u> Nausée, vomissements <u>Toxicité tardive :</u> Sténose duodénale (3) Hémorragie digestive (2)	Cholangiocarcinomes hilaires CT = fluorouracil Suivi médian : 21 mois Facteurs prédictifs de survie : RT (HR :4.3), résection chirurgicale type (HR :17.4)

Etude	Technique	Nombre Cholangio carcinome	Survie Globale Survie sans progression	Survie Médiane/ Temps médian jusqu'à récurrence	Contrôle local	Complications	Remarques
Paiman Ghafoori et al, 2010, (68)	RT +/- BT 23 RT 8 RT+ BT 6 BT seule	37	1an :59% 2ans :22%		1an :90% 2ans :71%		Rétrospectif Cholangiocarcinomes extra hépatiques non résécables Suivi médian :14 mois
Crane et al, 2002 (59)	RT +/- CT 38RT+CT 12RT	52	1 an:44% 2ans :13%	10/10 mois		Pas de toxicité grade 4-5	Rétrospectif Cholangiocarcinome non résécable CT = 5 fluorouracil
Vern- Gross et al, 2010 (55)	RT	1491		Population totale : 20mois/nr <u>Cancer localisé avec RT :</u> 28mois/nr <u>Cancer localisé sans RT :</u> 36 mois/nr			Rétrospectif Radiothérapie, n= 473 Suivi médian :27 mois Survie médiane tumeur localisée>envahissement régional (33 vs 18 mois, p<0.01) Survie médiane cancer localisé sans RT >avec RT (p=0.038)
Ying Fu et al, 2011 (69)	RFA	19	1 an:88% 3ans :38%	30/21 mois		Taux de complications :5.6%	Cholangiocarcinomes intrahépatiques Suivi médian :29.9mois

Abbreviations: SBRT: Stereotactic Body Radiotherapy; TACE: Transarterial Chemoembolization; RFA: Radio-Frequency Ablation; CR :complete response ; PR :partial response ; SD :stable disease ; BT :brachythérapie ; RT :radiothérapie ; CT :chimiothérapie ; NR : non renseigné ; HR : hazard ratio

IV- ADENOCARCINOME PANCREATIQUE

On estime l'incidence du cancer du pancréas à 7800 nouveaux cas par an en France. L'adénocarcinome pancréatique représente 90 % des formes de ce cancer (70)

En présence d'adénopathies juxta tumorales les taux de survie à 5 ans sont de 5 % et de quasiment 0 % s'il existent des adénopathies à distance (71).

A-TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le seul traitement curatif est la chirurgie mais seulement 20 % des tumeurs sont résécables au moment du diagnostic. En 2010 la survie médiane après résection était de 27 mois, la survie actuarielle à 3 ans était de 42 % et la survie sans récidence à 3 ans de 25 % (72). La mortalité post opératoire après duodéno-pancréatectomie céphalique varie de 8 à 12 % selon les centres (71).

B- TRAITEMENT ADJUVANT

La place de la radiothérapie dans le traitement adjuvant est controversée depuis notamment l'essai ESPAC1 en faveur d'un effet délétère de l'association radio-chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule par 5FU . Les survies médianes étaient de 15,5 mois dans le groupe radio-chimiothérapie et de 16,1 mois en l'absence de radio-chimiothérapie, HR=1,18, p = 0,24. On notait aussi un bénéfice de la chimiothérapie par 5 FU avec des médianes de survie de 19,7 mois dans le groupe chimiothérapie et 14 mois dans le groupe sans chimiothérapie, HR= 0,66, p = 0,0005 (73).

C-RADIOThERAPIE-CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE

Dans les cancers localement avancé non métastatique non résécable la radiothérapie a également une place controversée. Elle serait plutôt bénéfique lorsque la tumeur répond

initialement à la chimiothérapie. Ainsi dans l'essai mené par l'équipe de Bernhard après 6 cycles de chimiothérapie par 5FU continu en l'absence de progression ou d'altération majeure de l'état général les patients étaient soit traités par chimiothérapie seule, soit par radio-chimiothérapie. Les médianes de survie globale étaient de 15 mois dans le groupe RT-CT et de 11,7 mois dans le groupe chimiothérapie seule ($p = 0,0009$) (74).

Plus récemment l'étude internationale de phase III LAP 07 a remis en question cette hypothèse. Effectivement, 269 patients ayant obtenu un contrôle tumoral après 4 mois de traitement d'induction par Gemcitabine seule ou Gemcitabine + Erlotinib ont été randomisés en deux groupes : chimiothérapie seule (identique à celle d'induction) ou radiochimiothérapie (54 Gy + capecitabine). Après un suivi médian de 36 mois et 221 décès, on n'observait pas de différence significative en ce qui concernait la médiane de survie dans les deux bras puisqu'elle était de 16,4 mois pour le groupe chimiothérapie seule et de 15,2 mois pour le groupe radiochimiothérapie ($HR = 1,03$, $p = 0,8295$). De même la médiane de survie sans progression était de 11,8 mois dans le groupe chimiothérapie et de 12,5 mois dans le groupe radiochimiothérapie ($HR = 0,9$, $p = 0,2161$) (75).

D-RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE

L'adénocarcinome pancréatique traité par radiothérapie stéréotaxique a été évalué dans diverses situations allant de la radiothérapie palliative à la radiothérapie adjuvante.

Ainsi dans l'étude de Rwigema sur les 71 adénocarcinomes pancréatiques inclus 40 (56 %) étaient non résécables, 11 (16 %) étaient récidivants, 8 (11 %) étaient considérés comme en traitement palliatif par radiothérapie stéréotaxique et 12 (17 %) étaient considérés comme en traitement adjuvant par radiothérapie stéréotaxique sur des marges de résection chirurgicale non saines. Le suivi médian était de 6 mois, le contrôle local global à 6 mois de 71,7 % et de 48,5 % à 12 mois. La survie globale de l'ensemble était de 65,3 % à 6 mois et de 41 % à 12

mois. En analyse en sous groupe la survie globale à 6 mois était de 100 %, 25 %, 77,9 % et 58,8 % pour respectivement le groupe radiothérapie adjuvante, radiothérapie palliative, maladie récurrente et tumeur non résécable (76).

La radiothérapie stéréotaxique est également étudiée après radiothérapie conventionnelle. C'est le cas de l'étude de Young Seioek Seo dans laquelle 30 adénocarcinomes pancréatiques localement avancés non résécables non métastatiques étaient traités par une fraction de 14 à 17 Gray en condition stéréotaxique. Les patients avaient été précédemment traités par radiothérapie conventionnelle avec 40 grays administrés en 20 fractions. Parmi les patients inclus, 21 avaient également été traités par chimiothérapie de manière concomitante ou précédant l'irradiation. Le taux de survie globale à 1 an était de 60 % et celui de survie sans progression était de 70 % à 1 an (77).

La radiothérapie stéréotaxique est aussi évaluée avec utilisation concomitante de gemcitabine. Dans les études de Mahadevan et Schellenberg les médianes de survie globale étaient de respectivement 20 et 11,4 mois pour une irradiation de 15 à 46 grays en 1 à 3 fractions. L'irradiation se fait en général après 2 cycles de chimiothérapie par gemcitabine en l'absence de progression ou d'intolérance à la chimiothérapie (78, 79). Dans l'étude de Schellenberg le taux de toxicité notamment tardive était jugé trop important puisque sur 16 patients irradiés, 7 (43,8 %) ont présenté une toxicité tardive gastro intestinale dont une perforation duodénale, une sténose duodénale et 5 ulcères (79).

Dans l'étude de Hoyer la toxicité de l'irradiation stéréotaxique était également importante avec 64 % des patients ayant présenté une toxicité aiguë de grade supérieure ou égale à 2 dont un ulcère perforé. Il s'agissait de 22 adénocarcinomes pancréatiques non résécables localement avancés traités par 45 grays en 3 fractions. Le taux de survie globale à 1 an était de seulement 5 % et la survie médiane de 5,7 mois (80) .

Tout comme pour la radiochimiothérapie palliative, la place de la radiothérapie stéréotaxique dans l'adénocarcinome pancréatique non résécable est difficile à définir. Dans certaines études les taux de contrôle local sont satisfaisants avec peu de toxicité (81, 83) et dans d'autres ils sont décevants au prix d'une toxicité inacceptable en soins palliatifs (79, 80).

Tableau 3. Résultats des traitements par radiothérapie stéréotaxique concernant le cancer du pancréas.

