



**HAL**  
open science

# Irradiation de métastases cérébrales en conditions stéréotaxiques par rayonnement synchrotron : évaluation dosimétrique d'une technique innovante

Alexandre Tessier

## ► To cite this version:

Alexandre Tessier. Irradiation de métastases cérébrales en conditions stéréotaxiques par rayonnement synchrotron : évaluation dosimétrique d'une technique innovante. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00877496

**HAL Id: dumas-00877496**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00877496>**

Submitted on 28 Oct 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

Année 2013

N° :

**IRRADIATION DE MÉTASTASES CÉRÉBRALES EN CONDITIONS  
STÉRÉOTAXIQUES PAR RAYONNEMENT SYNCHROTRON :  
ÉVALUATION DOSIMÉTRIQUE D'UNE TECHNIQUE INNOVANTE**

**THÈSE**

Présentée pour l'obtention du grade de DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Par Monsieur **TESSIER Alexandre**  
Né le 30 mars 1978 à ANNECY (74)

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de Grenoble\* et soutenue publiquement le 21 octobre 2013 à 18 heures devant le jury composé de :

**PRÉSIDENT DU JURY :** Monsieur le Professeur Jacques BALOSSO, directeur de thèse  
**MEMBRES DU JURY :** Monsieur le Professeur François ESTÈVE  
Monsieur le Professeur Emmanuel GAY  
Monsieur le Professeur Jean François LEBAS  
Monsieur le Docteur Jean François ADAM

*\* La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

# RESUMÉ

## RESUMÉ

**CONTEXTE** : Le pronostic des tumeurs malignes cérébrales primitives ou secondaires justifie de développer de nouveaux concepts thérapeutiques. Ces dernières années, des techniques d'irradiation innovantes ont été mises au point avec la radiothérapie conformationnelle en 3D (RC3D), la radiothérapie conformationnelle en conditions stéréotaxiques (STEREO), la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques robotisée. Le Centre Européen de Rayonnement Synchrotron (ESRF) dispose d'une source de rayonnement X de basse énergie pouvant interagir avec une cible tumorale par effet photoélectrique en présence d'éléments lourds et permettant de délivrer des irradiations d'intérêt médical nommées tomothérapie en conditions stéréotaxiques par rayonnement synchrotron (SSRT).

**OBJECTIFS** : Effectuer une comparaison dosimétrique entre la RC3D, la RCMI, la STEREO et la SSRT en absence puis en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI), pour l'irradiation stéréotaxique d'une métastase cérébrale unique. Effectuer une comparaison dosimétrique entre la STEREO et la SSRT/PdCI pour 5 patientes, atteintes de métastases cérébrales et évaluer l'impact des variations liées aux caractéristiques de ces lésions tumorales (localisation intracérébrale, histologie, taille et prise de contraste).

**PATIENTS ET MÉTHODE** : Cette étude repose sur les données anatomiques et clinico-biologiques de 5 patientes âgées de 34 à 70 ans présentant des localisations métastatiques cérébrales. La prescription de la dose d'irradiation « en intention de traiter » a été effectuée à l'isocentre de la tumeur pour 33 Gy (3 fr. de 11 Gy) avec l'isodose 70% située aux limites de recouvrement du volume cible prévisionnel (PTV) recevant ainsi au moins 23,1 Gy (3 fr. de 7,7 Gy). La comparaison a porté sur la conformation de la dose au PTV et sur l'évaluation des doses reçues par les différents organes à risque (OAR), en utilisant des paramètres dosimétriques physiques, des paramètres radiobiologiques tenant compte des différents types de rayonnements utilisés et des phénomènes d'interaction photons-matière induit par l'utilisation de produit de contraste iodé ou encore des caractéristiques morphologiques et anatomiques des métastases.

**RÉSULTATS** : L'analyse de ces paramètres rapporte que le traitement le plus optimal pour l'irradiation stéréotaxique d'une métastase cérébrale unique, profonde et inopérable semble être la STEREO malgré des doses maximales au tronc cérébral et au chiasma optique plus importantes. La RCMI permet une meilleure homogénéité des doses aux volumes cibles mais les seuils critiques de toxicité aux OAR sont dépassés. Les paramètres obtenus par la SSRT/PdCI sont très proches de ceux obtenus par la STEREO avec une couverture des volumes cibles adaptée, une délivrance des doses prescrites optimale et une meilleure préservation des OAR du fait de l'utilisation de multifaisceaux coplanaires. La différence principale de dose absorbée par les volumes cibles (surdosage recherché, allant jusqu'à 300% en SSRT/PdCI), observée entre ces 2 techniques, est corrélée à l'importance de l'hétérogénéité de la prise de contraste tumorale. Un des inconvénients majeurs de la SSRT/PdCI reste la dose délivrée au tissu osseux, du fait de sa densité, provoquant un surdosage au niveau des points d'entrée de chaque faisceau.

**CONCLUSION** : La STEREO doit rester la technique stéréotaxique de référence dans le traitement des métastases cérébrales uniques. La SSRT en présence d'éléments lourds (PdCI) apparaît être une technique prometteuse par ses propriétés physiques, dosimétriques et radiobiologiques. Elle semble adaptée au traitement radiothérapique des métastases cérébrales de petite taille, présentant un rehaussement homogène lors de l'injection de PdCI, une localisation intra-parenchymateuse centrale, à distance des structures osseuses et des gros vaisseaux. L'hétérogénéité des doses en SSRT/PdCI pourrait être bénéfique par la réalisation d'un « boost intrinsèque » ne concernant que les zones tumorales se rehaussant fortement après injection de PdCI et qui sont aussi les zones d'agressivité tumorale où se développe une forte vascularisation / néoangiogénèse.

**MOTS CLEFS** : Métastases cérébrales, irradiation en conditions stéréotaxiques, rayonnement synchrotron, comparaison dosimétrique, produits de contraste iodés.

## **ABSTRACT**

**TITLE:** *Irradiation of brain metastases by stereotactic synchrotron radiation: Dosimetric evaluation of a novel technique.*

**BACKGROUND:** In recent years, innovative radiation techniques have emerged with RC3D, STEREO and IMRT. ESRF has an X-ray source for delivering medical radiation of interest, the SSRT.

**OBJECTIVES:** Perform a dosimetric comparison between these techniques and the SSRT in the absence and in the presence of iodinated contrast agent for stereotactic irradiation of brain metastasis. Perform a dosimetric comparison between STEREO and SSRT/PdCl for 5 patients with brain metastases and evaluate the impact of changes related injuries.

**PATIENTS AND METHODS:** This study is based on five patients aged 34 to 70 years. Prescribing a dose of 23.1 Gy was performed on the 70% isodose with a dose of 33 Gy to the isocenter. The comparison is focused on the shape of the dose and the evaluation of doses to organs at risk.

**RESULTS:** The most optimal treatment for stereotactic irradiation of a single brain metastasis appears to be STEREO. The SSRT/PdCl is very close to the STEREO with coverage of target volumes and preservation of SRO adapted. The observed differences in dose are correlated with the heterogeneity of the tumor contrast enhancement. The disadvantage of the SSRT remains overdose delivered to the bone.

**CONCLUSION:** STEREO must remain the main treatment for single brain metastases. The SSRT in the presence of heavy elements appears to be a promising technique for the treatment of small lesions, with a homogeneous enhancement, intra-parenchymal central location, away from the bone structures and great vessels.

**KEYWORDS:** Brain metastases, stereotactic radiation, synchrotron radiation dosimetric comparison, iodinated contrast agents.

## Faculté de médecine de Grenoble

### Liste des Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers 2012/2013

ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BLIN Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Eric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José	Département de veille sanitaire
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LE BAS Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie



LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian	chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoit	Hématologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD Jacques	Urologie
REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie

ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

## Faculté de médecine de Grenoble

### Liste des Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers 2012/2013

Nom - Prénom	Discipline
APEL Florent	Ophtalmologie
BOISSET Sandrine	Agents infectieux
BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT Jean	Cytologie et histologie
BOUZAT Pierre	Réanimation
BRENIER-PINCHART M.Pierre	Parasitologie et mycologie
ERLOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
SATRE Véronique	Génétique
STASIA Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER Renaud	Physiologie

# REMERCIEMENTS

**Au Professeur Jacques BALOSSO,**

Vous me faites l'honneur d'avoir dirigé et de présider cette thèse, je vous en remercie très sincèrement. Vous m'avez permis d'acquérir, durant mon internat, la rigueur scientifique et de solides connaissances en radiothérapie. Vous m'avez guidé dans mon cursus tout en me laissant suffisamment d'autonomie pour progresser. Que cette thèse soit l'expression de ma plus grande estime à votre égard.

**Au Professeur François ESTÈVE,**

Je te remercie d'avoir accepté d'être un des membres de ce jury de thèse et surtout d'avoir participé de manière toujours amicale à mon intégration au sein de l'équipe ESRF même si parfois les atterrissages sont difficiles...  
Que cette thèse soit le gage de ma grande gratitude.

**Au Professeur Emmanuel GAY,**

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. En 2002, j'ai découvert tes très grandes qualités humaines et professionnelles alors que j'étais ton patient. Aujourd'hui, je suis heureux de te voir participer à ce jury.  
Que cette thèse soit une pierre supplémentaire à l'édifice de la collaboration entre neurochirurgiens et radiothérapeutes.

**Au Professeur Jean François LEBAS,**

Vous avez accepté de juger mon travail et je vous en remercie vivement. En souvenir de mon inoubliable semestre dans le service de neuroradiologie où j'ai pu acquérir de très bonnes connaissances dans ce domaine et plus particulièrement, de nos vacances communes à l'IRM, le vendredi soir jusqu'à 20h30...  
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Au Docteur Jean François ADAM,**

Je te remercie également d'avoir accepté de juger mon travail. Merci de ta disponibilité et de m'avoir guidé, très amicalement, dans la découverte de l'ESRF et du synchrotron. Une grande partie de cette thèse repose sur les dosimétries SSRT que tu as réalisées. J'espère que ce travail participera au développement de la ligne médicale du synchrotron.

*Bis repetita placent*

*A mes deux filles, Eléa et Philoé (dit Gozilla), mes petites princesses ou mes petits monstres, Merci pour votre joie de vivre, vos rires, votre dynamisme et votre trop plein d'énergie... Vous m'avez toujours permis de « relativiser » sur les choses réellement importantes de la vie.*

*A Man's, la femme de ma vie (toujours après 15 ans de vie commune et 8 ans de mariage...). Tu as accepté que je reprenne mes études de médecine et tu m'as soutenu dans cette démarche. Tu as également voulu partager cette expérience en suivant le même chemin. Après de nombreuses épreuves nous commençons à voir le bout du tunnel... Merci de m'avoir toujours soutenu. Avec tout mon amour, pour que nous soyons toujours heureux ensemble.*

*A mes parents Claire et Jean-François, ce travail est l'aboutissement de 9 années d'études en pharmacie et 8 années d'étude en médecine qui se sont ajoutées à toutes les autres. Vous avez été septiques quand je vous ai annoncé que je repartais pour un tour dans les études mais vous m'avez aidé et aimé. C'est en partie grâce à vous et votre éducation que je soutiens aujourd'hui. Merci tout particulier à mon père d'être venu jusqu'aux urgences comme patient pour tester mes compétences médicales .... ;-), aidé par ma mère par son appel au SAMU...*

*A mon frère Edouard (Doud), pour toujours avoir cru en moi... et à Alice pour tous nos moments partagés en famille.*

*A toute ma famille qui a participé à mon épanouissement personnel, et surtout mes grands-parents, Nénette qui m'a toujours soutenu dans mon projet de reprise des études mais aussi Maguy, Georges et Jacky partis avant la fin de ce projet et qui aurait certainement voulu être présent lors de la soutenance. Je vous dédie cette thèse.*

*A mes beaux-parents, Dominique et Jean-Pascal, pour leurs corrections et leur soutien. Eux aussi, sont venus tester mes aptitudes médicales... Merci de votre confiance.*

*A Bertrand pour son aide à la préparation de mon oral à Paris qui m'a permis d'intégrer médecine et pour ses consultations médicales via FACETIME à plus de 10 000 km...*

*A tous mes amis (d'Annecy et de Grenoble, de la fac, du club de natation et de triathlon,...) que je ne citerai pas, là encore, toujours de peur d'en oublier... Pour tous les moments exceptionnels que nous avons passés ensemble.*

*A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail, notamment toute l'équipe d'ID 17 à l'ESRF (Hélène, Pierre, Loyal, Raph., Mathias, Alberto, Thierry, Christian, Michel et les autres...) et l'équipe de radiothérapie du CHU de Grenoble (Jean Louis, René, tous les manips que j'ai côtoyé tout au long de mon internat, les radiophysiciens (Andrée, Jean Yves, Rody, Ghislaine), Nicolas, nos secrétaires (Nadine, Marinette, Nadège, Monique), les infs avec toute l'équipe d'hospitalisation...sans oublier nos dosimétristes au top (Christiane, Isabelle et Sandrine avec un « special thanks » pour elle et son travail sur les dosimétries CHU de cette thèse)*

*A tous mes maîtres et collègues, oncologues, radiologues, radiothérapeutes, médecins spécialistes et généralistes qui ont participé à ma formation médicale, Mr le professeur Michel Bolla pour son accueil dans le service comme externe puis comme interne, pour son écoute, ses conseils et les dédicaces de ses articles du New England..., Florence Vincent pour m'avoir appris à dessiner un thorax en coupe..., Danièle Brochon pour sa sympathie lors de ma découverte de la spécialité comme externe..., Caroline Pastéris pour son apprentissage de la rigueur en radiothérapie (complémentaire de celui du chef) et pour ces heures de « papotage instructif », partagé le vendredi après-midi en dosimétrie..., Philippe Fourneter pour sa compétence et sa disponibilité..., Isabelle Gabelle Flandin pour la transmission de tes compétences en sénologie et ta sympathie..., Julie Villa, chère cousine éloignée, pour ces moments partagés en RCP ORL ou en Corse..., Violaine Beneyton pour m'avoir expliqué les rudiments du contourage et de la radiothérapie..., Camille Verry pour avoir été le déclencheur de mon choix vers cette spécialité, mon co-interne puis mon assistant...*

*Mais aussi, à Grenoble, le professeur Mireille Mousseau, Mathieu, Christine, Christina, Oxana, Julien, Sylvie, Alexandre, Omer, et tous les autres dont la liste est détaillée avant ces remerciements...et à Annecy, Laetitia, Laure, Marie Emilie, Moussa, Iolanda, Elsa, Antoine, Charles, Olivier, Laurent...à l'équipe d'oncologie et de radiothérapie du CHRA. Merci spécial à Georges pour son aide logistique à l'impression de ce manuscrit.*

*A tous mes co-internes rencontrés tout au long de mon cursus que je ne citerai pas de peur d'en oublier. Amitié toute particulière à Delphine et Mehdi, co-internes de choc.*

*A la mémoire de Fanny S., Fabien R., Delphine N., Carl B., Jean Clair B., qui ont particulièrement marqué mon internat, mais aussi tous les autres partis trop vite. Merci de m'avoir fait confiance dans votre épreuve.*

# **TABLE DES MATIÈRES**



<b>RESUMÉ</b>	<b>3</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>15</b>
<b>LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE I</b>	<b>25</b>
<b>1. <u>Introduction</u></b>	<b>26</b>
<b>2. <u>Patient et méthode</u></b>	<b>26</b>
2.1 Caractéristiques de la patiente	26
2.2 Définition des volumes et des contraintes de dose	28
2.3 Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	30
2.4 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	30
2.5 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par arcthérapie	30
2.6 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par RS	31
2.7 Repositionnement de la patiente – Contention stéréotaxique	35
2.8 Choix des indices de comparaison	35
<b>3. <u>Résultats</u></b>	<b>37</b>
3.1 Caractéristiques physiques des volumes cibles	37
3.2 Caractéristiques dosimétriques de l'irradiation des volumes cibles	37
3.3 Caractéristiques dosimétriques des doses reçues par les OAR	38
3.3.1 Le tronc cérébral	38
3.3.2 Le chiasma optique	38
3.3.3 L'hypophyse	39
3.3.4 Les hippocampes	39
3.3.5 Les yeux	39
3.3.6 Les nerfs optiques	39
3.3.7 Les oreilles internes	40
3.3.8 L'encéphale <i>in toto</i>	40
3.3.9 Le crâne	40
3.4 Indices de comparaison dosimétrique	41
3.4.1 Indice de conformité ou de conformation	41
3.4.2 Indice d'homogénéité	41
3.4.3 Indice de couverture	41
3.4.4 Indice de conformité ou de conformation tumorale	41
<b>4. <u>Discussion</u></b>	<b>47</b>
<b>5. <u>Conclusion</u></b>	<b>53</b>

<b>PARTIE II</b>	<b>55</b>
<b>1. <u>Introduction</u></b>	<b>56</b>
<b>2. <u>Patients et méthode</u></b>	<b>56</b>
2.1 Caractéristiques des patientes	56
2.2 Définition des volumes et des contraintes de dose	59
2.3 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par arcthérapie	60
2.4 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par RS	61
2.5 Repositionnement du patient – Contention stéréotaxique	62
2.6 Choix des indices de comparaison	63
2.7 Mesure de la perfusion tumorale intracérébrale en PdCI	64
<b>3. <u>Résultats :</u></b>	
3.1 Caractéristiques physiques des volumes cibles	66
3.2 Caractéristiques de la perfusion tumorale intracérébrale	66
3.3 Caractéristiques dosimétriques de l'irradiation des volumes cibles	67
3.4 Indices de comparaison dosimétrique pour chaque patiente	69
3.4.1 Indice de conformité ou de conformation	69
3.4.2 Indice d'homogénéité	69
3.4.3 Indice de couverture	69
3.4.4 Indice de conformité ou de conformation tumorale	69
3.5 Caractéristiques dosimétriques des doses reçues par les OAR	76
3.5.1 Le tronc cérébral	76
3.5.2 Le chiasma optique	76
3.5.3 Les yeux	76
3.5.4 Les nerfs optiques	77
3.5.5 Les oreilles internes	77
3.5.6 Le crâne	77
<b>4. <u>Discussion</u></b>	<b>79</b>
<b>5. <u>Conclusion</u></b>	<b>89</b>
<b>CONCLUSIONS GÉNÉRALES</b>	<b>92</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>96</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>101</b>

## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1.</i> Radio-anatomie de la lésion tumorale secondaire étudiée	27
<i>Figure 2.</i> Balistique des faisceaux d'irradiation	32
<i>Figure 3.</i> Représentation schématique du protocole d'injection de PdCI	33
<i>Figure 4.</i> Répartition encéphalique du PdCI	33
<i>Figure 5.</i> Irradiation Synchrotron. Partie terminale de la ligne médicale ID17 à l'ESRF	34
<i>Figure 6.</i> Distribution des doses d'irradiation pour les 5 modalités de traitements	46
<i>Figure 7.</i> Rendement de dose en profondeur dans un cerveau avec une tumeur chargée en iode	51
<i>Figure 8.</i> Radio-anatomie, perfusion tumorale, dosimétrie de la métastase cérébrale de la patiente n°1	71
<i>Figure 9.</i> Radio-anatomie, perfusion tumorale, dosimétrie de la métastase cérébrale de la patiente n°2	72
<i>Figure 10.</i> Radio-anatomie, perfusion tumorale, dosimétrie de la métastase cérébrale de la patiente n°3	73
<i>Figure 11.</i> Radio-anatomie, perfusion tumorale, dosimétrie de la métastase cérébrale de la patiente n°4	74
<i>Figure 12.</i> Radio-anatomie, perfusion tumorale, dosimétrie de la métastase cérébrale de la patiente n°5	75

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1.</i> Contraintes de dose aux organes à risque considérés dans l'étude	29
<i>Tableau 2.</i> Caractéristiques physiques des volumes cibles et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux volumes cibles – Partie I	42
<i>Tableau 3.</i> Caractéristiques physiques des organes à risques et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux organes à risque – Partie I	43
<i>Tableau 4.</i> Caractéristiques physiques des volumes cibles et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux volumes cibles – Partie II	70
<i>Tableau 5.</i> Caractéristiques physiques des OAR et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux OAR – Partie II	78

# **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>DRR</b>	Images radiologiques digitales reconstruites
<b>ESRF</b>	Centre Européen de Rayonnement Synchrotron
<b>GTV</b>	Volume tumoral macroscopique
<b>HDV</b>	Histogramme Dose/Volume
<b>IC</b>	Indice de conformité ou de conformation
<b>ICo</b>	Indice de couverture
<b>ICRU</b>	International Commission on Radiation Units
<b>IGRT</b>	Radiothérapie guidée par l'image
<b>IH</b>	Indice d'homogénéité
<b>INSERM</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LINAC</b>	accélérateur linéaire médical
<b>NTCP</b>	Normal tissue complication probability
<b>OAR</b>	Organes à risque
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PdCI</b>	Produit de contraste iodé
<b>PTV</b>	Volume cible planifié
<b>RC3D</b>	Radiothérapie conformationnelle en trois dimensions
<b>RCMI</b>	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
<b>RS</b>	Rayonnement synchrotron
<b>STEREO</b>	Radiothérapie conformationnelle en conditions stéréotaxiques
<b>SSM</b>	Superficial spreading melanoma
<b>SSRT</b>	Tomothérapie en conditions stéréotaxiques par RS
<b>TCo</b>	Indice de conformation tumorale
<b>TCP</b>	Tumor control probability
<b>TTF1</b>	Thyroid transcription factor
<b>TPS</b>	Treatment planning system

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

## INTRODUCTION GENERALE :

Le pronostic des tumeurs malignes cérébrales primitives ou secondaires (métastases cérébrales de tumeurs primitives d'histologies multiples) justifie de poursuivre des recherches actives pour développer de nouveaux concepts thérapeutiques dans différents domaines tel que la radiothérapie, la chimiothérapie ou encore l'utilisation de traitements combinés / concomitants (1).

Les métastases sont les tumeurs malignes cérébrales les plus fréquentes. Leur fréquence dépend fortement de la tumeur primitive et de son type histologique. Elle varie entre 9 à 45% (2) (3) (4). Dans des séries autopsiques leur fréquence chez les patients décédés de cancer pouvait atteindre 18% (4) (5). Les cancers qui disséminent le plus souvent au niveau cérébral sont ceux du poumon et du sein avec respectivement 34 et 30% (6) (7). Le mélanome suit de près ces 2 histologies. La plupart des patients ont 1, 2 ou 3 métastases macroscopiquement décelables dans 49, 21 et 10% des cas (3). Ces métastases cérébrales sont dans 80 % des cas supratentorielles (3) (8) (9). L'incidence de cette évolution néoplasique pourrait augmenter dans un futur proche pour plusieurs raisons : l'augmentation de l'âge moyen de la population entraîne une augmentation du nombre de cancers, l'accroissement du tabagisme est en lien avec l'augmentation des cancers broncho-pulmonaires, notamment chez la femme, l'augmentation de la facilité d'accès aux IRM permet une détection plus précoce. Paradoxalement, l'amélioration de l'efficacité des traitements antinéoplasiques locorégionaux et systémiques allonge de façon significative la survie des patients mais elle permet la croissance de cellules tumorales métastatiques sanctuarisées au niveau cérébral où la diffusion des chimiothérapies et de certaines thérapies ciblées reste limitée du fait de la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Ces dernières années, plusieurs techniques innovantes d'irradiation ont été successivement mises au point. La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (RC3D) a été la première, suivie de la radiothérapie conformationnelle en conditions stéréotaxiques (STEREO), de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et dernièrement de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques robotisée (par CyberKnife®). On pourra également citer des techniques plus anciennes de radiochirurgie telle que l'utilisation de GammaKnife®.

Ces évolutions ont permis d'augmenter la précision et/ou la conformation des doses d'irradiation administrées aux tumeurs tout en préservant au mieux les tissus sains adjacents (10). Dans ce contexte d'élargissement des modes de traitement, il a semblé intéressant de déterminer quelle technique serait la plus adaptée pour l'irradiation de tumeurs cérébrales malignes chez des patients dont l'espérance de vie était limitée, tels que pour des patients atteints de métastases cérébrales puis, dans un second temps, de pouvoir envisager l'applications de ces nouvelles techniques à la prise en charge de tumeurs primitives cérébrales dont le pronostic vital à moyen terme est sombre mais dont l'espérance de vie reste plus importante. Il fallait donc s'intéresser non seulement à une bonne conformation de la dose d'irradiation à la tumeur pour garantir l'efficacité thérapeutique, mais il était également important d'évaluer la préservation des tissus sains et des organes à risques (OAR) environnants, pour préserver la qualité de vie future de ces patients.

Le Centre Européen de Rayonnement Synchrotron (ESRF) établi à Grenoble dispose d'une « ligne de lumière » de rayonnement X de basse énergie à très haute fluence dit synchrotron (RS) dont le spectre s'étend entre 10 et 350 keV pouvant être utilisée à l'état monochromatique (énergie alors disponible de 10 à 120 keV), permettant de délivrer un débit de dose résiduel suffisant pour réaliser des irradiations d'intérêt médical (de l'ordre de 1 Gy/minute). L'utilisation du RS à des fins thérapeutiques a été nommée tomothérapie en conditions stéréotaxiques par RS dont l'acronyme est SSRT (11) (12) (13).

Les possibilités du rayonnement synchrotrons (RS) méritent d'être étudiées dans ce cadre d'applications médicales à visée thérapeutique. Il s'agit d'un rayonnement de même nature que les rayons X délivrés par les accélérateurs linéaires médicaux mais dont les caractéristiques physiques offrent des possibilités nouvelles. Sa gamme d'énergie (30 à 100 keV) lui permet d'interagir avec le tissu cible par diffusion Compton mais également par effet photoélectrique au niveau des tissus irradiés. C'est l'introduction d'éléments lourds tels que le platine, l'iode ou le gadolinium dans le tissu cible qui permet la génération de l'effet photoélectrique (émission de photoélectrons). Par ce phénomène, les photons du RS monochromatisé à l'énergie appropriée interagissent plus spécifiquement avec la cible, participant ainsi à améliorer l'effet différentiel. Dans ces conditions leur énergie peut être totalement absorbée et produire des lésions cellulaires plus importantes entraînant ainsi une augmentation de l'effet cytotoxique par rapport à la radiothérapie conventionnelle dite



« classique » (par LINAC et rayonnement X à spectre continu) tout en préservant les tissus sains avoisinants et les OAR. L'utilisation du RS à des fins thérapeutiques nécessite l'administration concomitante d'un agent capable de se fixer électivement dans les tissus de la lésion cible tumorale afin de permettre l'interaction photoélectrique qui constitue l'originalité de l'approche (11) (12) (13). En effet, la caractéristique principale devant être obtenue pour rendre le rayonnement synchrotron d'intérêt thérapeutique comparable, voir supérieur, au rayonnement de haute énergie des accélérateurs linéaires médicaux (LINAC) se base sur ce renforcement du pouvoir d'arrêt de la cible visant à optimiser la distribution macroscopique de la dose. Il peut être obtenu par l'utilisation de produit de contraste iodé (PdCI) opacifiant la tumeur cible en tirant parti de la néoangiogenèse / vascularisation tumorale et de la capacité des tumeurs cérébrales agressives à léser la barrière hémato-méningée. La présence d'une concentration en PdCI de 2 à 10 mg/mL de tissu permet d'obtenir un pouvoir d'arrêt de la cible capable de produire un gradient de dose tel que la dosimétrie devient aussi favorable en tomothérapie en conditions stéréotaxiques par RS (SSRT/PdCI) qu'en irradiation en conditions stéréotaxiques (STEREO) par LINAC (14) (15). Outre cette optimisation balistique, la présence de l'iode à l'extérieur des cellules permet de renforcer l'irradiation de la première assise cellulaire tumorale au contact des vaisseaux, grâce aux photoélectrons de faible énergie produit par l'interaction RS/Iode. De plus, la radiolyse de l'agent de contraste est susceptible de libérer *in situ* des iodures capables, eux-mêmes, d'interférer avec les capacités de réparation des cellules irradiées augmentant ainsi la cytotoxicité du rayonnement (15) (16). Il est à noter que les effets microscopiques de l'iode, à l'échelle cellulaire, sont certainement hétérogènes au sein du volume tumoral (17) et sont encore mal connus à ce jour (18).

La démarche globale proposée par l'équipe INSERM U836 / Equipe 6 est de développer simultanément à l'ESRF (par l'intermédiaire du RS) et au CHU de Grenoble (par l'intermédiaire de la radiothérapie classique) des approches complémentaires qui permettront à terme une comparaison des schémas optimaux à mettre en place en vue d'une démarche de faisabilité de l'application thérapeutique du RS à des tumeurs intracrâniennes.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre d'une étude clinique préliminaire innovante visant à développer les techniques nécessaires à l'application médicale du RS à des patients ayant par ailleurs une indication de radiothérapie conventionnelle et/ou stéréotaxique pour le traitement de lésions tumorales intracérébrales secondaires.

Dans la première partie de ce travail, nous avons choisi de réaliser une comparaison dosimétrique entre 5 modalités de radiothérapie, la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI dans le cadre de l'irradiation d'une métastase cérébrale unique. Il s'agissait de déterminer quelle technique de radiothérapie « moderne » était la plus adaptée pour ce type d'irradiation et celle qui permettait le mieux d'administrer la dose prescrite efficace tout en préservant au maximum les OAR avoisinants.

Dans la deuxième partie de ce travail, l'objectif était d'analyser 5 plans de traitements d'irradiation stéréotaxique à visée thérapeutique concernant 5 patientes différentes, présentant des localisations secondaires intracérébrales d'une néoplasie de primitifs d'histologie variée et pouvant bénéficier d'une irradiation focalisée. Pour chacune de ces 5 patientes, une comparaison dosimétrique a été effectuée entre la STEREO et SSRT/PdCI suite aux résultats préliminaires obtenus dans la première partie de ce travail. Il s'agissait de confirmer les données de comparaison entre ces 2 techniques pour des patientes différentes mais également d'évaluer l'impact des variations liées aux lésions tumorales sur le plan de leur localisation intracérébrale, de leur histologie, de leur taille et de leur prise de contraste respectives.

# **PARTIE I**

## **1. Introduction :**

Dans la première partie de ce travail, nous avons choisi de réaliser une comparaison dosimétrique entre la RC3D, la RCMI, la STEREO par arcthérapie et la tomothérapie en conditions stéréotaxiques par RS en absence (SSRT) puis en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI) dans le cadre de l'irradiation d'une métastase cérébrale unique. Cette lésion proche d'organes à risques intracrâniens, non résécable sur le plan neurochirurgical, secondaire d'un mélanome malin, pouvait bénéficier d'une irradiation focalisée dans le but d'un contrôle local optimal.

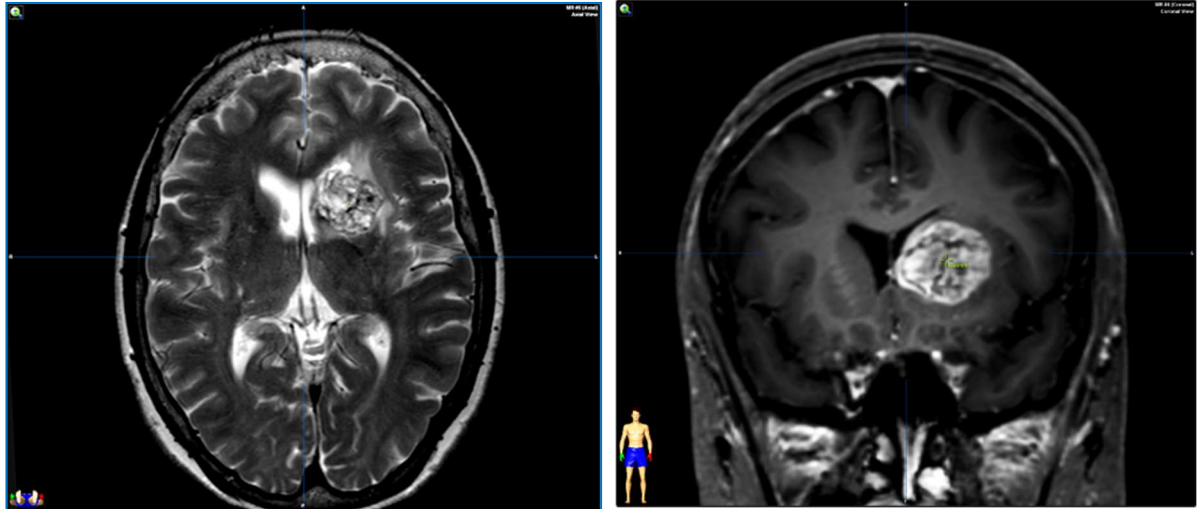
La comparaison s'est portée sur la conformation de la dose au volume cible prévisionnel (PTV\_Tumeur) et sur l'évaluation des doses reçues par les différents organes à risque (OAR), en utilisant essentiellement des paramètres dosimétriques, des paramètres radiobiologiques ou encore les caractéristiques morphologiques et anatomiques de la métastase pour appuyer nos résultats.