Etude	Technique	Nombre tumeurs	Survie globale Survie sans progression locale Survie sans progression	Survie médiane/tps médian progression	Contrôle local	Complications	Remarques
Goyal et al, 2012 (81)	SBRT 25 Gy 1-3 f	19	SG 6 mois:89% SG 12mois:56% SSPL 6 mois:88% SSPL12 mois:65%	14.4/11.4 mois	CR :2 (13%) PR :5(31%) SD :6(38%)	Grade 1-2 :11% Grade 3 :16% Aucune grade 4 Aucune grade 5	Etude prospective Suivi médian : 14.5mois Volume médian:57.2 cm ³ 68% de chimiothérapie avant SBRT
Lominska et al, 2012 (82)	SBRT 22.5 Gy 3 f	28	SG 12mois:18% SSPL 12mois :70%	5.9/NR mois	CR :0 PR :3(11%) SD :9(32%)	Grade 2 :1 Grade 3 :2	Etude rétrospective Suivi médian :5.9mois SBRT après RT Volume médian : 44ml
Hoyer et al, 2005 (80)	SBRT 45 Gy 3 f	22	SG 12mois :5% SSPL12mois :9%	5.7/4.8mois	CR :0 PR :2(9%) SD :0	Grade ≥ à 2 : 64%	Etude prospective
Koong et al , 2004 (83)	SBRT 15Gy,n: 3 20Gy,n: 5 25Gy,n: 7	15		11 /2 mois	<u>Groupe 25 Gy</u> : 100% contrôle local avec suivi médian 4.5 mois	Aucune toxicité ≥ 3	Etude prospective Suivi médian :5mois 2 patients avec RT CT avant SBRT 1 patient avec CT avant SBRT
Chang et al, 2008 (84)	SBRT 25Gy 1f	77	SG 6mois :56% SG12mois :21% SSP6mois :26% SSP12mois :9%		Contrôle local : 6mois: 91% 12mois:84%	Toxicité aiguë grade ≥2 : 5% Toxicité tardive grade ≥2: 13%	Etude prospective 9 (12%) avec CT avant SBRT 16 (21%) avec RT avant SBRT suivi médian :6 mois
Rwigema et al, 2009 (76)	SBRT 24Gy 1-3f	71	SG6mois :65.3% SG12mois :41%	10.3/3.6mois	6mois:71.% 1an :48.5%	Grade 1-2 : 10% Aucune toxicité grade 3 ou 4.	Etude rétrospective Suivi médian : 6mois Volume médian :17 cc
Seo et al, 2009 (77)	SBRT 14-17Gy 1f après RT 40Gy 20f +/- CT	30	SG1an :60% SSPL1an :70.2% SSPL2ans :26.3%	14/20 mois	CR :0 PR :68% SD :20%	Grade 4 : 3% Grade 1-2 : 66.7%	Etude rétrospective Suivi médian :14.5 mois 21 patients avec CT (gemcitabine et 5FU) (15 pendant et 6 avant SBRT)
Mahadevan et al, 2011 (78)	SBRT + CT 25Gy 3f	39		20/15 mois	85%	<u>Toxicité aiguë</u> : Grade 1 : 56% Grade 2 : 23% Aucune toxicité grade 3. <u>Toxicité tardive</u> : Grade 3 : 9%	Etude prospective CT : gemcitabine Suivi médian : 21mois
Schellenberg et al, 2008 (79)	SBRT + CT 25Gy 1f	16	SG 1an :50% SG 2ans :18%	11.4/9 mois		<u>Toxicité aiguë</u> Grade 2 :13% Grade 3 :6% <u>Toxicité tardive</u> : Grade 2 :31% Grade 3 :6% Grade 4 :6%	Etude prospective CT: 4 cycles gemcitabine Suivi médian : 9.1mois

Abreviations: SBRT: Stereotactic Body Radiotherapy; CR :complete response ; PR :partial response ; SD :stable disease ; BT :brachythérapie ; RT :radiothérapie ; CT :chimiothérapie ; NR : non renseigné ; HR : hazard ratio ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; SSPL : survie sans progression locale.

V-AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES GASTRO-INTESTINALES

A- OESOPHAGE

Il n'existe pas dans la littérature d'étude sur l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique dans les cancers oesophagiens. On retrouve seulement un cas rapporté datant de 2011 concernant une récurrence d'adénocarcinome oesophagien après traitement chirurgical associé à une radiochimiothérapie concomitante. Il s'agissait d'un patient de 58 ans présentant une récurrence d'un adénocarcinome oesophagien distal irradié en condition stéréotaxique par 35 Gy en 7 fractions. Le patient est décédé 11 mois après l'irradiation dans un contexte de maladie métastatique mais sans récurrence locale. Il n'avait pas eu d'autre thérapie locale après l'irradiation par SBRT. Le traitement avait été bien supporté par le patient (85)

B- ESTOMAC

Comme pour l'œsophage il n'existe pas, dans la littérature, d'étude concernant l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du cancer gastrique. On retrouve seulement une étude de l'équipe de Kim sur la SBRT dans le traitement de métastase ganglionnaire para aortique d'adénocarcinomes gastriques opérés chez 7 patients. La dose médiane d'irradiation était de 48 Gy en 3 fractions. Cinq des 7 patients avaient une réponse complète et les deux patients restant une réponse partielle. Le taux de survie globale à 3 ans était de 43 % et le taux de survie sans progression de la maladie était de 29 % à 3 ans également. Il n'y avait pas de complication sévère du traitement (86).

VI. CANCERS COLORECTAUX

Les cancers colorectaux sont métastatiques dans 40 à 60 % des cas dont 25 % de métastases synchrones (87).

A-RECIDIVE LOCOREGIONALE

La récurrence pelvienne de cancer rectal n'est pas rare allant jusqu'à 40 % des cas de patients opérés. Avec les progrès des techniques chirurgicales et notamment grâce à la TME (Total Mesorectal surgery) associée aux thérapies adjuvantes ce taux est inférieur à 13% dans certaines études (88). La récurrence pelvienne est responsable d'une diminution de la qualité de vie des patients puisqu'elle est la cause de douleurs parfois très importantes.

Il n'y a pas de standard dans la prise en charge thérapeutique de ce type de récurrence. La chirurgie est parfois très lourde et responsable d'un taux de morbidité post opératoire significatif de 42 % à 59 % (88). Le taux de survie globale à 5 ans après résection chirurgicale complète varie de 19 à 55% , les meilleurs taux étant obtenus chez des patients sélectionnés avec une masse tumorale résecable et en cas d'utilisation de radiochimiothérapie pré opératoire ou encore de radiothérapie per opératoire (89, 90)

Il existe peu d'études rapportées concernant la SBRT dans le traitement de récurrence locale de cancer rectal. L'équipe de Kabolizadeh a évalué la radiothérapie stéréotaxique sur 14 patients présentant des récurrences présacrées d'adénocarcinome rectal c'est-à-dire située dans la portion antérieure du sacrum de S2 à S5. La majorité des patients étaient traités à la dose de 36 Gy en 3 fractions (n=11) et 3 patients ont été traités par fraction unique à la dose de 12 à 18 Gy. Le taux de contrôle local à un an était de 90,9 % et de 68,2 % à 2 ans. Le taux de survie globale était de 90 % à un an et de 78,8 % à 2 ans. La toxicité du traitement était très correcte puisqu'aucune toxicité de grade supérieur ou égal à 3 n'a été rapportée (89).

Avant 2011 la seule étude rapportée évaluant la SBRT dans le traitement de récurrence locale de cancer rectal était celle de l'équipe de Kim en 2008. Les récurrences avaient précédemment été traitées par chirurgie et chimiothérapie puis par radiothérapie stéréotaxique. Il s'agissait de récurrence pré-sacrée (n = 7) mais aussi pelvienne (n = 16). La survie globale à 5 ans était de 23 %. La survie sans progression locale à 4 ans était de 74 ,3 % avec un temps médian de progression de la maladie de 55, 5 mois. Un seul patient avait développé une toxicité de grade 4 à la dose de 51 Gy en 3 fractions (90).

B-MÉTASTASES HEPATIQUES

Les métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal représentent 10 à 25 % des cas et sont souvent sous la forme d'oligométastases c'est-à-dire d'un nombre limité de lésions métastatiques en général inférieur ou égal à 5 (91). Par ailleurs le foie est le premier site de récurrence tumorale dans 30 % des cancers colorectaux. Il est également le site de récurrence d'autres cancers comme le poumon ou encore le sein. C'est pour cela que la majorité des études sur le traitement des métastases hépatiques s'intéressent au cancer colorectal mais aussi au cancer du sein, du poumon ou encore du pancréas.

1) Résection chirurgicale / Destruction par radiofréquence :

Comme c'est le cas dans le carcinome hépatocellulaire, la résection chirurgicale est considérée comme le traitement de référence avec une survie globale à 5 ans de 35 % à 58 % (92). Dans l'étude de Jaeck et al. les taux de survie à un an après chirurgie de métastases hépatiques de cancers colorectaux variaient de 81 à 86 % et de 51 à 63 % à deux ans (il s'agissait de comparer la chirurgie des métastases dans un même temps opératoire que celui du primitif ou différé) (93).

La radiofréquence est l'alternative au traitement chirurgical si le diamètre de la lésion n'excède pas 35 mm mais l'absence d'études randomisées disponibles comparant les 2 types de traitement ne permet pas d'affirmer la supériorité d'une technique par rapport à l'autre. De plus, les résultats retenus dans les différentes études concernant la radiofréquence sont assez variables avec notamment des taux de survie globale qui varient de 20 à 71 % à 3 ans (94) ou encore de 14 à 55 % à 5 ans (95, 96), de même pour le taux de récurrence locale qui varie de 3,6 à 60 % (96). Les taux de survie globale après traitement par radiofréquence de métastases de cancers colorectaux dans l'étude d'Abitabile et al. étaient à 1, 2 et 3 ans respectivement de 88 %, 80 % et 57 % (97).

2) Radiothérapie stéréotaxique :

Avec la radiothérapie en condition stéréotaxique les volumes d'irradiation étant réduit, les organes de voisinages ainsi que le foie en totalité sont épargnés. Elle permet d'augmenter la dose d'irradiation dans le volume prévisionnel et d'atteindre ainsi les niveaux de doses efficaces contrairement à la radiothérapie conventionnelle. Il n'y a généralement que peu d'effets secondaires de grade supérieure ou égale à 3. C'est le cas dans les études de Katz et al en 2006 (97) ou même encore Scorsetti et al en 2012 (98). Dans l'étude de Lee (99), 10 % de la population irradiée présentait une toxicité aiguë de grade 3 ou 4 (ulcération duodénale), aucune toxicité tardive du même grade et aucune RILD. Les facteurs de risque de toxicité étaient la dose d'irradiation intestinale et hépatique.