## **2. Patient et méthode :**

### **2.1 Caractéristiques de la patiente :**

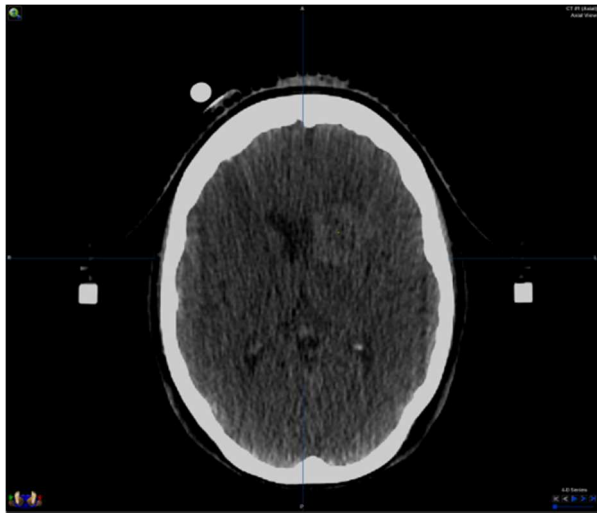
Cette étude repose sur les données anatomiques et clinico-biologiques d'une patiente âgée de 70 ans présentant une localisation métastatique unique, cérébrale, intra-axiale, intra-parenchymateuse, secondaire à un mélanome malin sans localisation primitive retrouvée, évoluant, de façon très lente, sur le plan métastatique au niveau viscérale depuis une dizaine d'année (atteinte pulmonaire, hépatique et ganglionnaire profonde contrôlées). Il s'agissait d'une lésion tumorale, hétérogène au niveau de sa prise de contraste, se localisant au niveau des noyaux gris centraux en regard de la tête du noyau caudé gauche associée à un discret œdème périphérique, effectuant un effet de masse significatif sur la corne frontale du ventricule latérale gauche, qui mesurait environ 35 mm de plus grand axe pour un volume de 22,7 cm<sup>3</sup> (*Figure 1*). Cette lésion n'était pas opérable après avis neurochirurgical du fait de sa localisation profonde au sein des noyaux gris centraux, proche des faisceaux nerveux du bras antérieur de la capsule interne gauche. Cette lésion ne se compliquait d'aucune expression clinique et avait été diagnostiquée de façon fortuite dans cadre

de la surveillance trimestrielle de cette patiente. L'état général de la patiente était conservé avec un indice de performance selon l'OMS à 0 et un indice de Karnofski de 100%.

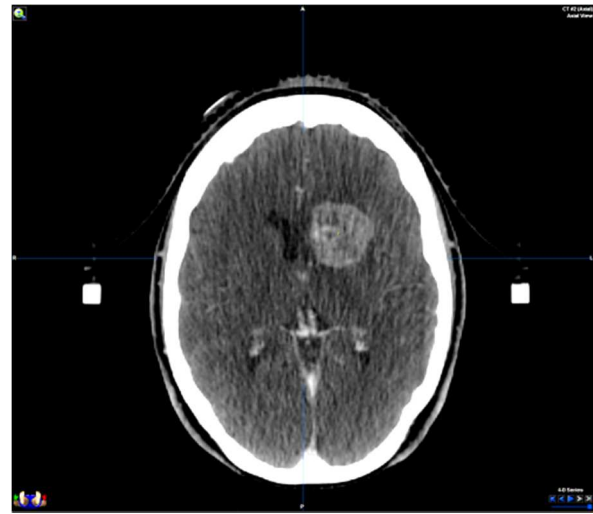


A.

B.



C.



D.

*Figure 1.* Radio-anatomie de la lésion tumorale secondaire étudiée : A. Séquence IRM diagnostic T2 coupe axiale, B. Séquence IRM diagnostic T1 après injection de gadolinium coupe coronale, C. TDM dosimétrique de centrage avec contention stéréotaxique et billes de repositionnement EXACTRAC®, D. TDM dosimétrique de centrage avec contention stéréotaxique après injection de produit de contraste iodé (IOMERON 400®) à la phase de plateau.

## 2.2 Définition des volumes et des contraintes de dose :

Pour cette tumeur, le volume cible prévisionnel d'irradiation (PTV\_Tumeur) a été défini en effectuant une expansion géométrique de 3 mm autour du volume tumoral (GTV\_Tumeur) figuré par les limites de la prise de contraste périphérique en séquence T1 injectée avec du gadolinium en IRM après coregistration du scanner dosimétrique de centrage et d'une IRM diagnostique réalisée en préthérapeutique. Cette marge millimétrique a été utilisée pour chaque technique d'irradiation de cette étude. Elle permettait de s'affranchir des fluctuations de repositionnement de la patiente et a été possible grâce à l'utilisation d'un masque de contention stéréotaxique maintenu par un système de fixation BrainLab® augmentant de façon significative la précision géométrique des différentes techniques d'irradiation utilisées.

Dans chacune des techniques, la prescription de la dose a été réalisée à l'isocentre de la tumeur pour 33 Gy (3 fractions de 11 Gy) avec l'isodose de recouvrement du PTV correspondant à l'isodose 70%, qui devait donc correspondre à 23,1 Gy (3 fractions de 7,7 Gy). Le traitement prévisionnel devait être délivré en une semaine, un jour sur deux soit les lundi, mercredi et vendredi.

Dans le cadre de la comparaison des traitements, nous avons considéré plusieurs organes à risques intracrâniens : le tronc cérébral (TC), le chiasma optique, les nerfs optiques (NO), les yeux avec les cristallins, les hippocampes, l'hypophyse, les paquets des nerfs acoustico-faciaux incluant les cochlées et les vestibules, l'encéphale *in toto* dont les lobes temporaux et les os du crâne.

Ces différents organes ainsi que les volumes cibles (GTV\_Tumeur et PTV\_Tumeur) ont été délinéés par le médecin oncologue-radiothérapeute sur le logiciel de planification de traitement (TPS), Iplan® 4.1.1 de BrainLab®, pour la réalisation du plan de traitement utilisant l'arcthérapie en STEREO puis les contours ont été transférés / exportés sur le TPS Eclipse® 8.9 de Varian® pour la réalisation des traitements par les techniques d'irradiation RC3D et RCMI puis sur le TPS ISOgray® de DOSIsoft® adapté au RS et à la SSRT ou la SSRT/PdCI. Une seule délinéation a donc été nécessaire pour l'ensemble des différents plans de traitement.

L'évaluation des doses reçues par les organes à risque a été réalisée à partir des contraintes de dose regroupées dans le *Tableau 1* (19) (20) (21) (22) (23) (24).

<b>Organe à risque</b>	<b>Fractionnement standard</b>	<b>3 fractions – étalement de 5 à 8 j</b>	<b>Risques pathologiques</b>
<b>Tronc cérébral</b>	Max. 54 Gy	Max. 24 Gy en 3 fr de 8 Gy sur un vol. < 2%	Troubles neurologiques centraux végétatifs
<b>Chiasma optique</b>	Max. 54 Gy	Max. 24 Gy en 3 fr de 8 Gy sur un vol. < 2%	Cécité neurologique
<b>Nerf optique</b>	Max. 55 Gy	Max. 24 Gy en 3 fr de 8 Gy sur un vol. < 2%	Cécité neurologique
<b>Œil</b>	Dose moyenne < 35 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Cécité
<b>Cristallin</b>	Max. 6 Gy avec D100 < 15 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Cataracte - Cécité
<b>Oreille interne</b>	Max. 50 – 54 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Hypoacousie – Surdité – Acouphènes – Vertiges
<b>Cochlée - Vestibule</b>	Max. 40 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Hypoacousie – Surdité – Acouphènes – Vertiges
<b>Hypophyse</b>	Max. 45-54 � 60 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Troubles endocriniens
<b>Encéphale</b>	Max. 54 – 60 Gy	Max. 24 Gy en 3 fr de 8 Gy sur un vol. < 2%	Radionécrose – Déficit neurologique focalisé ou systématisé – Epilepsie
<b>Lobe temporal - Hippocampe</b>	Max. 60 Gy	Max. 24 Gy en 3 fr de 8 Gy sur un vol. < 2%	Troubles mnésiques
<b>Os - Crâne</b>	Max. 70 Gy Dose moyenne < 37 Gy V40 Gy < 64%	-	Ost�oradion�crose
<b>Peau</b>	Dose totale > 30 Gy	-	Radio�pith�lite – Alopecie définitive

Tableau 1. Contraintes de dose aux organes   risque considérés dans l'étude.

### **2.3 Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) :**

La RC3D a été planifiée avec le logiciel de calcul Eclipse® 8.9 de Varian® selon l'algorithme de calcul Pencil Beam Convolution® (PBC®). La dose a été délivrée par un accélérateur linéaire de type CLINAC 600 CD de Varian® muni d'un collimateur Millenium de 80 lames avec filtres dynamiques. L'optimisation maximale de l'irradiation selon le mode conformationnel 3D a été effectuée selon une balistique à 5 faisceaux de photons X de 6 MV correspondant à 5 champs d'irradiation : antérieur, latérale gauche, oblique antérieur gauche, vertex et fronto-sus-orbitaire (*Figure 2*).

### **2.4 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :**

La RCMI a également été planifiée en dosimétrie inverse par le TPS Eclipse® 8.9 de Varian® utilisant l'algorithme de calcul PBC® optimisé selon le module DVO « Dose Volume Optimization » nécessaire à la réalisation d'une dosimétrie en RCMI. La dose a été prévue pour le même CLINAC 600 CD précédemment décrit. La RCMI a été effectuée selon une balistique à 5 faisceaux coplanaires de photons X de 6 MV modulés en intensité par irradiation dynamique orientée, en mode « SLIDING WINDOWS », de manière à préserver / éviter les organes à risque tout en délivrant de manière optimisée la dose au PTV\_Tumeur, selon les angulations isocentrées suivantes : 0°, 70°, 140°, 210°, 290° (*Figure 2*).

### **2.5 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par arcthérapie (STEREO) :**

La STEREO a été planifiée à l'aide du TPS Iplan® 4.1.1 de BrainLab® utilisant l'algorithme de calcul PBC® optimisé pour les irradiations focalisées en conditions stéréotaxiques. La dose a été prévue pour le même accélérateur linéaire de type CLINAC 600 CD de Varian® muni d'un collimateur Millenium de 80 lames associé à un collimateur additionnel micromultilame m3 de BrainLab® possédant 52 lames de 3 mm d'épaisseur en projection à l'isocentre. Cinq arcs dynamiques de photons X de 6 MV, ont été utilisés correspondant à 5 angulations différentes de table soit 10°, 50°, 270°, 310°, 350°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 60° à 100° (*Figure 2*). On notera l'utilisation d'une modulation continue de la forme de projection tumorale des



champs par rapport à l'isocentre durant la réalisation de chaque arc sans modulation d'intensité ou du débit de dose associé.

## **2.6 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par rayonnement synchrotron (SSRT) :**

La SSRT a été planifiée avec le logiciel ISOgray<sup>®</sup> de DOSIsoft<sup>®</sup> adapté aux caractéristiques physiques du RS utilisant le module de calcul de dose par simulation Monte Carlo PENELOPE<sup>®</sup>, permettant de modéliser au plus proche de la réalité, les interactions mises en œuvre en SSRT, en tenant compte de l'augmentation de la dose liée à la présence d'agent de contraste (PdCl) au niveau intra-tumoral (25)(26). L'irradiation s'est effectuée par l'intermédiaire de 10 faisceaux coplanaires isocentrés d'angulations suivantes : 10°, 50°, 90°, 120°, 150° ; 190°, 230°, 270°, 300°, 330° (*Figure 2*) aux photons X monochromatisés de 80 keV en absence (SSRT) ou en présence de produit de contraste (SSRT/PdCl).

Pour la SSRT/PdCl, nous avons utilisé, comme produit de contraste cible de l'interaction photoélectrique, du IOMERON 400<sup>®</sup> de Bracco Spa<sup>®</sup> injecté en veine périphérique par un injecteur habituellement dédié au scanner de centrage, réadapté sur la plateforme du synchrotron (Swiss Medical Care, CT Express 3D<sup>®</sup>). Le protocole de perfusion de produit de contraste iodé a consisté en un bolus d'IOMERON 400<sup>®</sup> de 40 mL à la vitesse de 4 mL/seconde à T0 puis 5 minutes après, d'une perfusion lente de 160 mL d'IOMERON 400<sup>®</sup> à la vitesse de 0,5 mL/seconde (*Figure 3*). L'irradiation selon le mode SSRT/PdCl devant s'effectuer durant la phase de plateau de la prise de contraste intra-tumorale, déterminée par un premier protocole de perfusion réalisé lors du scanner dosimétrique de centrage, équivalent à une concentration intra-tumorale en produit de contraste iodé minimale de 3 mg/mL.

Une fois le tissu tumoral chargé en élément lourd (PdCl) (*Figure 4*), il était irradié par le faisceau monochromatique conformationnel. Le sujet à irradier étant alors placé successivement dans les différentes incidences du faisceau fixe en tournant sur lui-même selon un axe vertical passant par l'isocentre tumoral. Ceci permettant d'obtenir une dose à la tumeur la plus homogène possible et de diminuer la dose à l'os selon la balistique précédemment décrite. Compte tenu d'une épaisseur maximale du faisceau synchrotron de 2 mm par 150 mm de largeur (contrainte de la ligne médicale de l'ESRF), pour couvrir toute la hauteur du PTV\_TUMEUR, le sujet devait être déplacé

verticalement sur cette hauteur selon un va et vient pour effectuer un balayage optimal des volumes cibles (Figure 5).

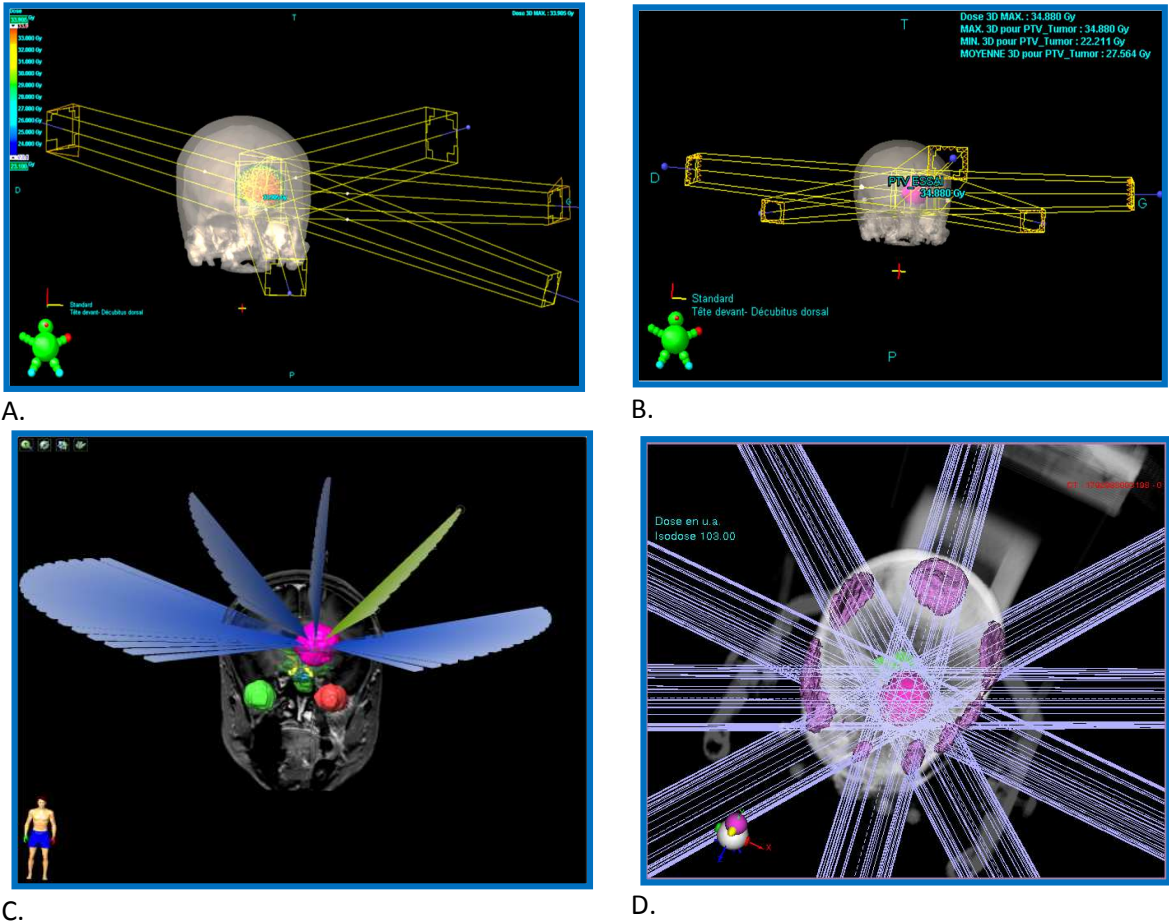


Figure 2. Balistique des faisceaux d'irradiation pour les différentes techniques de traitement : A. RC3D, B. RCMI, C. STEREO, D. SSRT et SSRT/PdCI.

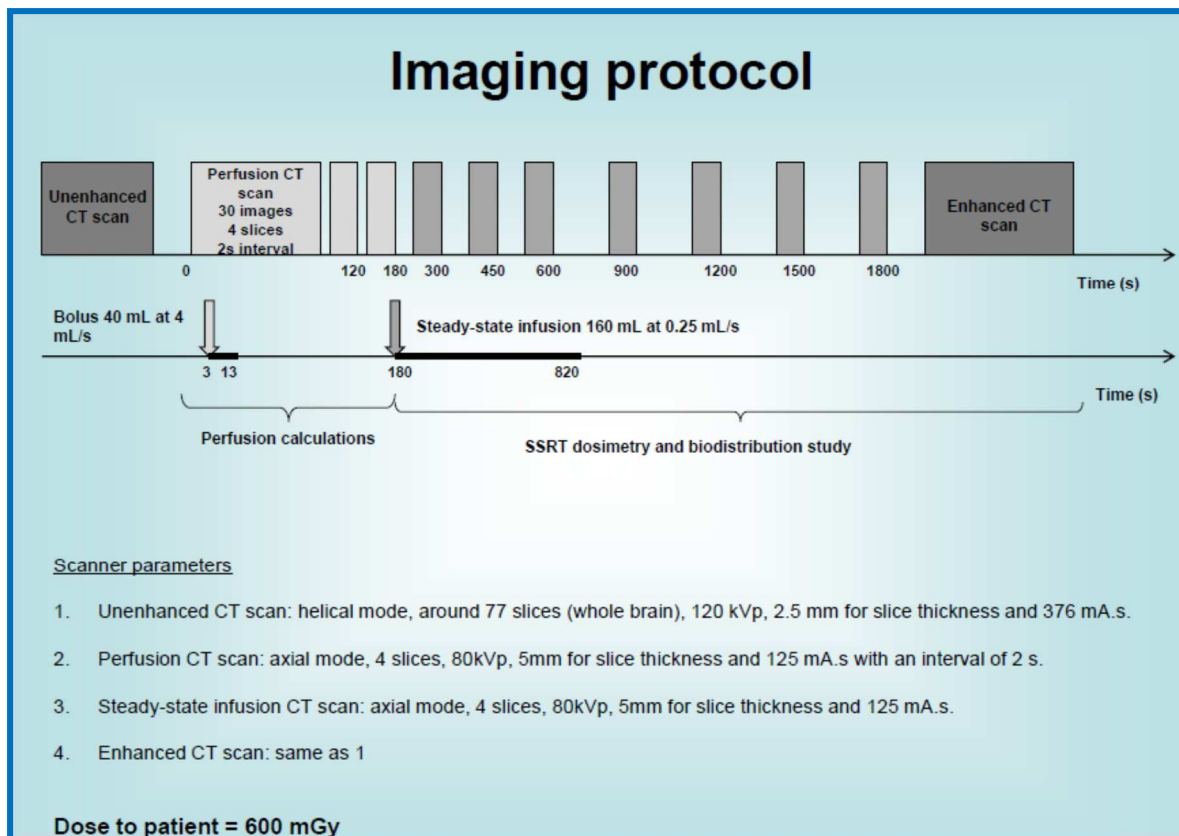


Figure 3. Représentation schématique du protocole d'injection de produit de contraste iodé (IOMERON 400®) lors des phases d'acquisition des images de centrage (Scanner de centrage et Tomographie dosimétrique par RS) et lors de la phase d'irradiation thérapeutique (Tomothérapie par RS).

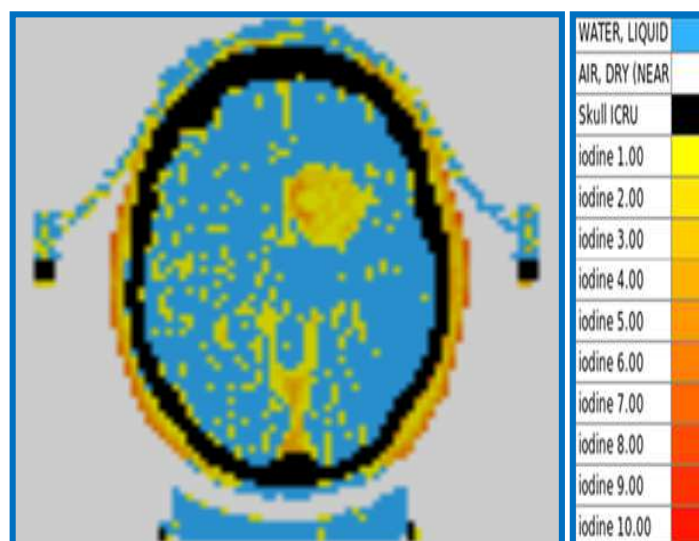


Figure 4. Modélisation par le TPS ISOgray® de DOSIsoft® adapté au RS de la répartition encéphalique du produit de contraste iodé à la phase de plateau du protocole d'injection. La concentration intra-tumorale est hétérogène du fait des zones de néoangiogenèse.

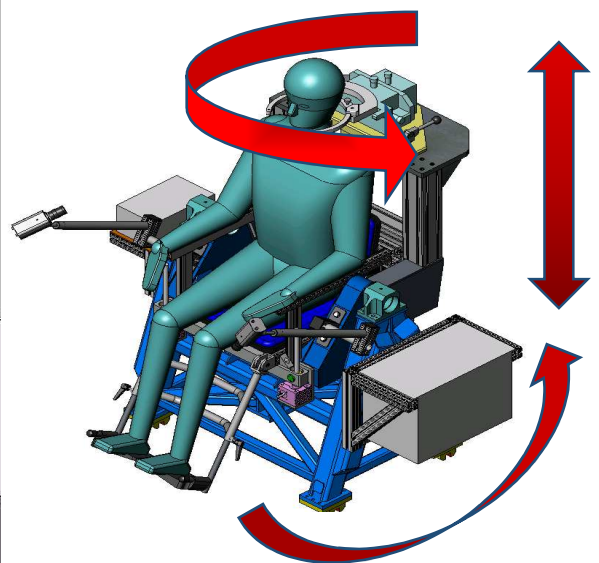
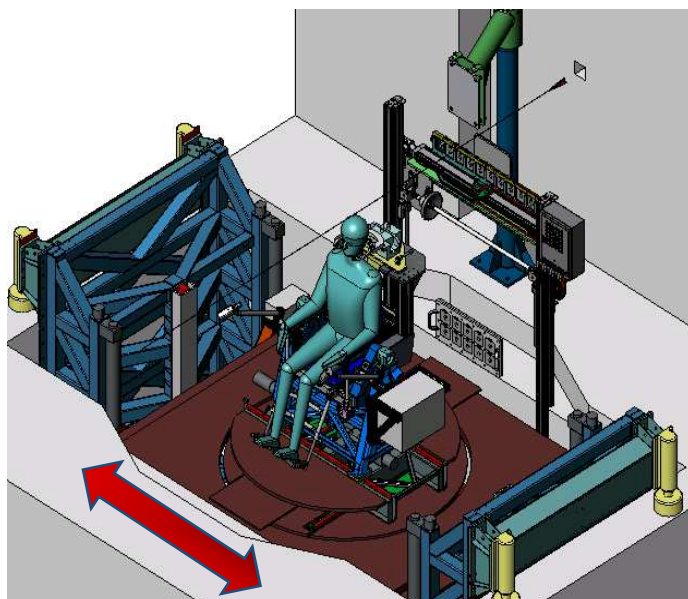
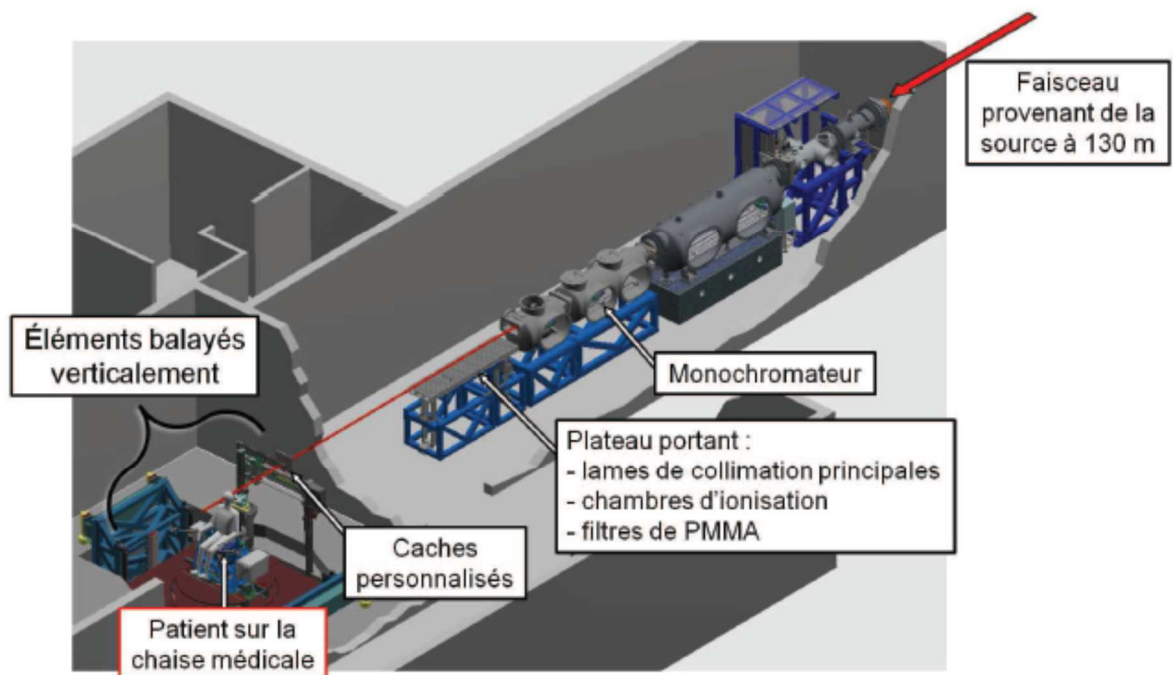


Figure 5. Irradiation Synchrotron. Partie terminale de la ligne médicale ID17 à l'ESRF (à 130 - 150 m de la source). Les éléments remarquables sont, pour la première cabine : le monochromateur et un plateau portant de nombreux éléments de réglage du faisceau (lames de collimation, filtres de PMMA, chambres d'ionisation par transmission), pour la cabine expérimentale : un système de fixation avec le jeu de caches personnalisés du patient et le système de positionnement (chaise médicale à déplacement vertical, horizontal, en rotation et à bascule).

## **2.7 Repositionnement de la patiente – Contention stéréotaxique :**

Le repositionnement millimétrique de la tête de la patiente s'effectuait, dans chaque modalité d'irradiation, par l'intermédiaire d'un masque de contention dit stéréotaxique thermoformé, renforcé avec une cale endo-buccale, fixée sur un arceau stéréotaxique de BrainLab®. Les irradiations effectuées en RC3D, RCMI et STEREO étaient planifiées en décubitus dorsal alors que les irradiations en SSRT et SSRT/PdCI étaient planifiées en position assise du fait des caractéristiques géométriques de la ligne médicale du synchrotron (*Figure 5*).

Le repositionnement final de la patiente avant l'irradiation par CLINAC 600 était réalisé par l'intermédiaire du système EXACTRAC® de BrainLab® permettant une irradiation guidée par l'image (IGRT), utilisant une caméra infrarouge localisant 3 billes réfléchissantes situées sur le masque de stéréotaxie ainsi qu'un recalage sur le cadre osseux du crâne en cas de nécessité (par imagerie orthogonale obliquée kV/kV). Le repositionnement en SSRT s'effectuait également par l'intermédiaire des 3 billes fixées sur le masque de stéréotaxie mais localisées dans l'espace après la réalisation d'une tomographie de repositionnement par RS qui restituait le rapport des coordonnées des billes avec celles de l'isocentre de la tumeur cible.

## **2.8 Choix des indices de comparaison :**

La comparaison dosimétrique s'est portée sur des paramètres dosimétriques physiques et sur des paramètres radiobiologiques tenant compte des différents types de rayonnement utilisés mais aussi des phénomènes d'interaction photons-matières en présence de produit de contraste iodé. Les paramètres dosimétriques ont été obtenus à partir des histogrammes dose-volume (HDV) (27) (28) (29) (30) (31).

Nous avons retenu comme éléments de comparaison, le volume de l'isodose de recouvrement du PTV\_Tumeur soit l'isodose 70% ou 23,1 Gy ainsi que ses dimensions dans les 3 plans, la dose maximale (Dmax) appliquée aux différents volumes cibles (GTV\_Tumeur et PTV\_Tumeur) ainsi qu'au niveau des OAR mais également, pour ces différents volumes, la dose minimale reçue (Dmin) et la dose moyenne reçue (Dmoy). Nous nous sommes intéressés à la dose reçue par 2% du volume (D2%, équivalente à la dose maximale) de certains OAR critiques tels que tronc cérébral, le chiasma optique, l'hippocampe et l'hypophyse ainsi que la dose

reçue par 98% (D98%, équivalente à la dose minimale) du volume cible et la dose reçue par 50% (D50%, équivalente à la dose au point de référence ICRU) des différents volumes comme définit dans les dernières recommandations du rapport ICRU 83. Pour affiner cette comparaison, nous avons relevé les pourcentages absolus de volumes des différents OAR recevant plus de 20Gy (V20 Gy), plus de 15 Gy (V15Gy), plus de 10 Gy (V10Gy), plus de 5 Gy (V5Gy).

Nous avons également utilisé des outils de comparaisons dosimétriques décrits par L. Feuvret (32) tel que l'indice de conformité ou de conformation (IC) qui correspondait au rapport entre le volume de l'isodose de référence et le volume du PTV\_Tumeur et qui devait être égal à 1 pour que la conformation soit idéale. Si l'IC était supérieur à 1, le volume irradié était supérieur à celui de la tumeur et incluait des tissus sains, si cet indice était inférieur à 1, la tumeur n'était que partiellement irradiée. Si la valeur se situait entre 1 et 2, les règles de réalisation du plan de traitement étaient alors respectées ; si la valeur se situait entre 0,9 et 1 ou 2 et 2,5 une déviation mineure était retenue et pour des valeurs < 0,9 ou > 2,5, la déviation était considérée comme majeure. L'indice d'homogénéité (IH) qui correspondait au rapport entre l'isodose maximale (Dmax) reçue par le volume cible et l'isodose de référence qui devait être inférieur ou égal à 2 pour que le protocole soit respecté. L'indice de couverture (ICo) qui correspondait au rapport entre l'isodose minimale entourant la tumeur (Dmin) et l'isodose de référence (V70%), si l'isodose de prescription couvrait plus de 90% du PTV\_Tumeur, le traitement était reconnu comme protocolaire. L'indice de conformation tumorale (TCo) qui correspondait au rapport entre le volume du PTV\_Tumeur couvert par l'isodose 70% et le volume du PTV\_Tumeur.

Le calcul de la dose intégrale n'était pas réalisable compte tenu des limites d'acquisition scannographique non définies au niveau de notre protocole d'étude.

### **3. Résultats :**

#### **3.1 Caractéristiques physiques des volumes cibles :**

Le volume tumoral initial de la métastase à irradier (GTV\_Tumeur) était de 22,7 cm<sup>3</sup>. Le volume cible prévisionnel d'irradiation (PTV\_Tumeur), obtenu par expansion géométrique de 3 mm dans les 3 plans de l'espace du GTV\_Tumeur, était de 34 cm<sup>3</sup> soit un diamètre moyen pour une sphère parfaite de 35 mm. Le volume définit par la limite externe de l'isodose de recouvrement du PTV à la dose de prescription de 70% de celle à l'isocentre, soit la dose de 23,1 Gy en 3 fractions, était respectivement en RC3D, RCMI, STEREO, SSRT et SSRT/PdCI de 92,7 cm<sup>3</sup>, 68,8 cm<sup>3</sup>, 49,3 cm<sup>3</sup>, 68,9 cm<sup>3</sup> et 53,5 cm<sup>3</sup>. Les diamètres moyens de ces volumes, en les considérant comme des sphères parfaites, étaient de 56 mm, 51 mm, 45,5 mm, 51 mm et 46,8 mm. L'ensemble des dimensions est reporté dans le *Tableau 2*.

La cartographie anatomique de la distribution du PdCI dans la lésion tumorale cible, modélisée par le TPS Isogray<sup>®</sup> adapté au RS, montrait des concentrations intratumorales en iode de 2 à 5 mg/mL. Les prises de contraste les plus importantes se localisaient au niveau des zones de forte vascularisation ou de néoangiogenèse (*Figure 4*).