Dans les différentes études les doses d'irradiation varient de 18 à 60 grays en 1 à 6 fractions (100, 101) mais il s'agit le plus souvent d'une dose d'environ 30 Grays répartie le plus souvent en 3 fractions. La taille des lésions est inférieure à 6 cm et leur nombre de moins de 5 (100, 101). Le taux de contrôle local à un an varie de 71 % à 100 % (99, 102) avec une

survie médiane de 14,5 mois à 34 mois (97, 102) et un taux de survie globale de 72 à 85 % à un an et de 32 à 62 % à 2 ans. (103, 104).

Par exemple dans l'étude rétrospective de Wulf et al, l'irradiation de métastases hépatiques de cancer colorectaux (n=23) et de cancers du sein (n=11) se faisait avec une moyenne de 30 à 37,5 Grays en 3 fractions ou bien de 26 Gray en une fraction. La survie globale à 1 an était de 72 % et de 32 % à 2 ans. Le taux de contrôle local était de 92 % à un an et de 66 % à 2 ans. Dans cette étude on n'observait pas de complication de grade supérieur à 2 (104).

Dans l'étude d'Hoyer concernant le traitement de 64 patients par radiothérapie stéréotaxique de métastases de cancers colorectaux; 44 métastases hépatiques, 12 pulmonaires, 3 adénopathies, 1 surrénale et 4 localisations autres ont été irradiées avec une dose de 45 Gy en 3 fractions. Le taux de contrôle local tumoral à 2 ans était de 86%. Le taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans était de 67 % , 38 % et 22 % respectivement. Un patient est décédé d'insuffisance hépatique, un patient a été opéré d'une perforation colique et 2 patients ont été traités pour des ulcères duodénaux (105).

Il est difficile de comparer la radiothérapie stéréotaxique aux autres méthodes de traitement puisqu'il s'agit uniquement d'études de phase I/II concernant des patients souvent lourdement prétraités.

Tableau 4. Résultats des traitements par radiothérapie stéréotaxique concernant les métastases hépatiques

Etude	Nombre Lésions hépatiques	Primitifs	Doses	Survie globale Survie sans progression	Survie médiane	Contrôle local	Toxicité	Remarques
Scorsetti et al, 2012 (98)	76 métastases	CCR:45.9% Seins :18%	75 Gy 3f	SG 1 an:83.5% SG 18mois:65%	19 mois	6mois:100% 1an:94% 22mois:91%	Aucune toxicité grade 3 ou 4 Aucun RILD	Etude prospective Suivi médian :1an
Katz et al, 2006 (97)	174 métastases	CCR :29% Sein :23% Pancréas:13% Poumon :7%	48 Gy 2-6f	SSP 6mois :46% SSP 1 an :24%	14.5 mois	10mois :76% 20mois :57%	Aucune toxicité ≥ à 3 Grade 1-2 :28%	Etude rétrospective Suivi médian :14.5 mois
Good- man et al, 2009 (100)	19 métastases 5 cholangio- carcinomes 2 CHC	CCR :6 Pancréas :3 Estomac :2 Ovaire :2 Autres :6		<u>Pour l'ensemble :</u> SG1an :64.3% SG2ans :50.4% <u>Pour métastases :</u> SG1an :61.8% SG2ans :49.4%	28.6 mois		<u>Toxicité aiguë :</u> Grade1 :35% Grade 2 :4% <u>Toxicité tardive :</u> 8%	Etude prospective Suivi médian :17.3mois
Mendez romero et al, 2006 (103)	34 métastases 11 CHC	CCR :14 Poumons :1 Sein :1	30-37.5 Gy 3f	SG1an :85% SG2ans :62%	12.9 mois	1an :94% 2 ans :82%	<u>Toxicité aiguë :</u> 4 grades ≥ 3 (16%) dont 1 toxicité grade 5 (4%)	Etude prospective Suivi médian :12.9 mois
Hoyer et al, 2006 (105)	44 métastases	CCR :44	45Gy 3f	SG1an:67% SG2ans:38% SG3ans:22%		2ans:86%	1 toxicité grade5 (1.5%) 1 toxicité grade 4 (1.5%) : perforation colique	Etude phase II Suivi médian :4.3ans Métastases pulmonaires (12), ganglionnaires(3), autres (5).
Lee et al, 2009 (99)	68 métastases	CCR:40 Sein:12 Autres:16	42 Gy 6f		17.6 mois	1an :71%	6 toxicité grade 3 (9%) 1 toxicité grade 4 (1%)	Etude prospective
Wulf et al, 2006 (104)	51 métastases 5 tumeurs primitives	CCR :23 Sein :11 Ovaire :4 Autres :3	30-37.5 Gy 3f	SG1an :72% SG2ans :32%		1an :92% 2ans :66%	Aucune toxicité grade 4	Etude rétrospective Suivi médian :15mois
Van der Pool et al, 2010 (102)		CCR :20	30-37.5 Gy 3f	SG2ans :83%	34 mois	1an :100% 2ans :74%	18 toxicités hépatique grade 2 (90%) 2 toxicités hépatique grade 3 (10%)	Etude rétrospective Suivi médian:26mois
Kava- nagh et al, 2006 (101)	28 métastases	Poumons :10 CCR :9 Seins :4	36-60 Gy 3f		19 mois	18mois :93%	Aucune toxicité grade 4	Etude prospective

Abreviations: CHC : carcinome hépatocellulaire ; CCR : cancer colorectal ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; RILD : radiation induced liver disease

C- METASTASES PULMONAIRES

On constate une augmentation de l'incidence des métastases pulmonaires synchrones au cours du temps, probablement en rapport avec l'amélioration des techniques diagnostiques. Dans une étude française utilisant les données du Registre Bourguignon des cancers digestifs le taux d'incidence standardisée de métastases pulmonaires synchrones chez l'homme était de 0,31 pour 100000 pour la période de 1976-1990 et de 1,2 pour la période 1991-2005 ($p < 0,01$). Il était respectivement de 0,2 et 0,53 pour la femme aux mêmes périodes (106).

Le risque de métastases pulmonaires synchrones et métachrones est plus élevé dans le cancer du rectum que dans le cancer colique avec des Odds ratio respectifs de 1,94 (1,27-2,94) et de 2,64 (1,72-4,05) (106).

Il existe plusieurs études s'intéressant à l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique dans les localisations secondaires pulmonaires. Il s'agit le plus souvent d'oligométastases. Comme pour les métastases hépatiques le traitement de choix à ce jour est la résection chirurgicale. Lorsque celui-ci n'est pas réalisable la radiothérapie en condition stéréotaxique se place comme une alternative de choix avec des résultats de contrôle local parfois comparables à ceux obtenue avec la chirurgie (74 à 100 %) (91).

Dans l'étude de Ricardi de 2012 le taux de contrôle local à 2 et 3 ans était respectivement de 89 et 83,5 % après irradiation stéréotaxique de métastases pulmonaires. Il s'agissait dans la majorité des cas de métastases de cancers pulmonaires (45,7 %) et de cancers colorectaux (21,3 %) (107). L'équipe des universités du Colorado et d'Indiana a mené une étude de phase I/II s'intéressant à la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases pulmonaires de 9 cancers colorectaux (23,7%), 7 cancers du rein et sarcome (18,4 %), 5 cancers bronchopulmonaires (13,2%) et 10 cancers d'étiologies diverses (seins, mélanome, ORL...). L'irradiation se faisait en 3 fractions de 48 à 60 gray (phase I) ou de 60

gray (phase II). Le taux de contrôle local actuariel était de 100 % à 1 an et de 96 % à 2 ans et la durée médiane de survie était de 19 mois (108). En 2011, Takeda a comparé la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement d'oligométastases provenant de cancers colorectaux (n=21) et de cancers d'autres origines (n=23) (poumons, foie, ORL). Les taux de contrôle local étaient meilleurs dans le traitement des métastases de cancers autres que colorectaux avec un contrôle local de 94 % à 1 et 2 ans contre 80 % et 72 % pour les oligométastases des cancers colorectaux à 1 et 2 ans respectivement (109).

La radiofréquence percutanée permet de bons résultats également avec des taux de survie de 64 à 73 % à deux ans et de 34,9 à 45 % à 5 ans (92, 97). Dans l'étude de Petre le taux de survie globale à 1 an après traitement par radiofréquence était de 95 %, le taux de contrôle local était à 1 et 2 ans de 92 % [IC95% : 0,82-0,97] et de 77% [IC95% :0,58-0,88] respectivement (110).

La radiothérapie permet donc d'obtenir un taux élevé de contrôle local mais en l'absence d'analyse randomisée il est difficile de parler de résultats en termes de taux de survie et d'avantage prouvé par rapport à la chirurgie qui s'adresse à des patients en meilleur état général avec moins de comorbidités. Elle semble être comparable à la destruction par radiofréquence percutanée.