#### **3.2 Caractéristiques dosimétriques de l'irradiation des volumes cibles :**

Ces différentes dosimétries sont présentées dans la *Figure 6*.

Pour des contraintes de prescription médicale initiale imposant 33 Gy à l'isocentre de la tumeur en 3 fractions de 11 Gy et une isodose de recouvrement du PTV de 70% de la dose maximale, soit 23,1 Gy en 3 fractions de 7,7 Gy, les doses reçues au niveau des différents volumes cibles sont résumées dans les *Tableau 2*. La Dmax reçue en SSRT/PdCI par le GTV\_Tumeur et le PTV\_Tumeur était de près de 43 Gy en 3 fractions dans les zones de prise de contraste maximale où la concentration en produit de contraste dépassait 6 mg/mL. Pour les autres techniques, la Dmax se situait entre 33,7 Gy et 35,1 Gy soit moins de 7% de surdosage. En SSRT seule, il était impossible d'obtenir une dose de couverture du PTV\_Tumeur (Isodose

70%) inférieure à 29 Gy (Dmin) pour obtenir une Dose de 33 Gy à l'isocentre. La Dmin de couverture du PTV\_Tumeur se situait entre 23,1 Gy et 24,8 Gy pour la RCMI, le STEREO et la SSRT/PdCI. En RC3D, la Dmin de couverture du PTV était inférieure à la dose prescrite soit 16 Gy en 3 fractions ce qui correspondait à un volume sous-traité de 0,5% environ. Pour les différentes techniques, l'écart entre la D2% et la D98% reçues par le GTV\_Tumeur et le PTV\_Tumeur, était très faible avec une D50% de l'ordre de 31 – 32 Gy sauf pour la RCMI où la D50% était de 27,2 Gy.

### **3.3 Caractéristiques dosimétriques des doses reçues par les OAR :**

Ces différentes caractéristiques sont résumées dans le *Tableau 3*.

#### **3.3.1 Le tronc cérébral :**

Son volume était estimé à 34 cm<sup>3</sup>. La Dmax reçue selon les différentes techniques était de 18,8 Gy en RC3D, de 24,4 Gy en RCMI, de 25 Gy en STEREO, de 28,1 Gy en SSRT, de 24,7 Gy en SSRT/PdCI. La D2% soit la dose maximale reçue par un volume de 0,7 cm<sup>3</sup> de tronc cérébral était de 9,3 Gy en RC3D, de 18,5 Gy en RCMI, de 15,3 Gy en STEREO, de 15,9 Gy en SSRT et de 14,5 Gy en SSRT/PdCI. La D50% était respectivement pour la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI de 1,3 Gy, de 0,9 Gy, de 5,5 Gy, de 5,3 Gy et de 4,6 Gy. Le V20Gy était inexistant en RC3D, < 1,4% en RCMI, < 0,5% en STEREO, < 0,1% en SSRT, < 0,1% en SSRT/PdCI.

#### **3.3.2 Le chiasma optique :**

Son volume était estimé à environ 1 cm<sup>3</sup>. La Dmax reçue selon les différentes techniques était de 13,8 Gy en RC3D, de 23,4 Gy en RCMI, de 23,2 Gy en STEREO, de 23,9 Gy en SSRT, de 21,1 Gy en SSRT/PdCI. La D2% était de 10 Gy en RC3D, de 21,4 Gy en RCMI, de 21 Gy en STEREO, de 19,5 Gy en SSRT, de 17,5 Gy en SSRT/PdCI. La D50% était respectivement pour la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI de 7,1 Gy, de 9 Gy, de 13,4 Gy, de 9,6 Gy et de 8,6 Gy. Le V20Gy était inférieur à 0,1 % (sous réserve des limites du contourage) en RC3D, en SSRT et en SSRT/PdCI, par contre il était < 5% en RCMI et < 5% en STEREO.



### 3.3.3 L'hypophyse :

Son volume était estimé à 0,6 cm<sup>3</sup>. La Dmax reçue selon les différentes techniques était de 4,9 Gy en RC3D, de 2,6 Gy en RCMI, de 12,5 Gy en STEREO, de 17,9 Gy en SSRT, de 14,3 Gy en SSRT/PdCI.

### 3.3.4 Les hippocampes :

Pour l'hippocampe gauche (homolatéral à la tumeur), son volume était estimé à 4,3 cm<sup>3</sup>. La Dmax reçue selon les différentes techniques était de 15 Gy en RC3D, de 23,2 Gy en RCMI, de 21,6 Gy en STEREO, de 19,6 Gy en SSRT, de 18,2 Gy en SSRT/PdCI. La D2% était de 11,9 Gy en RC3D, de 20,5 Gy en RCMI, de 17,9 Gy en STEREO, de 17,4 Gy en SSRT, de 15,5 Gy en SSRT/PdCI. La D50% était respectivement pour la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI de 6,9 Gy, de 11,3 Gy, de 8,9 Gy, de 13,2 Gy et de 11,8 Gy.

Pour l'hippocampe droit (controlatéral à la tumeur), son volume était estimé à 4,8 cm<sup>3</sup>. La Dmax reçue selon les différentes techniques était de 5,7 Gy en RC3D, de 11,7 Gy en RCMI, de 9,6 Gy en STEREO, de 13,2 Gy en SSRT, de 12,8 Gy en SSRT/PdCI.

### 3.3.5 Les yeux :

Les volumes respectifs de l'œil gauche et de l'œil droit étaient de 9,3 cm<sup>3</sup> et 10 cm<sup>3</sup>. Les Dmax reçues au niveau des 2 yeux étaient inférieures à 5 Gy en 3 fractions pour toutes les techniques sauf en RC3D où l'œil gauche, homolatéral à la lésion, recevait au maximum 12,7 Gy.

### 3.3.6 Les nerfs optiques (NO) :

Les volumes respectifs du NO gauche (NOG) et du NO droit (NOD) étaient de 0,4 et 0,6 cm<sup>3</sup>. Les Dmax étaient inférieures à 5 Gy sauf pour le NOD en SSRT/PdCI où elle était de 7,3 Gy et pour le NOG, homolatéral à la lésion en SSRT avec Dmax à 12,8 Gy et en SSRDT/PdCI avec Dmax à 10,2 Gy.

3.3.7 Les oreilles internes (paquets acoustico-faciaux droit et gauche, vestibules et cochlées droits et gauches) :

Les volumes délinés incluant le paquet acoustico-facial, la cochlée et le vestibule étaient pour la droite de 1,6 cm<sup>3</sup> et pour la gauche (homolatérale à la cible) de 1,7 cm<sup>3</sup>. Les Dmax à droite étaient inférieures à 1 Gy pour la RC3D et la RCMI, de 4,4 Gy pour la STEREO, de 14,1 Gy en SSRT et de 12 Gy en SSRT/PdCI. Les Dmax à gauche (homolatérale à la lésion cible), étaient également inférieures à 1 Gy pour la RC3D et la RCMI, de 7,8 Gy pour la STEREO, de 16,1 Gy pour la SSRT et de 13,6 Gy pour la SSRT/PdCI.

3.3.8 L'encéphale *in toto* :

Le volume de l'encéphale *in toto* était de 1264 cm<sup>3</sup>. Les Dmax reçues correspondaient aux Dmax reçues par le PTV\_Tumeur. Les doses moyennes reçues étaient de 6,8 Gy pour la RC3D, de 6,6 Gy pour la RCMI, de 3 Gy pour la STEREO, de 10,2 Gy pour la SSRT et de 9 Gy pour la SSR/PdCI.

3.3.9 Le crâne :

Le volume osseux du crâne (du vertex à la base du crâne) était de 672 cm<sup>3</sup>. Les Dmax reçues à l'os était de 21 Gy pour la RC3D, de 14,2 Gy en RCMI, de 19,9 Gy en STEREO, de 66,7 Gy en SSRT, de 58,5 Gy en SSRT PdCI.

### **3.4 Indices de comparaison dosimétrique :**

#### 3.4.1 Indice de conformité ou de conformation (IC) :

Pour la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI, les indices de conformité étaient respectivement de 2,72 ; 2,02 ; 1,45 ; 2,02 et 1,57.

#### 3.4.2 Indice d'homogénéité (IH) :

Pour la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI, les indices d'homogénéité étaient respectivement de 1,47 ; 1,55 ; 1,47 ; 1,72 et 1,86.

#### 3.4.3 Indice de couverture (ICo) :

Pour la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI, les indices de couverture étaient respectivement de 0,7 ; 1,0 ; 1,0 ; 1,25 et 1,04.

#### 3.4.4 Indice de conformité ou de conformation tumorale (TCo) :

Pour la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI, les indices de conformité tumorale étaient respectivement de 95% ; 100% ; 100% ; 100% et 100%.

STRUCTURES	RC3D	RCMI	STEREO	SSRT	SSRT/PdCI
<b>Doses reçues au GTV_Tumeur</b>  Volume 22,7 cm <sup>3</sup> Diamètre 3,5 cm	Dmax = 33,9 Gy Dmoy = 32,5 Gy Dmin = 24,2 Gy D2% = 33,3 Gy D50% = 32,7 Gy D98% = 30,4 Gy	Dmax = 35,1 Gy Dmoy = 29,4 Gy Dmin = 25,6 Gy D2% = 34,7 Gy D50% = 28,5 Gy D98% = 25,9 Gy	Dmax = 34 Gy Dmoy = 32 Gy Dmin = 23,6 Gy D2% = 33,8 Gy D50% = 32,4 Gy D98% = 28,5 Gy	Dmax = 33,7 Gy Dmoy = 32,0 Gy Dmin = 29 Gy D2% = 33,7 Gy D50% = 32,7 Gy D98% = 31 Gy	Dmax = 42,9 Gy Dmoy = 32,3 Gy Dmin = 25,6 Gy D2% = 37,1 Gy D50% = 32,2 Gy D98% = 28,1 Gy
<b>Doses reçues au PTV_Tumeur</b>  Volume 34 cm <sup>3</sup> Diamètre 4 cm	Dmax = 33,9 Gy Dmoy = 32,3 Gy Dmin = 16 Gy D2% = 33,5 Gy D50% = 32,6 Gy D98% = 26,5 Gy	Dmax = 35,1 Gy Dmoy = 28,3 Gy Dmin = 23,1 Gy D2% = 34,6 Gy D50% = 27,2 Gy D98% = 25,5 Gy	Dmax = 34 Gy Dmoy = 31,1 Gy Dmin = 23,1 Gy D2% = 33,8 Gy D50% = 31,7 Gy D98% = 25,7 Gy	Dmax = 33,7 Gy Dmoy = 32 Gy Dmin = 29 Gy D2% = 33,7 Gy D50% = 32,3 Gy D98% = 30 Gy	Dmax = 42,9 Gy Dmoy = 31 Gy Dmin = 24,8 Gy D2% = 36,5 Gy D50% = 31,4 Gy D98% = 26 Gy
<b>Caractéristiques de l'Isodose 70%</b>	Vol = 92,7 cm <sup>3</sup> Diam Ax = 57,2 mm Diam Coro = 44,2 mm Diam Sag = 70,2 mm Diam moy = 56 mm	Vol = 68,8 cm <sup>3</sup> Diam Ax = 54,6 mm Diam Coro = 46,2 mm Diam Sag = 52,4 mm Diam moy = 51 mm	Vol = 49,3 cm <sup>3</sup> Diam Ax = 47,7 mm Diam Coro = 43,0 mm Diam Sag = 44,5 mm Diam moy = 45,5 mm	Vol = 68,9 cm <sup>3</sup> Diam Ax = 57,6 mm Diam Coro = 38,6 mm Diam Sag = 52,3 mm Diam moy = 51 mm	Vol = 53,5 cm <sup>3</sup> Diam Ax = 51 mm Diam Coro = 41,5 mm Diam Sag = 47 mm Diam moy = 46,8 mm
<b>Indice de conformité tumorale (TCo)</b>	99,5% couvert	100% couvert	100% couvert	100% couvert	100% couvert
<b>Indice de conformité (IC)</b>	2,72	2,02	1,45	2,02	1,57

Tableau 2. Caractéristiques physiques des volumes cibles et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux volumes cibles (GTV et PTV). TCo = indice de conformité tumorale, IC = Indice de conformité.

STRUCTURES	Volume (cm3)	RC3D	RCMI	STEREO	SSRT	SSRT/PdCI
<b>Tronc cérébral</b>	28,2	Dmax = 18,8 Gy Dmoy = 2,8 Gy Dmin = 0,2 Gy  V20Gy < 0% V15Gy < 0,23 % V10Gy < 1,5 % V5Gy < 27 %  D2% = 9,3 Gy D50% = 1,3 Gy D98% = 0,78 Gy	Dmax = 24,4 Gy Dmoy = 3,7 Gy Dmin = 0,2 Gy  V20Gy < 1,4 % V15Gy < 3,9 % V10Gy < 14 % V5Gy < 27,1 %  D2% = 18,5 Gy D50% = 0,9 Gy D98% = 0,3 Gy	Dmax = 25 Gy Dmoy = 6,2 Gy Dmin = 2 Gy  V20Gy < 0,5 % V15Gy < 2,3 % V10Gy < 9,5 % V5Gy < 59 %  D2% = 15,3 Gy D50% = 5,5 Gy D98% = 2,9 Gy	Dmax = 28,1 Gy Dmoy = 6,7 Gy Dmin = 2,1 Gy  V20Gy < 0,1% V15Gy < 7 % V10Gy < 22,5 % V5Gy < 53 %  D2% = 15,9 Gy D50% = 5,3 Gy D98% = 2,7 Gy	Dmax = 24,7 Gy Dmoy = 5,9 Gy Dmin = 1,8 Gy  V20Gy < 0,1 % V15Gy < 0,1 % V10Gy < 20 % V5Gy < 45 %  D2% = 14,5 Gy D50% = 4,6 Gy D98% = 2,5 Gy
<b>Chiasma optique</b>	1,1	Dmax = 13,8 Gy Dmoy = 6,8 Gy Dmin = 1,4 Gy  V20Gy < 0 % V15Gy < 0 % V10Gy < 4,2% V5Gy < 82,3 %  D2% = 10 Gy D50% = 7,1 Gy D98% = 1,7 Gy	Dmax = 23,4 Gy Dmoy = 10,3 Gy Dmin = 1,7 Gy  V20Gy < 5% V15Gy < 24,6% V10Gy < 43% V5Gy < 81,8 %  D2% = 21,4 Gy D50% = 9 Gy D98% = 2,2 Gy	Dmax = 23,2 Gy Dmoy = 13,3 Gy Dmin = 4,1 Gy  V20Gy < 4,7% V15Gy < 30% V10Gy < 79% V5Gy < 99 %  D2% = 21 Gy D50% = 13,4 Gy D98% = 5,7 Gy	Dmax = 23,9 Gy Dmoy = 10,6 Gy Dmin = 6,5 Gy  V20Gy < 0,1% V15Gy < 13 % V10Gy < 40 % V5Gy < 100%  D2% = 19,5 Gy D50% = 9,6 Gy D98% = 6,9 Gy	Dmax = 21,1 Gy Dmoy = 9,6 Gy Dmin = 5,6 Gy  V20Gy < 0,1 % V15Gy < 8 % V10Gy < 32 % V5Gy < 100 %  D2% = 17,5 Gy D50% = 8,6 Gy D98% = 5,8 Gy
<b>Hypophyse</b>	0,6	Dmax = 4,9 Gy Dmoy = 1,4 Gy Dmin = 0,8 Gy  D2% = 2,9 Gy D50% = 1,2 Gy D98% = 0,9 Gy	Dmax = 2,6 Gy Dmoy = 1 Gy Dmin = 0,8 Gy  D2% = 1,4 Gy D50% = 1 Gy D98% = 0,9 Gy	Dmax = 12,5 Gy Dmoy = 9,5 Gy Dmin = 7,2 Gy  D2% = 11,8 Gy D50% = 9,4 Gy D98% = 7,7 Gy	Dmax = 17,9 Gy Dmoy = 6,3 Gy Dmin = 5,1 Gy  D2% = 12,5 Gy D50% = 5,9 Gy D98% = 5 Gy	Dmax = 14,3 Gy Dmoy = 7,4 Gy Dmin = 5,6 Gy  D2% = 10,5 Gy D50% = 6,9 Gy D98% = 4 Gy

Tableau 3. Caractéristiques physiques des organes à risques et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux organes à risque.

STRUCTURES	Volume (cm3)	RC3D	RCMI	STEREO	SSRT	SSRT/PdCI
<b>Œil D</b>	10	Dmax = 0,6 Gy Dmoy = 0,3 Gy Dmin = 0,07 Gy	Dmax = 0,6 Gy Dmoy = 0,2 Gy Dmin = 0,1 Gy	Dmax = 0,9 Gy Dmoy = 0,4 Gy Dmin = 0 Gy	Dmax = 3,5 Gy Dmoy = 2,1 Gy Dmin = 0,7 Gy	Dmax = 3,6 Gy Dmoy = 2,1 Gy Dmin = 0,8 Gy
<b>Œil G</b>	9,3	Dmax = 12,7 Gy Dmoy = 1,3 Gy Dmin = 0 Gy	Dmax = 0,9 Gy Dmoy = 0,3 Gy Dmin = 0,1 Gy	Dmax = 1,3 Gy Dmoy = 0,8 Gy Dmin = 0 Gy	Dmax = 5 Gy Dmoy = 2,3 Gy Dmin = 0,5 Gy	Dmax = 4,7 Gy Dmoy = 2,3 Gy Dmin = 0,3 Gy
<b>Nerf optique D</b>	0,6	Dmax = 0,6 Gy Dmoy = 0,5 Gy Dmin = 0,3 Gy	Dmax = 0,6 Gy Dmoy = 0,4 Gy Dmin = 0,3 Gy	Dmax = 2,2 Gy Dmoy = 1,1 Gy Dmin = 0,6 Gy	Dmax = 2,6 Gy Dmoy = 3,3 Gy Dmin = 0,3 Gy	Dmax = 7,3 Gy Dmoy = 3,3 Gy Dmin = 2,3 Gy
<b>Nerf optique G</b>	0,4	Dmax = 1 Gy Dmoy = 0,8 Gy Dmin = 0,5 Gy	Dmax = 0,8 Gy Dmoy = 0,6 Gy Dmin = 0,5 Gy	Dmax = 4,6 Gy Dmoy = 2,4 Gy Dmin = 1,2 Gy	Dmax = 12,8 Gy Dmoy = 3,9 Gy Dmin = 0,3 Gy	Dmax = 10,2 Gy Dmoy = 4 Gy Dmin = 3 Gy
<b>Paquet acoustico-facial et Cochlée + Vestibule D</b>	1,6	Dmax = 0,8 Gy Dmoy = 0,5 Gy Dmin = 0,4 Gy	Dmax = 0,6 Gy Dmoy = 0,4 Gy Dmin = 0,2 Gy	Dmax = 4,4 Gy Dmoy = 3,2 Gy Dmin = 2,2 Gy	Dmax = 14,1Gy Dmoy = 9,8 Gy Dmin = 3,3 Gy	Dmax = 12 Gy Dmoy = 8,4 Gy Dmin = 2,8 Gy
<b>Paquet acoustico-facial et Cochlée + Vestibule G</b>	1,7	Dmax = 0,7 Gy Dmoy = 0,5 Gy Dmin = 0,4 Gy	Dmax = 0,8 Gy Dmoy = 0,5 Gy Dmin = 0,4Gy	Dmax = 7,8 Gy Dmoy = 5,3 Gy Dmin = 3,5 Gy	Dmax = 16,1 Gy Dmoy = 11,2 Gy Dmin = 3,5 Gy	Dmax = 13,6 Gy Dmoy = 9,6 Gy Dmin = 3,3 Gy

Tableau 3 (suite 1). Caractéristiques physiques des organes à risques et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux organes à risque.

STRUCTURES	Volume (cm3)	RC3D	RCMI	STEREO	SSRT	SSRT/PdCI
<b>Hippocampe G</b>	4,3	Dmax = 15 Gy Dmoy = 6,5 Gy Dmin = 1,2 Gy	Dmax = 23,2 Gy Dmoy = 11,2 Gy Dmin = 1,3 Gy	Dmax = 21,6 Gy Dmoy = 8,8 Gy Dmin = 1,4 Gy	Dmax = 19,6 Gy Dmoy = 12,9 Gy Dmin = 6,3 Gy	Dmax = 18,2 Gy Dmoy = 11,2 Gy Dmin = 5,4 Gy
<b>Hippocampe D</b>	4,8	Dmax = 5,7 Gy Dmoy = 3,4 Gy Dmin = 0,6 Gy	Dmax = 11,7 Gy Dmoy = 5,9 Gy Dmin = 0,7 Gy	Dmax = 9,6 Gy Dmoy = 5 Gy Dmin = 2,3 Gy	Dmax = 13,2 Gy Dmoy = 10 Gy Dmin = 4,8 Gy	Dmax = 12,8 Gy Dmoy = 9 Gy Dmin = 4,2 Gy
<b>Encéphale</b>	1264,3	Dmax = 33,4 Gy Dmoy = 6,8 Gy Dmin = 0,2 Gy	Dmax = 35,1 Gy Dmoy = 6,6 Gy Dmin = 0,1 Gy	Dmax = 34 Gy Dmoy = 3 Gy Dmin = 0 Gy	Dmax = 39,6 Gy Dmoy = 10,2 Gy Dmin = 1,7 Gy	Dmax = 42,9 Gy Dmoy = 9 Gy Dmin = 1,5 Gy
<b>Crâne</b>	672 / 800	Dmax = 21 Gy Dmoy = 2,5 Gy Dmin = 0,01 Gy	Dmax = 14,2 Gy Dmoy = 2,3 Gy Dmin = 0 Gy	Dmax = 14,9 Gy Dmoy = 2 Gy Dmin = 0 Gy	Dmax = 66,7 Gy Dmoy = 14 Gy Dmin = 0,8 Gy	Dmax = 58,5 Gy Dmoy = 12,2 Gy Dmin = 0,6 Gy

Tableau 3 (suite 2). Caractéristiques physiques des organes à risques et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux organes à risque.

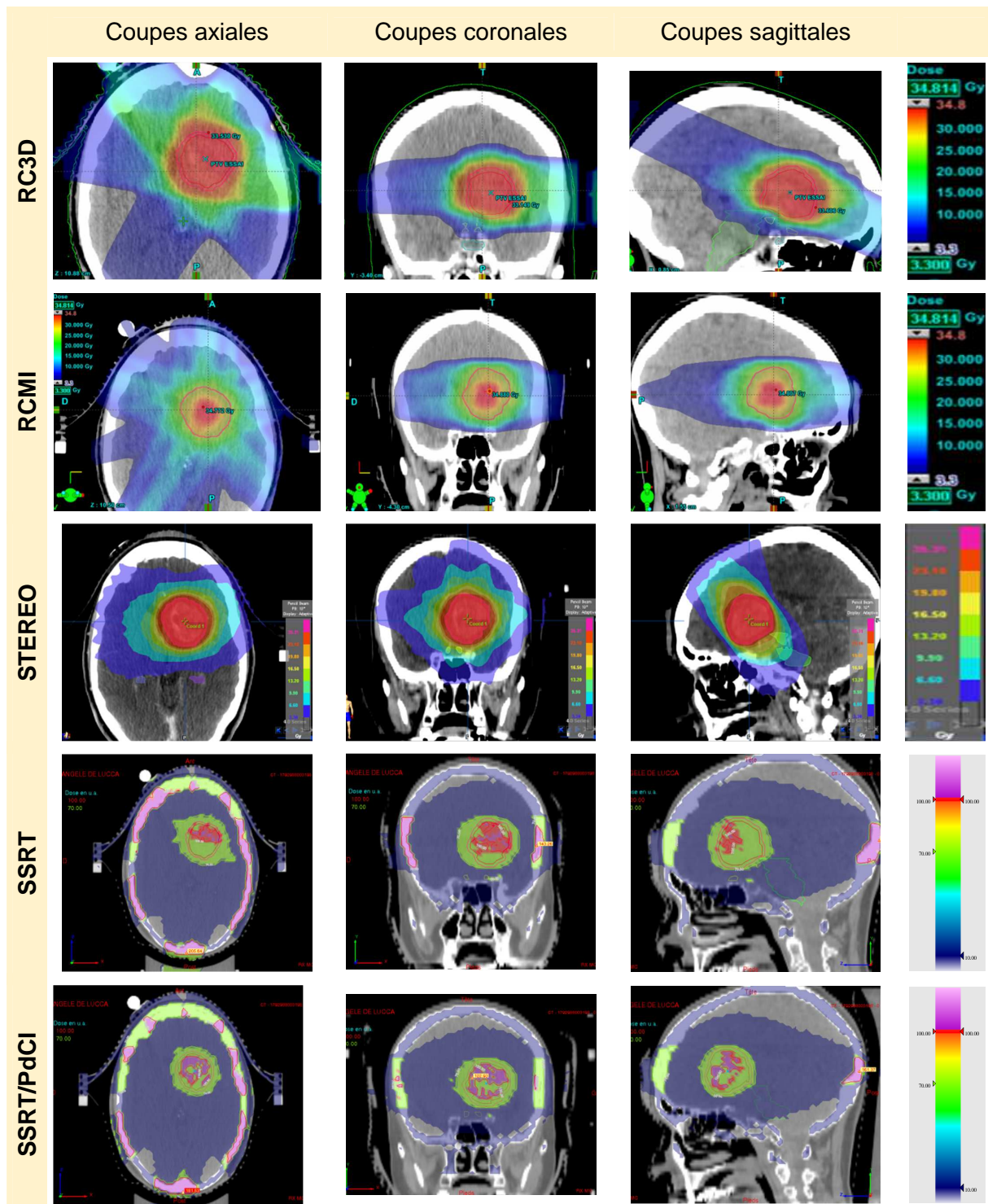


Figure 6. Distribution des doses d'irradiation pour les 5 modalités de traitements comparées: RC3D, RCMI, STEREO, SSRT, SSRT/PdCI.



#### **4. Discussion :**

Cette première partie avait pour objectif d'effectuer une comparaison dosimétrique par l'intermédiaire de paramètres physiques et radiobiologiques de 5 modalités de traitement radiothérapeutique d'une localisation tumorale métastatique intracérébrale. Il s'agissait d'évaluer 3 techniques habituellement utilisées en routine telle que la RC3D, la RCMI et la STEREO et de 2 techniques innovantes utilisant les propriétés radiophysiques et radiobiologiques du rayonnement synchrotron en absence ou en présence de produit de contraste iodé au sein de la cible tumorale.

Ce premier cas concernait l'irradiation d'une métastase cérébrale inopérable d'un mélanome malin primitif, qui mesurait environ 3,5 cm<sup>3</sup> de grand axe pour un volume estimé à 22,7 cm<sup>3</sup> et qui rentrait dans les critères d'une irradiation stéréotaxique.

L'indication reconnue d'une irradiation stéréotaxique pour les métastases cérébrales, concernait des localisations secondaires dont le nombre est inférieur à trois (unique dans notre cas), et dont le plus grand diamètre était inférieur à 3 cm (acceptable dans notre cas). La maladie systémique et les localisations secondaires extra-crâniennes devaient être absentes ou contrôlées par les autres thérapeutiques antinéoplasiques utilisées et la patiente devait conserver un état général satisfaisant avec un indice de Karnofski > ou égal à 70% (33).

Les doses reçues aux volumes cibles (GTV\_Tumeur et CTV\_Tumeur) correspondaient aux doses prescrites par l'oncologue radiothérapeute, c'est-à-dire une dose à l'isocentre de la tumeur de 33 Gy (3 fr. de 11 Gy) et une isodose de recouvrement du PTV, qui soit l'isodose 70% correspondant à 23,1 Gy (3 fr. de 7,7 Gy). Seul la RC3D ne permettait pas un recouvrement optimal du PTV par l'isodose 70%. Un minime volume d'environ 0,5% du PTV n'était pas couvert du fait de l'impossibilité par le dosimétriste d'obtenir une balistique des faisceaux en RC3D de telle façon que la dose aux OAR soit respectée, notamment au niveau des Dmax reçues au tronc cérébral qui était alors supérieures à 25 Gy. Concernant le rapport entre la meilleure couverture du PTV\_Tumeur par l'isodose 70% (avec un ICo de 100%) et un volume de l'isodose 70% le plus faible permettant une préservation de parenchyme cérébrale sain, la meilleure technique était la STEREO avec un indice de conformité de 1,45. La seconde technique se rapprochant le plus de la STEREO était

la SSRT/PdCI avec un IC de 1,57. Ensuite les 2 techniques les plus proches à ce niveau étaient la RCMI et la SSRT avec des IC identiques de 2. Pour finir, la technique qui présentait le moins bon recouvrement du PTV et le plus grand volume de l'isodose 70%, c'est-à-dire, le plus grand volume de parenchyme cérébral sain irradié à forte dose (> 23,1 Gy en 3 fr.) était la RC3D avec un IC de 2,72 (*Tableau 2*). La STEREO était donc la technique qui semblait la plus adaptée à l'irradiation focalisée d'une métastase cérébrale unique non opérable concernant la dose délivrée aux volumes cibles. Les propriétés radiophysiques du faisceau synchrotron, en prenant en considération les interactions photo-électriques avec les PdCI, permettaient d'obtenir des caractéristiques dosimétriques quasi superposables à celles de la STEREO concernant la cohérence entre la dose prescrite aux volumes cibles et la dose délivrée. On notera que l'irradiation selon la technique STEREO s'effectuait de façon non coplanaire par arcthérapie avec 5 arcs d'orientation crânio-caudale alors que l'irradiation selon la technique SSRT/PdCI s'effectuait de façon coplanaire dans un plan transverse par l'intermédiaire de 10 faisceaux équi-répartis à 360° (*Figure 3*). Pour les différentes techniques, l'écart entre la D2% et la D98% était très faible avec une D50% de l'ordre de 31 – 32 Gy sauf pour la RCMI où la D50% était de 27,2 Gy en concordance avec la dose attendue de 23,1 Gy sur l'isodose 70% de recouvrement du PTV\_Tumeur. Un gradient de dose intra-tumoral plus faible et donc une meilleure homogénéité de la dose sur le volume tumoral était une des caractéristiques principales de l'irradiation par RCMI. La Dmax reçue en SSRT/PdCI par le GTV\_Tumeur et le PTV\_Tumeur était de près de 43 Gy en 3 fractions. Ce très fort gradient de dose au sein des volumes cibles était en rapport avec une prise de contraste hétérogène du volume tumoral. En effet, dans les zones de prise de contraste maximale où la concentration en produit de contraste dépassait 3 mg/mL, le surdosage du rayonnement synchrotron par effet photoélectrique était le plus important. Nous pouvons émettre l'hypothèse que cet effet de « BOOST » focalisé dans les zones de prise de contraste et donc possiblement dans les zones de néoangiogenèse conférerait à ce mode d'irradiation (SSRT/PdCI) de meilleures propriétés antiprolifératives pour la partie « active » de la tumeur ainsi qu'une accentuation des propriétés antiangiogéniques / vaso-occlusive d'une irradiation stéréotaxique hypofractionnée. Dans ce cas une hétérogénéité de dose au sein du volume tumorale serait un atout avec la préservation du parenchyme cérébral sain et des OAR.

Il est nécessaire de rappeler que le but de la radiothérapie en condition stéréotaxique est de permettre d'administrer une dose maximale antitumorale au volume cible de façon conformée et focalisée et de délivrer un minimum de dose au tissu sain constitué essentiellement des OAR (33).

Dans notre cas, compte tenu de la localisation de la métastase à irradier (proche des noyaux gris centraux à gauche), il existait de nombreux OAR dont le fonctionnement physiologique pourrait être altéré par une dose totale d'irradiation trop importante mais surtout d'une dose par fraction trop élevée.