Tableau 5. Résultats des traitements par radiothérapie stéréotaxique concernant les métastases pulmonaires

Etude	Nombre de métastases et primitif	Dose	Survie globale	Survie sans progression	Survie médiane	Control local	toxicités	remarques
Takeda et al, 2011 (109)	CCR : 21 Autres: 23					<u>CCR</u> : 1an :80% 2ans:73% <u>autres</u> : 1ans:94% 2ans :94%	2 Grade 2 (4.5%) 1 grade 3 (2.3%)	Etude rétrospective Suivi médian (métastases de CCR) : 29 mois Suivi médian (métastases autres) :15 mois
Ricardi et al, 2012 (107)	Poumon : 34 (55.7%) CCR :13 (21.3%) Autres : 14 (33%)	26 Gy-1f n=51 45Gy-3f n=22 36Gy-4f n=3	2ans:66.5% 3ans:52.5%	2ans:32.4% 3ans:22.3%	42.8 mois	2ans:89% 3ans:83.5%	1 grade 3 (1.3%) 2 grade 2 (2.6%)	Etude rétrospective Suivi médian :20.4mois
Norihisa et al, 2008 (111)	Poumons : 15 CCR : 9 Rein : 3 Autres : 7	48 Gy-4f n=17 60Gy-5f n=16	2ans:84.3%	2ans:34.8%		2ans:90%	4 grade 2 (12%) 1 grade 3 (3%)	Etude rétrospective Suivi médian :27 mois
Rusthoven et al, 2009 (108)	CCR: 9 Rein: 7 Sarcome:7 Poumons:5 Autres:10	48-60Gy 3f	2ans:39%		19 mois	1an :100% 2ans:96%	3 grade 3 (8%) 4 grade 2 (10.5%)	Etude prospective Suivi médian :15.4mois

Abreviations: CHC : carcinome hépato cellulaire ; CCR : cancer colorectal ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; RILD : radiation induced liver disease

VII- CONCLUSION

Conformément aux recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) datant de 2006, « dans le cas où une alternative existe, aucune étude comparative n'a été effectuée pour pouvoir montrer la place de l'acte (sous entendu SBRT) dans la prise en charge thérapeutique par rapport à ces techniques alternatives », il est difficile à ce jour de positionner la SBRT dans une stratégie thérapeutique de manière claire, formelle et évidente.

Nous pouvons cependant retenir que la radiothérapie stéréotaxique se positionne comme une bonne alternative de traitement local avec peu de toxicité.

Il s'agit d'une technique de radiothérapie rapide avec peu de séance d'irradiation et non invasive en dehors de la pose de Fiduciels®.

Elle permet d'élargir le spectre thérapeutique à des lésions jusqu'alors inaccessibles à un traitement alternatif comme des tumeurs de petits volumes ou de localisation difficiles.

Il n'y a que peu d'étude concernant l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des récurrences des cancers colorectaux, c'est pourquoi nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique afin d'en évaluer son efficacité et sa tolérance dans cette situation.

**EVALUATION DE LE LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE AU MOYEN DU
SYSTEME CYBERKNIFE® DANS LE TRAITEMENT DES RECIDIVES DES CANCERS
COLORECTAUX : UNE ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE**

Objectif : La radiothérapie stéréotaxique permet une irradiation hautement conformationnelle grâce à un système de tracking respiratoire. Notre étude rapporte notre expérience dans le traitement des récidives de cancers colorectaux non accessibles à un traitement chirurgical.

Matériels et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus, entre juin 2010 et décembre 2012, les patients consécutifs traités par Cyberknife® pour une récidive locale ou métastatique d'un cancer colorectal. L'évaluation tumorale était basée sur les critères RECIST permettant de définir un taux de contrôle local. La survie globale, sans progression et sans progression de la lésion traitée ont été analysées avec la méthode de Kaplan Meier. Une analyse multivariée des données de survie a été planifiée à la recherche de facteurs pronostiques.

Résultats : 57 patients présentant 67 lésions ont été inclus. Il s'agissait de 26 lésions pulmonaires(39%), 20 hépatiques(30%), 13 ganglionnaires(19%) et huit lésions diverses(12%). Les taux de contrôle local à 12 mois étaient de 57 %, 77 % et de 89 % pour les métastases hépatiques, pulmonaires et ganglionnaires respectivement. Les taux de survie globale et sans progression à un an étaient respectivement de 94,9 % et 20,1 % . Le taux de survie sans progression à un an des lésions traitées était de 68,9 %. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs pronostiques indépendants de survie en analyse multivariée mais une tendance à une plus forte progression pour les métastases hépatiques. 12 patients (18%) ont présenté une toxicité aiguë de grade 1-2 et 6 patients (9 %) une toxicité tardive de grade 2-3

Conclusion : le Cyberknife® est un traitement bien toléré et non invasif en dehors de l'implantation des Fiduciels avec des résultats satisfaisants. Il se présente comme une nouvelle perspective thérapeutique chez des patients métastatiques récusés d'autres types de techniques comme la chirurgie ou la destruction percutanée.

I-INTRODUCTION

En Europe en 2012 le cancer colorectal est le 2ème cancer le plus fréquent après le cancer du sein et avant le cancer de la prostate. Son incidence est de 447 000 nouveaux cas soit 13 % de l'ensemble des cancers (excluant les cancers de la peau non mélanodermique). Le cancer colorectal est également le 2ème responsable de décès par cancer après le cancer pulmonaire avec 215000 décès en 2012 soit 12,2 % (1). Dans environ 50 % des cas le cancer colorectal est métastatique dont 22 % de métastases synchrones (2).

La prise en charge du cancer colorectal métastatique a évolué ces dernières années avec le progrès des chimiothérapies, le développement de la radiofréquence ou encore l'arrivée des thérapies ciblées. A cela s'ajoute la possibilité d'une radiothérapie hypersélective, dite stéréotaxique. Il s'agit d'un traitement d'action locale relativement récent dont la place dans la prise en charge du cancer colorectal a été à ce jour encore peu évaluée.

Le principe de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT, stereotactic body radiation therapy) est l'irradiation ultra précise d'un volume cible à l'aide d'un grand nombre de faisceaux multidirectionnels d'une précision millimétrique ce qui permet une irradiation hautement conformationnelle de ce volume et une minimisation de l'irradiation des tissus sains adjacents.

Le CHU de Tours dispose d'un système de radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® (Accuray Inc. Sunnyvale, États-Unis) notamment utilisé pour le traitement de certaines métastases de cancers colorectaux.

Nous avons étudié de manière rétrospective l'efficacité de ce traitement sur une population de patients présentant des métastases de cancers colorectaux non accessibles à un traitement chirurgical ou à un autre traitement local.

II-MATERIELS ET METHODES

1-POPULATION ETUDIEE

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique portant sur tous les malades présentant une récurrence de cancer colorectal local ou à distance, sous forme de métastases, traitée par radiothérapie stéréotaxique (CyberKnife®) dans le service de radiothérapie du CHU de Tours entre juin 2010 et décembre 2012.

Les métastases étaient hépatiques, pulmonaires, ganglionnaires, osseuses ou cérébrales. Le diagnostic était fondé sur un faisceau d'arguments comprenant la symptomatologie clinique, l'imagerie et les marqueurs tumoraux. Les patients atteints de métastases hépatiques et pulmonaires étaient inéligibles à la chirurgie ou à la radiofréquence pour des raisons médicales : patient non opérable ; ou locale : lésion non résécable ou non accessible à la radiofréquence.

2-PLANIFICATION DOSIMETRIQUE ET TRAITEMENT

Les patients étaient traités avec le système CyberKnife® (Accuray Inc. Sunnyvale, États-Unis) en utilisant le logiciel de planification Multiplan® (Accuray Inc, Sunnyvale, Californie, États-Unis) et le système Synchrony® de tracking respiratoire (Accuray Inc, Sunnyvale, Californie, États-Unis). Selon la localisation de la lésion une implantation de grains d'or, les fiduciels (Ab Medica, Milan, Italy), autour ou dans la lésion tumorale était réalisée. Le scanner de planification était réalisé dans la position du traitement. Lors de l'irradiation le patient était immobilisé en décubitus dorsal ou ventral parfois à l'aide d'un matelas coquille à dépression.

Le système CyberKnife® comprend un accélérateur linéaire fixé à un bras robotisé commandé par un ordinateur qui permet d'orienter les faisceaux avec 6 degrés de liberté et une précision de positionnement inférieure ou égale à 1 mm. Le système de tracking intégré au CyberKnife® permet de suivre en temps réel les mouvements de la tumeur en utilisant des repères osseux obtenus à partir du scanner de planification et/ou des fiduciels.

Le volume tumoral macroscopique (GTV) était défini sur le scanner de planification. Le volume cible anatomoclinique (CTV) correspondait au GTV avec des marges de 3 à 5 mm dans le cadre de métastases hépatiques, de 2 à 4 mm pour les métastases pulmonaires, de 2 à 3 mm pour les métastases osseuses et de 2 à 3 mm pour les métastases cérébrales. Le volume cible prévisionnel (PTV) correspondait au CTV comprenant des marges d'expansion géométrique.

3-SUIVI DES PATIENTS

A 3 mois du traitement les patients étaient revus en consultation avec réalisation d'un scanner de réévaluation ainsi qu'un examen clinique et biologique avec dosage des marqueurs tumoraux sériques. Ils étaient ensuite revus régulièrement en moyenne tous les 3 mois, avec réalisation d'une imagerie de contrôle. Toutes les imageries bénéficiaient d'une double lecture par un radiologue et le radiothérapeute référent. L'évaluation tumorale basée sur les critères RECIST v 1.1, prenait donc en compte la taille de la lésion ; mais aussi la modification de la vascularisation et l'apparition de fibrose ou de nécrose. Cela a permis de calculer le taux de contrôle local à 6 et 12 mois. La réponse locale était définie par une diminution supérieure ou égale à 30 % du diamètre de la lésion ou disparition complète de la lésion cible avec apparition d'une nécrose centrale ou d'une cicatrice de fibrose. L'échec était défini par la progression de la lésion tumorale par augmentation de plus de 20 % de la taille

de la tumeur dans le plus grand diamètre de la lésion cible. La stabilité correspondait à l'absence de critère pour une réponse ou un échec. Le contrôle local correspondait à la réponse ou la stabilité. La toxicité était classée en toxicité aiguë si elle survenait dans les 6 semaines après l'irradiation ou tardive si elle survenait 6 semaines après l'irradiation. Elle était classée en grade, de 1 à 5, selon la classification du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.0).

4-ANALYSE STATISTIQUE

Le logiciel stata 9. a été utilisé pour l'analyse statistique. Les variables quantitatives continues étaient exprimées en médiane (min-max) et les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage. Pour l'analyse de survie, les différents temps de survie étaient calculés à partir de la date de début d'irradiation par CyberKnife®. L'évènement était le décès pour la survie globale (SG), la progression pour la survie sans progression (SSP) et la progression de la lésion traitée pour la survie sans progression de la lésion traitée (SSPLT). Les données des patients étaient censurées à la date de leur dernière nouvelle. Les fonctions de survie étaient estimées par la méthode de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance à 95% [IC 95%]. L'analyse univariée a été réalisée avec le test du log rank pour la comparaison des courbes de survie. Les variables étaient incluses dans l'analyse multivariée avec le modèle de Cox si leur p (risque alpha) était inférieur à 0,20 (test du log-rank). En analyse multivariée les variables étaient statistiquement significatives si leur p était inférieur à 0,05. Les variables qui ont été analysées étaient : le sexe, l'âge (≤ 75 vs. >75 ans), le statut OMS (0 vs. 1), le nombre de lignes de chimiothérapie avant le traitement par Cyberknife® (≤ 2 vs. >2), un antécédent de traitement par anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et/ou anti-EGFR (Endothelial Growth Factor Receptor) avant le traitement par Cyberknife®, la localisation du cancer primitif (cancer du côlon droit et transverse vs. côlon sigmoïde, gauche

et rectum), la localisation des métastases (hépatiques vs. autres), le statut synchrone ou métachrone de la lésion traitée par Cyberknife® et le délai entre le diagnostic de la récurrence de la lésion traitée et l'irradiation stéréotaxique (≤ 6 vs. > 6 mois).

III-RESULTATS

Entre juin 2010 et décembre 2012, 57 patients, 24 femmes (42 %) et 33 hommes (58 %), ont été traités par Cyberknife® avec un total de 67 lésions tumorales irradiées. Il s'agissait de 20 métastases hépatiques (30 %), 26 pulmonaires (39 %), 13 ganglionnaires (19 %), 3 cérébrales (4,5 %), 3 osseuses (4.5 %) et 2 récurrences locales (3 %). L'âge médian au moment du traitement par Cyberknife® était de 69 (37-85) ans.

Les cancers primitifs se répartissaient en 21 adénocarcinomes rectaux (30 %), 35 côlons gauche/sigmoïde (50 %), 4 côlons transverses (6 %) et 10 côlons droits (14 %). Trois patients (5,3 %) présentaient une double localisation adénocarcinomateuse : un patient avait un cancer du côlon sigmoïde et du côlon transverse, un patient avec un cancer du côlon gauche et du côlon sigmoïde et un dernier patient avec un cancer du rectum et du côlon droit (Tableau 1).

La dose médiane d'irradiation était de 45 Grays pour les métastases hépatiques réparties en 3 fractions avec un nombre médian de faisceaux par traitement de 219,5 (110-466) . Pour les métastases pulmonaires la dose médiane d'irradiation était de 60 Grays (36-60 Grays) répartie en 3 à 5 fractions avec un nombre médian de faisceaux par traitement de 171 (99-361). Pour les métastases ganglionnaires la dose médiane d'irradiation était de 36 Grays (27-45 Grays) répartie en 3 à 6 fractions avec un nombre médian de faisceaux par traitement de 176 (90-398). Les métastases cérébrales étaient irradiées avec une dose médiane de 24

Grays (20-30 Grays) en 1 à 3 fractions avec un nombre médian de faisceaux par traitement de 187 (139-296). Pour les métastases osseuses la dose médiane d'irradiation était de 30 Grays (24-36 Grays) répartie en 3 à 6 fractions et un nombre médian de faisceaux par traitement de 168 (117-200). Enfin pour les récurrences locales la dose médiane d'irradiation était de 32,5 Grays (30 et 35 Grays) répartie en 5 et 6 fractions avec un nombre médian de 172 faisceaux (105-239) (Tableau 2).

Le délai médian entre le diagnostic de la récurrence et l'irradiation stéréotaxique était de 6 mois (1-85 mois). La durée médiane de suivi était de 12 mois (3-33,6 mois). Au cours du suivi 6 patients sont décédés, 18 patients ont montré une progression de la lésion traitée et 42 ont présenté une progression de la maladie.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

Patients characteristics (médian)	N (%)
Gender	
Female	24 (42%)
Male	33 (58%)
Age (years)	69 (37-85)
WHO performance status	
0	30 (53%)
1	27 (47%)
Primary tumour site	
Rectum	21 (30%)
Sigmoid/descending colon	35 (50%)
Transverse colon	4 (5.7%)
Ascending colon	10 (14.2%)
UICC classification	
I-II	18 (31.6%)
III-IV	39 (68.4%)
Metastases/local recurrence	
Lung	26 (38.8%)
Liver	20 (29.8%)
Lymph node	13 (19.4%)
Bone	3 (4.4%)
Brain	3 (4.4%)
Local recurrence	2 (2.9%)
Prior therapy	
Primary site surgery	64 (95.5%)
Metastases surgery	45 (67.2%)
Conventional radiotherapy	19 (28.4%)
Radiofrequency ablation	14 (21%)
Stereotactic body radiotherapy	6 (9%)
Chemotherapy	63 (94%)

Tableau 2. Dosimétrie

Treatment parameters: median (range)	Lung (n= 26)	Liver (n= 20)	Lymphe nodes (n= 13)	Bones (n= 3)	Brain (n=3)	Local recurrence (n= 2)
Total delivered dose (Gy)	60 (36-60)	45 (45-45)	36 (27-45)	30 (24-36)	24 (20-30)	32.5 (30-35)
Number of fractions	3 (3-5)	3 (3-3)	5 (3-6)	5 (3-6)	3 (1-3)	5.5 (5-6)
Isodose line	82 (72-94)	80 (75-86)	80 (78-88)	77 (75-86)	86 (81-89)	87 (83-91)
Number of nodes	68 (32-92)	72.5 (31-90)	75 (54-90)	86 (55-88)	74 (73-100)	68.5 (53-84)
Number of beams	171 (99-361)	219.5 (110-466)	176 (90-398)	168 (117-200)	187 (139-296)	172 (105-239)
Conformity index	1.25 (1.04-2.6)	1.22 (1.05-2.61)	1.22 (1.1-4.66)	1.6 (1.1-1.85)	1.09 (1.07-1.13)	1.24 (1.14-1.34)

Le taux de contrôle local des métastases hépatiques était de 65 % [IC95% : 0,44-0,86] à 6 mois, de 54 % [IC95% : 0,28-0,74] à 12 mois et 45 % [IC 95% : 0,19-0,67] à 24 mois. Le taux de contrôle local des métastases pulmonaires à 6 et 12 mois était respectivement de 86 %, [IC95% :0,72-1] et de 77 %, [IC95%: 0,54-0,9]. Le taux de contrôle local des métastases ganglionnaires était de 92 % [IC95% : 0,77-1,07] à 6 mois et de 89 % [IC95% : 0,69-1,09] à 12 mois. Pour toutes les métastases extra-hépatiques le taux de contrôle local à 24 mois était de 61,2 % [IC 95% : 0,28-0,83].

Le taux de survie globale à 1 an était de 94,9 %, [IC95% : 0,81-0,98] et de 75,5 % à 2 ans, [IC95% :0,51-0,88] (Fig.1).

Le taux de survie sans progression à 1 an était de 20,1 %, [IC95% : 0,09-0,33] et de 10,1 % à 2 ans [IC95% : 0,02-0,25] (Fig. 2).

A un an le taux de survie sans progression de la lésion traitée était de 68,9 % [IC95% : 0,54-0,79] et à 2 ans de 54 % [IC95% :0,29-0,73] (Fig. 3).

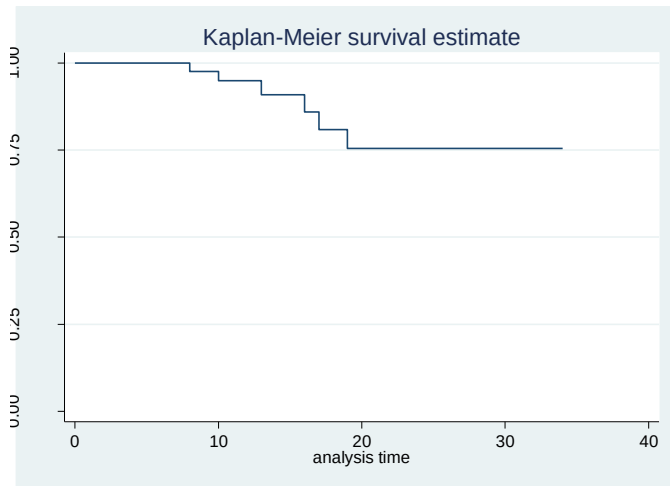


Figure 1. Survie globale de la population .