La dose maximale au tronc cérébral a été fixée à 24 Gy en 3 fractions de 8 Gy, ce qui correspondrait, en utilisant le modèle linéaire-quadratique avec un  $\alpha/\beta$  de 2, à une dose d'environ 54 Gy sur un volume inférieur à 2% du volume du tronc cérébral. La technique qui épargnait le mieux le tronc cérébral était la RC3D avec une Dmax de 18,8 Gy, une D2% de 9,3 Gy et une D50% de 1,3 Gy, mais au prix d'une mauvaise couverture du PTV\_Tumeur par fermeture du champ d'irradiation dans le but de masquer par des lames la partie du tronc cérébral qui apparaissait dans le champ du faisceau. La RCMI permettait une Dmax de 24,4 Gy avec une D2% de 18,5 Gy et une D50 de 0,9 Gy ce qui restait acceptable. La STEREO et la SSRT/PdCI présentaient les mêmes caractéristiques dosimétriques concernant le tronc cérébral avec respectivement des Dmax de 25 Gy et de 24,7 Gy, des D2% de 15,3 Gy et de 14,5 Gy et des D50% de 5,3 Gy et de 4,6 Gy. Il existait une meilleure préservation du tronc cérébral en utilisant la SSRT/PdCI du fait d'une irradiation coplanaire axiale alors que l'irradiation STEREO s'effectuait de façon non coplanaire par faisceaux d'orientation crânio-caudale, se focalisant en certains points dans des zones proches du tronc cérébral notamment au niveau de la partie supérieure gauche du mésencéphale. Cette limite de la technique résultait de l'impossibilité d'orienter les arcs de STEREO selon un plan axial correspondant approximativement à la base du crâne du fait d'un risque de collision entre la table et la tête de l'accélérateur linéaire sur laquelle est fixé le collimateur micromultilame additionnel M3<sup>®</sup>. La SSRT n'était pas applicable en se basant sur les contraintes de dose aux OAR avec une Dmax au tronc cérébral de 28,1 Gy et un V15Gy proche de 7%. Pour les mêmes raisons, le chiasma optique semblait plus préservé par la SSRT/PdCI avec une Dmax à 21,1 Gy et un V20Gy < 0,1 % alors qu'en STEREO, la Dmax est de 23,2 Gy avec un V20Gy d'environ 4,7% et une D50% de 13,4 Gy. Le risque de cécité n'était donc pas négligeable dans ce cas. Concernant la préservation mnésique avec les HDV de l'hippocampe gauche (homolatéral à la

lésion), la SSRT/PdCI semble être la meilleure technique avec une Dmax de 18,2 Gy, une D50% à 11,8 Gy, une D2% à 15,5 Gy. La RC3D pourrait présenter de meilleures caractéristiques dosimétriques au prix d'une moins bonne couverture du PTV\_Tumeur associée à un volume de l'isodose 70% trop important provoquant une irradiation inadaptée de parenchyme cérébral sain. Concernant la préservation des fonctions endocrines de l'hypophyse, les caractéristiques dosimétriques de la STEREO et de la SSRT/PdCI étaient superposables avec des Dmax d'environ 12,5 Gy à 14,5 Gy, des D2% d'environ 11 Gy à 12 Gy et des D50% de 6 à 7 Gy. Les doses reçues par l'hypophyse en RC3D et en RCMI étaient très inférieures. Concernant les nerfs optiques, les paquets acoustico-faciaux, les cochlées et les vestibules, les techniques qui apportaient le plus de doses d'irradiation et qui présentaient les moins bons HDV étaient la SSRT et la SSRT/PdCI.

Ces moins bonnes caractéristiques dosimétriques étaient corrélées au fait que la SSRT sans ou avec PdCI était réalisée de façon coplanaire alors que l'orientation crânio-caudale des faisceaux d'arc de stéréotaxie épargnait de façon géométrique ces différents OAR. Nous pouvions également émettre l'hypothèse que la situation intra-osseuse de ces différentes structures impactait sur l'augmentation de la dose par effet photoélectrique sur un matériau dense tel que le tissu osseux avec augmentation localisée de la dose d'un faisceau synchrotron de 80 keV. D'ailleurs, un des points critiques d'une irradiation par faisceau synchrotron concernait la dose reçue au tissu osseux, notamment au crâne. Du fait de ses propriétés physiques, le rayonnement synchrotron monochromatisé de basse énergie (80 keV) était fortement absorbé par les tissus de densité importante tels que l'os, le crâne dans notre cas (*Figure 7*). En SSRT et en SSRT/PdCI, les doses reçues aux crânes étaient significatives avec des Dmax de 66,7 Gy et de 58,5 Gy en 3 fractions, pouvant faire craindre un risque d'ostéoradionécrose et d'alopécie définitive en regard des « points d'entrée » des différents faisceaux d'irradiation. La disposition équi-répartie des 10 faisceaux d'irradiation synchrotron permet d'atténuer cette toxicité. Dans ce contexte, il faudrait prendre en compte, le cas échéant, la présence de volet de crâniotomie en cas d'antécédents de neurochirurgie, possible dans ce type de situation.

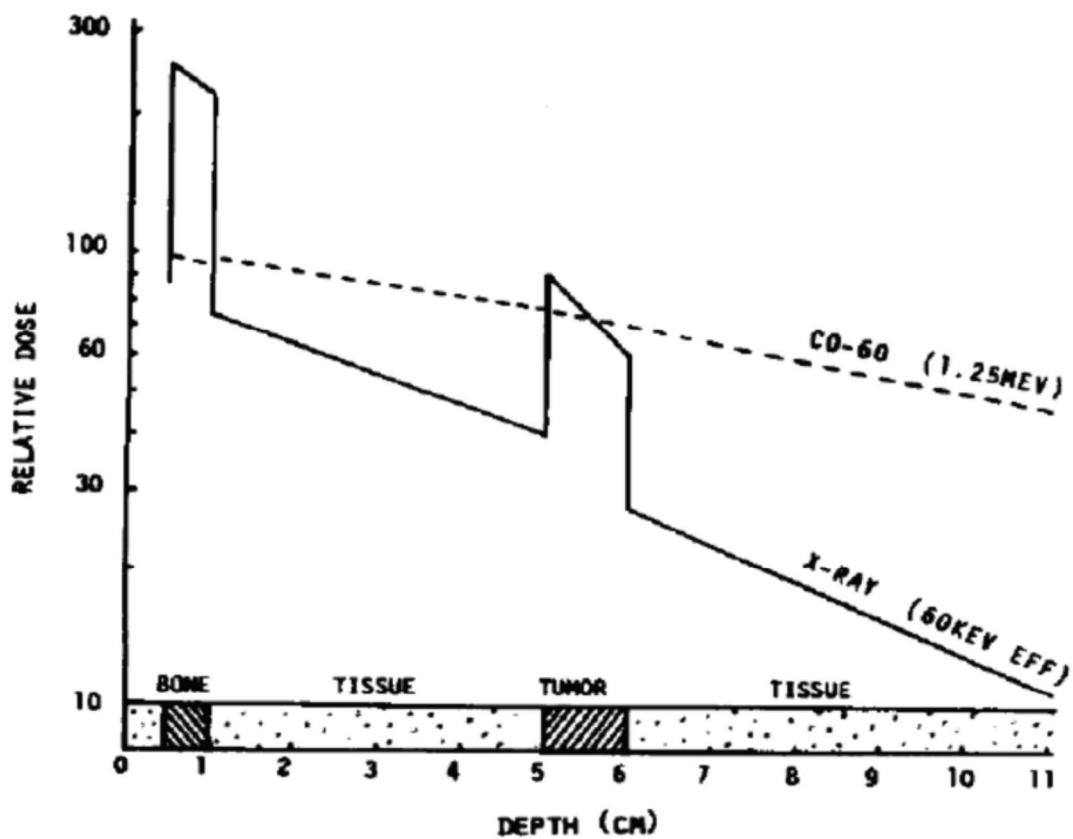


Figure 7. Rendement de dose en profondeur dans un cerveau avec une tumeur chargée en iode à 4 mg/mL pour 2 types de rayonnements : en pointillé, des photons de 1,25 MeV (source de cobalt 60) et en trait plein des photons de 60 keV. L'effet différentiel dû à la présence d'iode n'est visible qu'avec les photons de basse énergie. Cependant l'os reçoit aussi une dose plus importante.

Pour effectuer une comparaison de ces 5 techniques, nous avons été confrontés à différents problèmes. Pour pallier certains, une seule délinéation a été effectuée pour l'ensemble des différents plans de traitement permettant de diminuer le risque de biais mais d'autres limites sont apparues. Premièrement, malgré l'utilisation identique des volumes délinéés, nous avons été obligés d'utiliser 3 TPS différents permettant la génération des dosimétries et HDV pour chaque plan de traitement de chaque technique utilisée avec des modalités de calculs différentes. Pour la RC3D et la RCMI, il s'agissait d'Eclipse® de Varian® utilisant un algorithme de calcul de type PBC®, pour la STEREO, il s'agissait de Iplan® de BrainLab® utilisant également un algorithme de calcul de type PBC® et pour la SSRT et la SSRT/PdCI, il s'agissait d'ISOgray® de DOSIsoft® adapté de façon expérimentale aux propriétés du faisceau synchrotron et à la présence de produit de contraste au cours de l'irradiation. Chaque dosimétrie a été réalisée par un dosimétriste ou un radiophysicien différent ce qui pouvait introduire un biais de suggestivité et d'expérience dans cette comparaison. Deuxièmement, les effets de renforcement de dose provoqués par une irradiation obtenue par un faisceau synchrotron en présence de produit de contraste n'étaient pas totalement déterminés avec une possibilité de sous-estimation par le TPS des doses effectivement reçues au sein du volume tumoral qui se rehaussait fortement après injection de PdCI (18). De même, il n'était pas possible de modéliser, de façon certaine, les doses et les effets biologiques de ce type d'irradiation au niveau des gros vaisseaux cérébraux où la concentration en PdCI restait importante durant l'ensemble de l'irradiation (18).

Au final, notre comparaison se basait principalement sur des paramètres dosimétriques par l'analyse des HDV tout en intégrant quelques données de radiobiologie. Les NTCP (Normal Tissue Complication Probability) ou TCP (Tumour Control Probability) n'ont pas été prises en compte dans cette étude. Seules les Dmax aux OAR, déterminées de façon empirique pour l'irradiation hypofractionnée ont été utilisées. La dose intégrale n'a pas pu être établie dans ces différentes situations.

## 5. Conclusion :

Les tumeurs cérébrales malignes primitives ou secondaires sont particulièrement complexes à traiter par radiothérapie. En effet, la planification thérapeutique doit prendre en compte d'une part la dose maximale efficace à délivrer aux cibles tumorales (GTV et PTV) mais également la proximité des cibles avec des organes à risque encéphaliques tel que le tronc cérébral, le chiasma, les nerfs optiques ou encore les hippocampes et l'ensemble du parenchyme cérébral sain. Une irradiation à des doses trop importantes, dépassant les seuils limites de tolérance de ces OAR, peuvent engendrer des effets indésirables sévères surtout en cas d'irradiation hypofractionnée à forte dose par fraction.

Dans cette première partie de notre étude, il s'agissait de déterminer quelle était la technique de radiothérapie « moderne » la plus adaptée pour l'irradiation d'une métastase cérébrale unique, profonde et inopérable qui permettait d'administrer la dose prescrite efficace tout en préservant au maximum les organes à risque au voisinage. Le gain dosimétrique sur la conformation tumorales et la préservation des organes à risque devait être pondéré par le risque encore mal connu d'effets secondaires indésirables à court ou long terme créés par l'utilisation de ces nouvelles techniques innovantes (34) (35) (36).

Après comparaison des résultats des paramètres dosimétriques et radiobiologiques obtenus pour ces 5 techniques de radiothérapie, il semblait que le traitement le plus optimal pour l'irradiation d'une métastase cérébrale unique, profonde, inopérable, soit obtenu par l'intermédiaire de la STEREO par arcthérapie multifaisceaux, par rapport à la RC3D, la RCMI et la SSRT. Néanmoins, les Dmax au niveau du tronc cérébral et du chiasma optique étaient plus importantes compte tenu de l'angulation des arcs et de leur orientation crânio-caudale. La RCMI apportait une meilleure homogénéité des doses aux différents volumes cibles mais distribuait des doses trop importantes aux OAR, dépassant les seuils critiques de toxicité. Les paramètres obtenus par la SSRT/PdCI étaient très proches de ceux de la STEREO avec un recouvrement des volumes cibles adapté et une délivrance des doses prescrites optimale mais également une meilleure préservation des OAR critiques (tronc cérébral et chiasma optique) du fait de l'utilisation de multifaisceaux coplanaires en tomothérapie synchrotron.

En se basant sur cette comparaison, la STEREO doit rester, pour l'instant, la technique de référence dans le traitement des métastases cérébrales uniques +/- associée à une irradiation panencéphalique seconde. La SSRT en présence d'éléments lourds intra-tumoraux (PdCl, platine, or...) apparaît être un technique prometteuse par ses propriétés physiques, dosimétriques et éventuellement radiobiologiques mais nécessite encore la réalisation de nombreuses études cliniques afin de l'évaluer et la maîtriser.



## **PARTIE II**

## **1. Introduction :**

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons analysé 5 plans de traitements radiothérapeutiques concernant 5 patientes différentes présentant chacune des localisations secondaires intracérébrales d'une néoplasie de primitifs variés pouvant bénéficier d'une irradiation focalisée en conditions stéréotaxiques. Pour chacune des 5 patientes, une comparaison dosimétrique a été effectuée entre la STEREO par arcthérapie et la tomothérapie en conditions stéréotaxiques par RS en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI).

Comme dans la première partie, la comparaison s'est portée sur la conformation de la dose au volume cible prévisionnel (PTV\_Tumeur) et sur l'évaluation des doses reçues par les différents organes à risque (OAR), en utilisant essentiellement des paramètres dosimétriques incluant la balistique des faisceaux d'irradiation utilisée pour chaque traitement, des paramètres radiobiologiques ou encore les caractéristiques morphologiques et anatomiques des différentes métastases traitées.

Les objectifs de cette deuxième partie étaient de confirmer que les caractéristiques dosimétriques de la SSRT/PdCI restaient superposables à celles de la STEREO pour des patientes différentes mais également d'évaluer l'impact des variations liées aux différentes lésions tumorales sur le plan de leur localisation intracérébrale, de leur histologie, de leur taille et de leur prise de contraste respective.

## **2. Patients et méthode :**

### **2.1 Caractéristiques des patientes :**

Cette analyse dosimétrique se basait sur les données anatomiques et clinico-biologiques de 5 patientes en bon état général (PS < 2, Indice de Karnofski > 70%) incluses dans une étude de phase 1 réalisée à l'ESRF de Grenoble évaluant la faisabilité d'une irradiation cérébrale stéréotaxique de métastases cérébrales par rayonnement synchrotron en présence d'un produit de contraste iodé.

La patiente n°1 était une femme de 34 ans qui présentait plusieurs localisations cérébrales intra-ventriculaires, notamment au niveau des 2 cornes frontales des ventricules latéraux, secondaires à un mélanome malin de type SSM, initialement de

localisation cervicale gauche. Une IRM cérébrale réalisée dans le cadre d'un syndrome méningé avait mis en évidence des lésions présentant les mêmes caractéristiques avec des images en hypersignal en séquence T1 et T2, se rehaussant de façon globalement homogène en séquence T1 après injection de gadolinium en faveur de localisations secondaires d'un mélanome. Elles se situaient, pour celles de plus grande taille, au niveau des 2 cornes frontales des ventricules latéraux droit et gauche mesurant respectivement 15 mm et 12 mm de plus grand axe, associées à d'autres localisations d'allure méningée < 5 mm de grand axe au niveau des cornes occipitales des 2 ventricules latéraux et au niveau du 4<sup>ème</sup> ventricule dans sa partie postérieure. Il a été décidé une irradiation stéréotaxique première selon le protocole ESRF de la lésion de la corne frontale droite dont le volume était estimé de 2,9 cm<sup>3</sup> (*Figure 8*).

La patiente n°2 était une femme de 62 ans présentant des localisations cérébrales, intra-parenchymateuses, intra-axiales, secondaires à un adénocarcinome broncho-pulmonaire TTF1 (+) initialement du lobe moyen. Une IRM réalisée dans le cadre de céphalées et de troubles de la vigilance avait permis de mettre en évidence 3 localisations cérébrales secondaires se caractérisant par un hypo/isosignal T1, un hypersignal T2 et un rehaussement après injection de gadolinium en séquence T1. Ces lésions se localisaient : Au niveau fronto-pariétale gauche accolée aux structures osseuses frontales et sus-orbitaires, de 25 mm de grand axe et au niveau cérébelleux avec 2 lésions, une hémisphérique gauche de 7 mm et une paramédiane droite de 8 mm. Il a été décidé une irradiation stéréotaxique première selon le protocole ESRF de la lésion fronto-pariétale gauche de volume initiale de 5,5 cm<sup>3</sup> (*Figure 9*).

La patiente n°3 était une femme âgée de 67 ans qui présentait 2 localisations secondaires cérébrales, intra-parenchymateuses, intra-axiales d'un adénocarcinome mammaire initialement du sein droit. En IRM, une première lésion était située au niveau pariétal gauche au sein du cortex prémoteur présentant un iso/hyposignal T1 et T2 avec hypersignal T2 périphérique en « doigt de gant » en rapport avec un œdème périlésionnel significatif. Cette tumeur se rehaussait fortement de manière hétérogène après injection de gadolinium et mesurait 20 mm de grand axe proche de la paroi osseuse pariétale du crâne sans en être au contact. La deuxième lésion était située au niveau occipital gauche et présentait les mêmes caractéristiques IRM avec une nécrose centro-tumorale moindre, mesurant 18 mm de grand axe. La lésion cible de

l'irradiation stéréotaxique ESRF était la lésion la plus antérieure, au niveau pariétale gauche dont le volume était de 7,4 cm<sup>3</sup> (*Figure 10*).