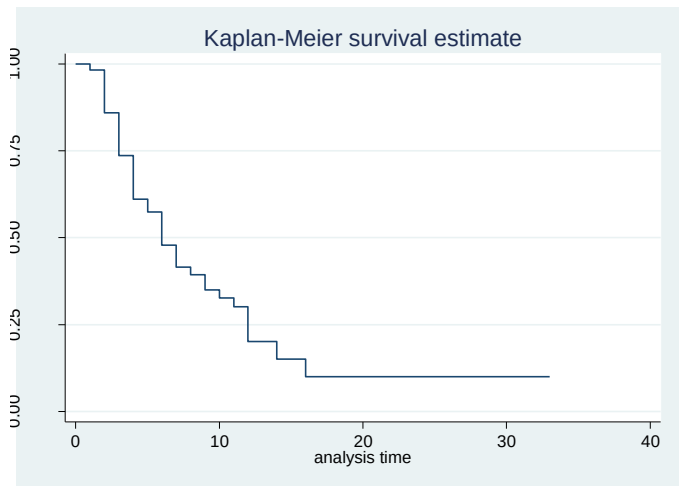


Figure 2. Survie sans progression de la maladie

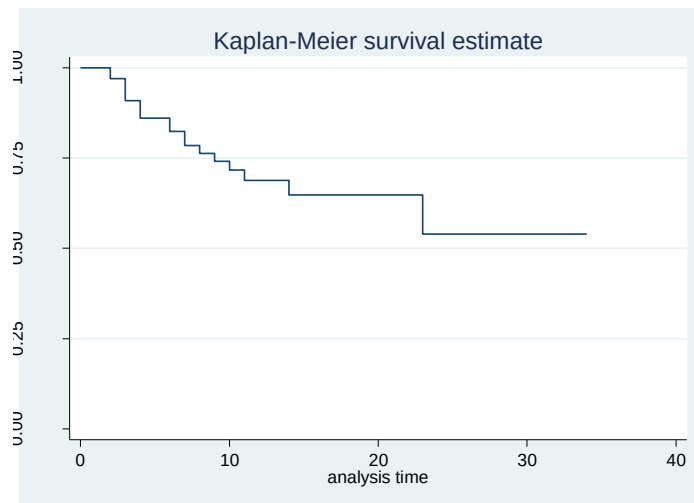


Figure 3. Survie sans progression de la lésion traitée

En analyse univariée, le caractère hépatique de la lésion traitée était un facteur de risque de SSP et SSPLT ($p=0,11$ et $p=0,09$ respectivement). Cependant aucune variable n'était significative en analyse multivariée pour la SSP et la SSPLT. Il n'a par contre pas été mis en évidence de facteur pronostic de SG en analyse univariée (Fig. 4).

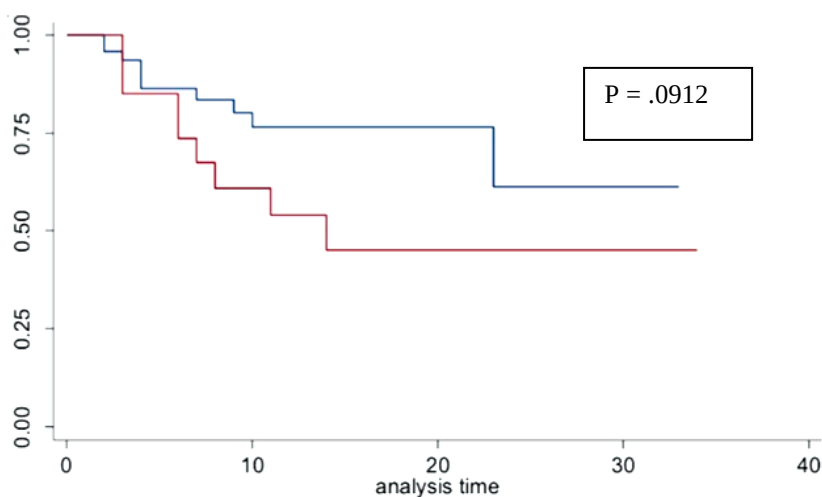


Figure 4. Survie sans progression de de la lésion traitée. Courbe rouge : métastases hépatiques, courbe bleue : métastases extra hépatiques.

Le taux de toxicité aiguë correspondant aux 67 lésions traitées était de 18%. Il s'agissait de toxicité grade 1-2 avec 6 % de nausées, 7,5 % de douleurs et 3 % d'asthénie.

Le taux de toxicité tardive correspondant aux 67 lésions traitées était de 9 %. Il s'agissait de 3 % d'ulcère gastroduodénale de grade 2 et 3 et de 6 % de pneumopathie d'irradiation de grade 2.

IV-DISCUSSION

Après l'étude de phase II menée par l'équipe d'Hoyer (3), il s'agit d'une des premières études s'intéressant au traitement par radiothérapie stéréotaxique de l'ensemble des métastases possibles du cancer colorectal comprenant aussi bien les récidives hépatiques que pulmonaires ou encore ganglionnaires, dans une population de patients ayant, pour la plupart, déjà été traités par plusieurs lignes de chimiothérapie y compris par des thérapies ciblées.

Notre étude met en évidence des taux de survie satisfaisants (94,9 % à un an et 75,5 % à 2 ans) avec une bonne tolérance clinique. Le taux de survie sans progression de la maladie était de 20 % à un an et de 10 % à deux ans. Les taux de contrôle local à 6 et 12 mois étaient

respectivement de 65 % et 54 % pour les métastases hépatiques, de 86 % et 77 % pour les métastases pulmonaires et de 92 % et 89 % pour les métastases ganglionnaires.

Ces taux sont comparables à ceux de l'étude de Fumagalli ayant évalué la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement de métastases hépatiques et pulmonaires de cancers colorectaux en majorité (63 %). Le taux de survie globale à 2 ans était de 70 % et le taux de survie sans progression de la maladie était de 27 % à un an et 10 % à deux ans (4).

Plus spécifiquement, notre étude a mis en évidence une tendance en faveur d'un meilleur taux de survie sans progression de la maladie et sans progression de la lésion traitée lorsqu'il s'agissait de métastases extra-hépatiques, comparées aux métastases hépatiques ($p = 0,09$ en analyse univariée). Là aussi ce résultat est similaire à celui de Fumagalli, où en ce qui concernait la survie sans progression de la maladie, les patients avec des métastases pulmonaires avaient moins de risque de progression que ceux avec métastases hépatiques, $HR = 0,47$ [IC 95% : 0,23-0,95], $p = 0,02$ (4).

1- METASTASES HEPATIQUES

Dans la littérature les taux de contrôle local à un an après irradiation stéréotaxique de métastases hépatiques varient de 71 % à 100 % (5,6) avec un taux de survie globale de 72 à 85 % à un an et de 32 à 62 % à 2 ans (7, 8). Dans l'étude de Scorsetti et al. s'intéressant aux métastases hépatiques de cancers colorectaux en majorité (45,9 %) les taux de contrôle local à 12 et 22 mois étaient respectivement de 94 % et 91 % avec un taux de survie globale à 12 et 18 mois de respectivement 83,5 % et 65 % (9).

Dans notre étude le taux de contrôle local à 1 an était de 54 % et de 45 % à 2 ans, bien moins élevés que les taux de contrôle local des groupes métastases pulmonaires (86 % à 6 mois et 77 % à 12 mois) ou ganglionnaires (92 % à 6 mois et 89 % à 12 mois). Ces taux sont moins élevés que ceux rapportés dans la littérature et en contradiction avec l'étude de

Fumagalli où les taux de contrôle local étaient identiques dans le groupe métastases hépatiques et pulmonaires, de 84,5 % à un an et de 66,1 % à deux ans. De plus il n'avait pas été mis en évidence de différence de contrôle local en fonction du site primitif tumoral en analyse univariée (4).

Nos moins bons résultats de contrôle local pourraient s'expliquer par des volumes tumoraux plus importants que ceux rapportés habituellement dans les études. Wada et al. ont mis en évidence, par une analyse univariée, que lorsque le diamètre tumoral était supérieur à 3 cm le taux de contrôle local était nettement inférieur (58,3% à 2 ans) que celui obtenu pour des plus petites lésions (95 % à 2 ans) après irradiation stéréotaxique de tumeurs pulmonaires et hépatiques primitives ou secondaires (10).

La dose d'irradiation pourrait être un facteur d'efficacité du traitement puisqu'on remarque des taux de contrôle local supérieurs dans les études aux plus fortes doses d'irradiation. Par exemple le taux de contrôle local à 12 et 22 mois dans l'étude de Scorsetti était de 94 % et 91% respectivement pour des lésions de moins de 6 cm irradiées par 75 Gy en 3 fractions (11). Wulf et al. ont mis en évidence par une analyse multivariée que la dose d'irradiation était un facteur pronostique de réponse au traitement ($p=0,0089$) (12). Cette hypothèse ne peut expliquer entièrement la différence de résultats entre notre étude et celles de la littérature puisque, par exemple, dans l'étude de Wulf précédemment citée où l'irradiation était de 30 à 37,5 Gy en 3 fractions les taux de contrôle local étaient meilleurs que les nôtres irradiées avec 45 Gy (92 % à 1 an et 66 % à 2 ans) (12).

2- METASTASES PULMONAIRES

Dans la littérature, les études sur l'irradiation stéréotaxique des métastases pulmonaires concernent la plupart du temps un ensemble de cancers primitifs comprenant les cancers colorectaux. Les taux de contrôle local peuvent atteindre jusqu'à 100 % à un an, 96

% à 2 ans et 83, 5 % à 3 ans avec des taux de survie globale de 65 % à un an et de 39 % à 2 ans (13, 14). En 2011, Takeda a comparé la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement d'oligométastases provenant de cancers colorectaux (n=21) et de cancers d'autres origines (n=23). Les taux de contrôle local étaient meilleurs pour les cancers d'autres origines (94 % à 1 et 2 ans) comparativement aux cancers colorectaux (80 % à 1 an et 72 % à 2 ans) (15).

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans notre étude où les taux de contrôle local à 6 et 12 mois étaient respectivement de 86 % et de 77 %.

Dans les séries chirurgicales le taux de contrôle local à 5 ans varie de 19 à 35 % avec un taux de survie globale de 64 à 88 % à 2 ans et de 29 à 71 % à 5 ans (16,17).

La radiofréquence percutanée permet de bons résultats également avec des taux de survie de 64 à 73 % à deux ans et de 34,9 à 45 % à 5 ans (18). Dans l'étude de Petre le taux de survie globale à 1 an après traitement par radiofréquence était de 95 %, le taux de contrôle local était à 1 et 2 ans de 92 % [IC95% : 0,82-0,97] et de 77% [IC95% :0,58-0,88] respectivement (19).

La radiothérapie stéréotaxique présente donc dans notre étude ainsi que dans la littérature de bons taux de contrôle local similaires à ceux obtenus avec la radiofréquence. Par contre, il est difficile de parler de résultats en termes de taux de survie par rapport à la chirurgie qui s'adresse à des patients en meilleur état général, ayant été moins lourdement prétraités et ayant moins de comorbidités en général.

3-TOXICITE

La radiothérapie stéréotaxique permet d'irradier un volume cible à l'aide d'un grand nombre de faisceaux multidirectionnels d'une précision millimétrique ce qui permet une irradiation hautement conformationnelle du volume cible et une minimisation de l'irradiation

des tissus sains adjacents encore appelés organes à risque. Cette avancée technique a permis l'irradiation d'organe jusqu'alors jugé à risque comme par exemple le foie. Avant la radiothérapie stéréotaxique, la place de la radiothérapie hépatique était limitée en raison du risque d'hépatite radique encore appelée RILD (Radiation Induced Liver Disease), cholestase anictérique avec ascite non néoplasique et hépatomégalie survenant entre la 2ème et 28ème semaine après le traitement (20).

Dans notre étude aucune RILD n'a été rapportée. Par ailleurs en ce qui concerne la toxicité globale on ne rapporte qu'un seul cas de toxicité grade 3 (1,5 %), il s'agissait d'un ulcère duodénale hémorragique traité endoscopiquement. Il n'y a eu aucune toxicité grade 4. Ces chiffres aussi sont comparables à ceux obtenus dans la littérature où il n'y a généralement que peu d'effets secondaires de grade supérieur ou égale à 3. Dans l'étude de Lee, 10 % de la population irradiée présentait une toxicité aiguë de grade 3 ou 4 (ulcération duodénale), aucune toxicité tardive du même grade et aucune RILD. Les facteurs de risque de toxicité étaient la dose d'irradiation intestinale et hépatique (21). Dans l'étude d'Hoyer sur 64 patients traités 1 patient est décédé d'insuffisance hépatique, 1 patient a été opéré d'une perforation colique et 2 patients ont été traités pour des ulcères duodénaux. A noter que le suivi médian était de 4,3 ans(3).

Dans notre étude il n'y a pas eu de toxicité aussi importante que celles-ci mais il aurait fallu un temps de suivi plus important pour détecter d'autres éventuelles toxicités tardives.

4-LIMITES DE L'ETUDE

Les principales limites de notre étude sont le faible effectif de patients ainsi que son caractère rétrospectif et monocentrique. On note une hétérogénéité dans la population notamment dans la répartition des métastases ainsi que le nombre de lignes de chimiothérapie reçues avant traitement par Cyberknife®. Le faible effectif de décès renseigné ainsi que le

faible effectif général de la population n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs pronostiques de survie. Ce sont des critères à prendre en compte lors de la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus dans la littérature.

V- CONCLUSION

La radiothérapie stéréotaxique est une technique relativement bien tolérée avec de bons résultats de contrôle local notamment lorsqu'il s'agit de métastases pulmonaires et ganglionnaires. Il s'agit d'une thérapie non invasive en dehors de la mise en place des fiduciels mais dont le taux de morbidité reste très faible. En cela elle se place comme une très bonne alternative à la chirurgie d'exérèse ou à la radiofréquence quand celles-ci sont récusées.

Effectivement le traitement chirurgical lorsqu'il est possible semble apporter de meilleurs résultats que ceux obtenus avec la radiothérapie stéréotaxique notamment en terme de survie globale mais il faudrait, pour confirmer cette hypothèse, réaliser une étude comparative entre ces deux techniques voire même entre radiofréquence, chirurgie et radiothérapie stéréotaxique. Pour ce qui est des lésions jusqu'alors non accessibles à un traitement aussi bien chirurgical que par radiofréquence la radiothérapie stéréotaxique se positionne donc comme un nouvel outil thérapeutique repoussant les limites des traitements.

REFERENCES

1. Gerard JP, Thariat J, Giraud P, Cosset JM. [Past, present and near future of techniques in radiation oncology]. *Bulletin du cancer* 2010;97:743-51.
2. Thariat J, Li G, Angellier G, et al. [Current indications and ongoing clinical trials with CyberKnife stereotactic radiotherapy in France in 2009]. *Bulletin du cancer* 2009;96:853-64.
3. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *American journal of surgery* 2009;197:728-36.
4. Eisele RM, Zhukowa J, Chopra S, et al. Results of liver resection in combination with radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2010;36:269-74.
5. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2007;33:67-71.
6. Joosten J, Ruers T. Local radiofrequency ablation techniques for liver metastases of colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 2007;62:153-63.
7. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, et al. [Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients]. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie* 1999;124:258-63.
8. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73 e1.
9. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'epidemiologie et de sante publique* 2008;56:159-75.
10. Trinchet JC. [Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2009;33:830-9.
11. Santi V, Buccione D, Di Micoli A, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. *Journal of hepatology* 2012;56:397-405.
12. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-9.
13. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
14. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
15. Yamamoto J, Kosuge T, Saiura A, et al. Effectiveness of hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: subgroup analysis according to Milan criteria. *Japanese journal of clinical oncology* 2007;37:287-95.

16. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery* 2006;243:321-8.
17. Parisi A, Desiderio J, Trastulli S, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation in the treatment of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 2013;12:270-7.
18. Camma C, Di Marco V, Orlando A, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study. *Journal of hepatology* 2005;42:535-40.
19. Lai EC, Tang CN. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria--a comparative study. *International journal of surgery* 2013;11:77-80.
20. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *Journal of hepatology* 2012;56 Suppl 1:S75-87.
21. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507 e2.
22. Ma S, Jiao B, Liu X, et al. Approach to radiation therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer treatment reviews* 2010;36:157-63.
23. Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG* 2004;10:2184-9.
24. Guo WJ, Yu EX. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and irradiation for large hepatocellular carcinoma. *The British journal of radiology* 2000;73:1091-7.
25. Li B, Yu J, Wang L, et al. Study of local three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for patients with stage III hepatocellular carcinoma. *American journal of clinical oncology* 2003;26:e92-9.
26. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003;57:113-9.
27. Seo YS, Kim JN, Keum B, et al. Radiotherapy for 65 patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG* 2008;14:2394-400.
28. Liang SX, Zhu XD, Lu HJ, et al. Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Cancer* 2005;103:2181-8.
29. Liu MT, Li SH, Chu TC, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Japanese journal of clinical oncology* 2004;34:532-9.
30. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 2008;359:378-90.
31. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-55.

32. Ambrosino G, Costantin G, Polistine F, et al. Stereotactic body radiotherapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Preliminary results and comparison with other palliative treatments. *Journal of Hepatology*, 2011;54:209-361
33. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81:e447-53.
34. Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012;84:355-61.
35. Dewas S, M1]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2012;16:58-69.
36. Son SH, Choi BO, Ryu MR, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;78:1073-80.
37. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:657-64.
38. Choi BO, Jang HS, Kang KM, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology* 2006;36:154-8.
39. Takeda A, Takahashi M, Kunieda E, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2008;38:60-9.
40. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
41. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *European radiology* 2007;17:684-92.
42. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Lin XJ, Liang HH, Shi M. Radiofrequency ablation as first-line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma: long-term results. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2010;36:1054- 60.
43. Boudjema K, Compagnon P, Dupont-Bierre E, et al. [Liver transplantation for hepatocellular carcinoma]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2005;9:458-63.
44. Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2004;28:877-81.
45. Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology* 2009;69:259-70.
46. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2002;17:1049- 55.

47. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Annals of surgery* 1998;228:385-94.
48. Reding R, Buard JL, Lebeau G, Launois B. Surgical management of 552 carcinomas of the extrahepatic bile ducts (gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the French Surgical Association Survey. *Annals of surgery* 1991;213:236-41.
49. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Annals of surgery* 1996;224:628-38.
50. Yeh CN, Jan YY, Yeh TS, Hwang TL, Chen MF. Hepatic resection of the intrahepatic papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2004;11:606-11.
51. Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2005;103:1210-6.
52. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51 Suppl 6:VI1-9.
53. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000;69:1633-7.
54. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *American journal of surgery* 1997;174:605-8; discussion 8-9.
55. Vern-Gross TZ, Shivnani AT, Chen K, et al. Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma: effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81:189-98.
56. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Annals of surgery* 1995;221:788-97; discussion 97-8.
57. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2000;46:581-7.
58. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.
59. Crane CH, Macdonald KO, Vauthey JN, et al. Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002;53:969-74.
60. Ben-David MA, Griffith KA, Bu-Isa E, et al. External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66:772-9.
61. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011;99:120-3.

62. Kopeck N, Holt MI, Hansen AT, Hoyer M. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2010;94:47-52.
63. Momm F, Schubert E, Henne K, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2010;95:99-102.
64. Ibarra RA, Rojas D, Snyder L, et al. Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta oncologica* 2012;51:575-83.
65. Dawson LA, Hawkins M, Eccles CM, et al. Phase I Study Of Stereotactic Radiotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2006;66:S-170
66. Barney BM, Olivier KR, Miller RC, Haddock MG. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiation oncology* 2012;7:67.
67. Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2007;33:202-7.
68. Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81:654-9.
69. Fu Y, Yang W, Wu W, Yan K, Xing BC, Chen MH. Radiofrequency ablation for postoperative recurrences of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* 2011;23:295-300.
70. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009. Rapport technique. Septembre 2009. Données d'incidence issues du travail des Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale.
71. Huguier M, Mason NP. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *American journal of surgery* 1999;177:257-65.
72. Delperio JR, Paye F, Bachellier Ph, et al. Cancer du Pancréas. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Rapport présenté au 112e Congrès français de chirurgie. Paris, 6-8 octobre 2010. Wolters Kluwer France, 2010
73. Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, et al. ESPAC-1: a european, randomized study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU+ folinic Acid) and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. *Lancet* 2001 ;358 :1576- 85.
74. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26:3695-701.
75. Hammel P, Huguier F, van Laethem J-L, et al. Comparison of chemoradiotherapy and chemotherapy in patients with a locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without

erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA4003. Presented June 3, 2013.

76. Rwigema J, Parikh SD, Burton SA, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in the Treatment of Locally-advanced, Recurrent, and Unresectable and Pancreatic Adenocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009;75:S266.
77. Seo Y, Kim MS, Yoo S, et al. Stereotactic body radiation therapy boost in locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009;75:1456-61.
78. Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81:e615-22.
79. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;72:678-86.
80. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005;76:48-53.
81. Goyal K, Einstein D, Ibarra RA, et al. Stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the pancreas. *The Journal of surgical research* 2012;174:319- 25.
82. Lominska CE, Unger K, Nasr NM, Haddad N, Gagnon G. Stereotactic body radiation therapy for reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas. *Radiation oncology* 2012;7:74.
83. Koong AC, Le QT, Ho A, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;58:1017-21.
84. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas. *Proceedings of the 50th Annual ASTRO Meeting*. S249.
85. Russo JK, Rosen L. TomoTherapy stereotactic body radiation therapy (SBRT) for the salvage treatment of locally recurrent esophageal adenocarcinoma following trimodality therapy: a case report. *Tumori* 2011;97:406-10.
86. Kim MS, Yoo SY, Cho CK, et al. Stereotactic body radiotherapy for isolated para-aortic lymph node recurrence after curative resection in gastric cancer. *Journal of Korean medical science* 2009;24:488-92.
87. Khrizman P, Small W, Jr., Dawson L, Benson AB, 3rd. The use of stereotactic body radiation therapy in gastrointestinal malignancies in locally advanced and metastatic settings. *Clinical colorectal cancer* 2010;9:136-43.
88. Rahbari NN, Ulrich AB, Bruckner T, et al. Surgery for locally recurrent rectal cancer in the era of total mesorectal excision: is there still a chance for cure? *Annals of surgery* 2011;253:522-33.
89. Defoe SG, Bernard ME, Rwigema JC, et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of presacral recurrences from rectal cancers. *J Cancer Res Ther.* 2011 Oct-Dec;7(4):408-11. doi: 10.4103/0973-1482.92000. PubMed PMID: 22269400.
90. Kim MS, Choi C, Yoo S, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology* 2008;38:695-700.

91. Hatime M, Elmorabit B, Elkhotti Y, Touch S, Tanguy R, Mornex F. [Oligometastatic disease, a new concept: stereotactic irradiation for lung metastases. Literature review]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2012;16:351-7.
92. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of surgery* 2004;239:818-25; discussion 25-7.
93. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, et al. [Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients]. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie* 1999;124:258-63.
94. Vogl TJ, Zegelman A, Bechstein WO, Zeuzem S, Zangos S. [Treatment of liver metastases of colorectal carcinoma: overview of hyperthermal ablation methods]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2013;138:792-8.
95. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012;82:1047-57.
96. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:493-508.
97. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2007;33:67-71.
97. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;67:793-8.
98. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013;86:336-42.
99. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:1585-91.
100. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;78:486-93.
101. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta oncologica* 2006;45:848-55.
102. van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery* 2010;97:377-82.
103. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta oncologica* 2006;45:831-7.
104. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta oncologica* 2006;45:838-47.

105. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta oncologica* 2006;45:823-30.
106. Coscinea Cioaca C, Mitry E, Lepage C, et al. Incidence et prise en charge des métastases pulmonaires des cancers colorectaux. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009 ;33 :164
107. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung cancer* 2012;75:77-81.
108. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:1579-84.
109. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011;101:255-9.
110. Petre EN, Jia X, Thornton RH, et al. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clinical colorectal cancer* 2013;12:37-44
111. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;72:398-403.

REFERENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer* 2013;49:1374-403.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000- 02 period analysis of EUROCare-4 data. *The lancet oncology* 2007;8:784-96
3. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta oncologica* 2006;45:823-30.
4. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S, et al. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiation oncology* 2012;7:164.
5. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:1585-91.
6. van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery* 2010;97:377-82.
7. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta oncologica* 2006;45:831-7.
8. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta oncologica* 2006;45:838-47.
9. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013;86:336-42.
10. Wada H, Takai Y, Nemoto K, Yamada S. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three-dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;58:1114-20.
11. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013;86:336-42.
12. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta oncologica* 2006;45:838-47.
13. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung cancer* 2012;75:77-81.
14. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:1579-84.
15. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison

with primary lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011;101:255-9.

16. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of surgery* 2004;239:818-25; discussion 25-7.
17. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, et al. [Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients]. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie* 1999;124:258-63.
18. Schlijper RC, Grutters JP, Houben R, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: Surgery or radiofrequency ablation? *Cancer treatment reviews* 2013
19. Petre EN, Jia X, Thornton RH, et al. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clinical colorectal cancer* 2013;12:37-44.
20. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1995;31:1237-48
21. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:1585-91.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

RESUME

Objectif : La radiothérapie stéréotaxique permet une irradiation hautement conformationnelle grâce à un système de tracking respiratoire. Notre étude rapporte notre expérience dans le traitement des récidives de cancers colorectaux non accessibles à un traitement chirurgical.

Matériels et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus, entre juin 2010 et décembre 2012, les patients consécutifs traités par Cyberknife® pour une récidive locale ou métastatique d'un cancer colorectal. L'évaluation tumorale était basée sur les critères RECIST permettant de définir un taux de contrôle local. La survie globale, sans progression et sans progression de la lésion traitée ont été analysées avec la méthode de Kaplan Meier. Une analyse multivariée des données de survie a été planifiée à la recherche de facteurs pronostiques.

Résultats : 57 patients présentant 67 lésions ont été inclus. Il s'agissait de 26 lésions pulmonaires(39%), 20 hépatiques(30%), 13 ganglionnaires(19%) et huit lésions diverses(12%). Les taux de contrôle local à 12 mois étaient de 57 %, 77 % et de 89 % pour les métastases hépatiques, pulmonaires et ganglionnaires respectivement. Les taux de survie globale et sans progression à un an étaient respectivement de 94,9 % et 20,1 % . Le taux de survie sans progression à un an des lésions traitées était de 68,9 %. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs pronostiques indépendants de survie en analyse multivariée mais une tendance à une plus forte progression pour les métastases hépatiques. 12 patients (18%) ont présenté une toxicité aiguë de grade 1-2 et 6 patients (9 %) une toxicité tardive de grade 2-3

Conclusion : le Cyberknife® est un traitement bien toléré et non invasif en dehors de l'implantation des Fiduciels avec des résultats satisfaisants. Il se présente comme une nouvelle perspective thérapeutique chez des patients métastatiques récusés d'autres types de techniques comme la chirurgie ou la destruction percutanée.

Faculté de Médecine de TOURS

LEBRUN Amandine

Thèse n°

78 pages, 7 tableaux, 4 figures.

Résumé :

Objectif : La radiothérapie stéréotaxique permet une irradiation hautement conformationnelle grâce à un système de tracking respiratoire. Notre étude rapporte notre expérience dans le traitement des récidives de cancers colorectaux non accessibles à un traitement chirurgical.

Matériels et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus, entre juin 2010 et décembre 2012, les patients consécutifs traités par Cyberknife® pour une récidive locale ou métastatique d'un cancer colorectal. L'évaluation tumorale était basée sur les critères RECIST permettant de définir un taux de contrôle local. La survie globale, sans progression et sans progression de la lésion traitée ont été analysées avec la méthode de Kaplan Meier. Une analyse multivariée des données de survie a été planifiée à la recherche de facteurs pronostiques.

Résultats : 57 patients présentant 67 lésions ont été inclus. Il s'agissait de 26 lésions pulmonaires(39%), 20 hépatiques(30%), 13 ganglionnaires(19%) et huit lésions diverses(12%). Les taux de contrôle local à 12 mois étaient de 57 %, 77 % et de 89 % pour les métastases hépatiques, pulmonaires et ganglionnaires respectivement. Les taux de survie globale et sans progression à un an étaient respectivement de 94,9 % et 20,1 % . Le taux de survie sans progression à un an des lésions traitées était de 68,9 %. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs pronostiques indépendants de survie en analyse multivariée mais une tendance à une plus forte progression pour les métastases hépatiques. 12 patients (18%) ont présenté une toxicité aiguë de grade 1-2 et 6 patients (9 %) une toxicité tardive de grade 2-3

Conclusion : le Cyberknife® est un traitement bien toléré et non invasif en dehors de l'implantation des Fiducials avec des résultats satisfaisants. Il se présente comme une nouvelle perspective thérapeutique chez des patients métastatiques récusés d'autres types de techniques comme la chirurgie ou la destruction percutanée.

Mots clés :

- Radiothérapie stéréotaxique
- Récidives de cancers colorectaux
- Contrôle local, toxicité

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Etienne DANQUECHIN - DORVAL

Membres : Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE

Monsieur le Professeur Ephrem SALAME

Madame le Docteur Sophie CHAPET

Monsieur le Docteur Yoann POINTREAU

Date de la soutenance : Le 07 Octobre 2013