La patiente n°4 était une femme de 68 ans qui présentait une lésion cérébrale unique intra-parenchymateuse, intra-axiale, secondaire à un adénocarcinome pulmonaire initialement du lobe inférieur gauche. Cette lésion d'environ 0,8 cm de grand axe, apparaissait en IRM en hyposignal T1, hypersignal T2 avec rehaussement homogène significatif en séquence T1 après injection de gadolinium. Cette lésion d'un volume de 0,5 cm<sup>3</sup> a été prise pour cible dans le cadre du protocole d'irradiation stéréotaxique à l'ESRF (*Figure 11*).

La patiente n°5 était une femme de 70 ans présentant une localisation métastatique unique, cérébrale, intra-axiale, intra-parenchymateuse, secondaire à un mélanome malin sans localisation primitive retrouvée, évoluant sur le plan métastatique au niveau viscérale depuis environ une dizaine d'année (avec atteinte pulmonaire, hépatique et ganglionnaire profonde contrôlées). Il s'agissait d'une lésion tumorale secondaire, hétérogène, apparaissant à l'IRM, en hypersignal T1 et T2, et se rehaussant de façon hétérogène après injection de gadolinium. Elle se localisait au niveau des noyaux gris centraux en regard de la tête du noyau caudé gauche associé à un discret œdème périphérique (hypersignal T2 en IRM), effectuant un effet de masse significatif sur la corne frontale du ventricule latérale gauche. Cette lésion cible mesurait environ 35 mm de plus grand axe pour un volume de 22,7 cm<sup>3</sup> (*Figure 8*).

Aucune de ces différentes lésions n'étaient opérables compte tenu de leur localisation ou de leur multiplicité au niveau cérébral.

## 2.2 Définition des volumes et des contraintes de dose :

Pour ces 5 patientes, le volume prévisionnel d'irradiation de la cible tumorale (PTV\_Tumeur) a été défini en effectuant une expansion géométrique de 3 mm autour du volume cible tumoral (GTV\_Tumeur) figuré par les limites de la prise de contraste périphérique en séquence T1 injectée avec du gadolinium après coregistration du scanner dosimétrique de centrage et de l'IRM diagnostique réalisée en préthérapeutique. Cette marge millimétrique a été utilisée pour les 2 techniques d'irradiation (STEREO et SSRT/PdCI) de cette étude dosimétrique. Elle permettait de s'affranchir des fluctuations de repositionnement de la patiente et a été possible grâce à l'utilisation d'un masque de contention stéréotaxique maintenu par un système de fixation BrainLab® augmentant de façon significative la précision géométrique des 2 techniques d'irradiation utilisées.

Dans chacune des 2 techniques, la prescription de la dose a été réalisée à l'isocentre de la tumeur à 33 Gy (3 fractions de 11 Gy) et l'isodose de recouvrement du PTV était l'isodose 70%, qui devait correspondre à 23,1 Gy (3 fractions de 7,7 Gy). La planification d'un traitement virtuel a été établie pour un étalement d'une semaine, avec un fractionnement de type un jour sur deux soit les lundis, mercredis et vendredis. En réalité, seule une fraction de 5 Gy était administrée sur le volume cible tumoral, secondairement complétée par une fraction de 6 Gy et 2 fractions de 11 Gy en irradiation STEREO (dite « classique »). Pour effectuer une comparaison dosimétrique représentative entre les 2 modalités d'irradiation, nous nous sommes basés sur des prescriptions de doses similaires soit 23,1 Gy au PTV et 33 Gy à l'isocentre en 3 fractions avec une dosimétrie réalisée en « *intention de traiter* » selon les protocoles d'irradiation cérébrale stéréotaxique utilisés dans notre établissement. En réalité, l'essai clinique d'où sont extraites ces données, utilisait une irradiation hybride/mixte cumulant 1 fraction de 5 Gy en SSRT/PdCI et 3 fractions en STEREO (6 Gy, 11 Gy et 11 Gy). La comparaison dosimétrique en *intention de traitée* consistait à effectuer 2 dosimétries en parallèle, avec les mêmes contraintes de prescription médicale, mais en utilisant 2 techniques différentes, ici la STEREO et la SSRT/PdCI afin de déterminer quelle technique était la plus adaptée à utiliser. Cette méthode permettait une comparaison objective des doses sachant que les données finales obtenues étaient virtuelles.

Dans le cadre de cette comparaison de planification radiothérapique, nous avons considéré plusieurs organes à risques intracrâniens : le tronc cérébral, le chiasma optique, les nerfs optiques, les yeux avec les cristallins, les paquets des nerfs acoustico-faciaux incluant les cochlées et les vestibules, l'encéphale in toto en distinguant les lobes temporaux et les os du crâne.

Ces différents organes ainsi que les volumes cibles (GTV\_Tumeur et PTV\_Tumeur) ont été délinés par 2 médecins oncologues-radiothérapeutes sur le logiciel de planification de traitement (TPS) Iplan® 4.1.1 de BrainLab® pour la réalisation du plan de traitement utilisant l'arthérapie en STEREO puis transféré / exporté sur le TPS ISOgray® de DOSIsoft® adapté au RS et à la SSRT/PdCI. Une seule délimitation a donc été faite pour les 2 plans de traitement.

L'évaluation des doses reçues par les organes à risque a été réalisée à partir des contraintes de dose regroupées dans le *Tableau 1* (19) (20) (21) (22) (23) (24).

### **2.3 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par arthérapie (STEREO) :**

La STEREO a été planifiée à l'aide du TPS Iplan® 4.1.1 de BrainLab® utilisant l'algorithme de calcul PBC® optimisé pour les irradiations focalisées en conditions stéréotaxiques. La dose a été délivrée par le même accélérateur linéaire de type CLINAC® 600 CD de Varian® muni d'un collimateur Millenium de 80 lames associé à un collimateur additionnel micromultilame m3 de BrainLab® possédant 52 lames de 3 mm d'épaisseur en projection à l'isocentre. Chaque séquence d'irradiation utilisait plusieurs arcs de traitement avec modulation simultanée de la forme de la projection tumorale des champs à l'isocentre sans modulation d'intensité ou du débit de dose associé (*Figures 8, 9, 10, 11, 12*).

Pour la patiente n°1, 3 arcs dynamiques de photons X de 6 MV ont été utilisés correspondant à 3 angulations différentes de table soit 50°, 270° et 310°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 210° à 330° pour l'arc 1, de 30° à 150° pour les arcs 2 et 3. Le collimateur multilame était tourné en position 270°.

Pour la patiente n°2, 5 arcs dynamiques de photons X de 6 MV ont été utilisés correspondant à 5 angulations différentes de table soit 10°, 50°, 270°, 310° et 350°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour les arcs 1 et 2, de 30° à 70° pour l'arc 3, de 270° à 0° pour l'arc 4 et de 230° à 330° pour l'arc 5. Le collimateur multilame était tourné en position 270°.

Pour la patiente n°3, 4 arcs dynamiques de photons X de 6 MV ont été utilisés correspondant à 4 angulations différentes de table soit 50°, 270°, 310° et 355°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour l'arc 1, de 60° à 120° pour l'arc 2, de 80° à 130° pour l'arc 3 et de 250° à 330° pour l'arc 4. Le collimateur multilame était tourné en position 270°.

Pour la patiente n°4, 4 arcs dynamiques de photons X de 6 MV ont été utilisés correspondant à 4 angulations différentes de table soit 10°, 50°, 270°, 310°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour les arcs 1 et 2, de 230° à 330° pour les arcs 3 et 4. Le collimateur multilame était tourné en position 270°.

Pour la patiente n°5, 5 arcs dynamiques de photons X de 6 MV ont été utilisés correspondant à 5 angulations différentes de table soit 10°, 50°, 270°, 310°, 350°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 60° à 100°. Le collimateur multilame était tourné en position 270°.

#### **2.4 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par rayonnement synchrotron (SSRT) :**

La SSRT/PdCI a été planifiée avec le logiciel ISOgray® de DOSIsoft® adapté aux caractéristiques physiques du RS utilisant le module de calcul de dose par simulation Monte Carlo PENELOPE®, permettant de modéliser au plus proche de la réalité, les interactions mises en œuvre en SSRT, en tenant compte de l'augmentation de la dose liée à la présence d'agent de contraste intra-tumoral (14). Le produit de contraste utilisé était du IOMERON 400® de Bracco Spa® injecté en veine périphérique par un injecteur habituellement dédié au scanner réadapté sur la plateforme du synchrotron (Swiss Medical Care, CT Express 3D®). Le protocole de perfusion de produit de contraste iodé a consisté en un bolus d'IOMERON 400® de 40 mL à la vitesse de 4 mL/seconde à T0 puis 5 minutes après, d'une perfusion lente de 160 mL d'IOMERON 400® à la vitesse de 0,5 mL/seconde (*Figure 4*).

L'irradiation selon le mode SSRT/PdCI s'effectuait durant la phase de plateau de la prise de contraste intra-tumorale, déterminée par une première mesure de perfusion lors de la réalisation du scanner dosimétrique, équivalent à une concentration intra-tumorale en produit de contraste iodé minimale de 3 mg/mL dans ce cas.

Une fois le tissu tumoral chargé en élément lourd (PdCl), il était irradié par le faisceau monochromatique. L'irradiation était rendue conformationnelle grâce à la présence d'un cache en alliage lourd (Cerrobend®) spécifique pour chaque incidence d'irradiation. La patiente effectuait une série de montées et de descentes face au faisceau afin que celui-ci balaye de manière homogène toute la hauteur du champ d'irradiation. En effet, le faisceau ne fait que 2 mm de hauteur selon l'axe vertical alors que le champ à irradier, pour couvrir toute la hauteur du PTV\_TUMEUR, fait plus de 40mm de hauteur (*Figure 5*). Une fois la dose délivrée pour une incidence, le sujet à irradier tournait alors sur lui-même avec un centre de rotation défini par l'isocentre tumoral afin d'être positionné correctement pour recevoir l'incidence d'irradiation suivante. Et ainsi de suite pour la totalité des champs isocentriques planifiés. La multiplication des incidences permet notamment de diminuer la dose à l'os.

Pour la patiente n°1, l'irradiation a été réalisée selon une balistique à 10 faisceaux coplanaires isocentrés d'angulations suivantes : 10°, 40°, 80°, 130°, 160°, 190°, 220°, 260°, 310°, 340° (*Figure 8*) aux photons X monochromatiques de 80 keV en présence de produit de contraste (SSRT/PdCl).

Pour la patiente n°2, l'irradiation a été réalisée selon une balistique à 5 faisceaux coplanaires isocentrés d'angulations suivantes : 0°, 30°, 60°, 80°, 330° (*Figure 9*) aux photons X monochromatiques de 80 keV en présence de produit de contraste (SSRT/PdCl).

Pour la patiente n°3, l'irradiation a été réalisée selon une balistique à 10 faisceaux coplanaires isocentrés d'angulations suivantes : 10°, 40°, 80°, 120°, 160°, 190°, 220°, 260°, 300°, 340° (*Figure 10*) aux photons X monochromatiques de 80 keV en présence de produit de contraste (SSRT/PdCl).

Pour la patiente n°4, l'irradiation a été réalisée selon une balistique à 8 faisceaux coplanaires isocentrés à la tumeur d'angulations suivantes : 0°, 50°, 90°, 130°, 180°, 230°, 270°, 310°, (*Figure 11*) aux photons X monochromatiques de 80 keV en présence de produit de contraste (SSRT/PdCl).

Pour la patiente n°5, l'irradiation a été réalisée selon une balistique à 10 faisceaux coplanaires isocentrés d'angulations suivantes : 10°, 50°, 90°, 120°, 150° ; 190°, 230°, 270°, 300°, 330° (*Figure 12*) aux photons X monochromatiques de 80 keV en présence de produit de contraste (SSRT/PdCl).

La forme géométrique de chaque champ d'irradiation, pour chaque patiente et pour toutes les angulations, était déterminée par un collimateur fixe coulé en monobloc



de Cerrobend® sur un moule réalisé par fraisage par machine à commande numérique dans une plaque en polymère plastique à partir des données issues du TPS ISOgray®.

## **2.5 Repositionnement du patient – Contention stéréotaxique :**

Le repositionnement millimétrique de la tête des patientes s'effectuait, pour chaque modalité d'irradiation, par l'intermédiaire d'un masque de contention dit stéréotaxique, thermoformé, fixé sur un arceau stéréotaxique BrainLab®. Les irradiations effectuées en STEREO étaient planifiées en décubitus dorsal alors que les irradiations en SSRT/PdCI étaient planifiées en position assise du fait des caractéristiques géométriques de la ligne médicale du synchrotron (*Figure 5*).

Le repositionnement final du patient avant irradiation par le CLINAC 600 était réalisé par l'intermédiaire du système EXACTRAC de BrainLab® permettant une irradiation guidée par l'image (IGRT), utilisant une caméra infrarouge localisant 3 billes réfléchissantes situées sur le masque de stéréotaxie ainsi qu'un recalage sur l'image osseuse du crâne en cas de nécessité (par imagerie orthogonale obliquée kV/kV). Le repositionnement en SSRT s'effectuait également par l'intermédiaire des 3 billes fixées sur le masque de stéréotaxie mais localisées dans l'espace après la réalisation d'une tomodensitométrie transverse de repositionnement par RS (réalisée par une hélice verticale de 40 rotations complètes du patient) qui restituait le rapport des coordonnées des billes avec celles de l'isocentre de la tumeur cible.

## **2.6 Choix des indices de comparaison :**

La comparaison dosimétrique s'est portée sur des paramètres dosimétriques physiques et sur des paramètres radiobiologiques pour tenir compte des différents types de rayonnement utilisés, mais également des phénomènes d'interaction photons-matières en présence de produit de contraste iodé (17) (18). Les paramètres dosimétriques ont été obtenus à partir des histogrammes dose-volume (HDV) de chaque patiente (19) (20) (21) (22) (23) (24).

Nous avons retenu comme éléments de comparaison : Le volume de l'isodose de recouvrement du PTV\_Tumeur soit l'isodose 70% ou 23,1 Gy ainsi que ses dimensions dans les 3 plans, la dose maximale (Dmax) appliquée aux différents volumes cibles (GTV\_Tumeur et PTV\_Tumeur) ainsi qu'au niveau des OAR mais

également, pour ces différents volumes, la dose minimale reçue ( $D_{min}$ ) et la dose moyenne reçue ( $D_{moy}$ ).

Nous avons également utilisé les outils de comparaisons dosimétriques décrits par L. Feuvret (32) tel que :

- l'indice de conformité ou de conformation (IC) qui correspondait au rapport entre le volume de l'isodose de référence et le volume du PTV\_Tumeur et qui devait être égal à 1 pour que la conformation soit idéale. Si l'IC était supérieur à 1, le volume irradié était supérieur à celui de la tumeur et incluait des tissus sains, si cet indice était inférieur à 1, la tumeur n'était que partiellement irradiée. Si la valeur se situait entre 1 et 2, les règles de réalisation du plan de traitement étaient alors respectées ; si la valeur se situait entre 0,9 et 1 ou 2 et 2,5 une déviation mineure était retenue et pour des valeurs  $< 0,9$  ou  $> 2,5$ , la déviation était considérée comme majeure.

- L'indice d'homogénéité (IH) qui correspondait au rapport entre l'isodose maximale ( $D_{max}$ ) reçue par le volume cible et l'isodose de référence qui devait être inférieur ou égal à 2 pour que le protocole soit respecté.

- L'indice de couverture (ICo) qui correspondait au rapport entre l'isodose minimale entourant la tumeur ( $D_{min}$ ) et l'isodose de référence (V70%), si l'isodose de prescription couvrait plus de 90% du PTV\_Tumeur, le traitement était reconnu comme protocolaire.

- L'indice de conformation tumorale (TCo) qui correspondait au rapport entre le volume du PTV\_Tumeur couvert par l'isodose 70% et le volume du PTV\_Tumeur.

On notera que le calcul de la dose intégrale n'était pas réalisable dans cette étude compte tenu de limites d'acquisition scannographique non définies au niveau de notre protocole d'étude.

## **2.7 Mesure de la perfusion tumorale intracérébrale en PdCI :**

Pour la réalisation du traitement en SSRT/PdCI, la prise de contraste cérébrale et tumorale a été modélisée en « fausses couleurs » par l'intermédiaire d'un algorithme de calcul du TPS ISOgray<sup>®</sup> de DOSIsoft<sup>®</sup>, adapté au Synchrotron, à partir des données de densités scannographiques (Unités Housefield, UH) issues du scanner dosimétrique de centrage au cours duquel une séquence de perfusion a été réalisée.

Le protocole utilisé pour effectuer la mesure de la perfusion tumorale intracérébrale consistait en l'injection d'un bolus de PdCI de 40 mL d'IOMERON 400<sup>®</sup>

à la vitesse de 4 mL/s à T0 suivie d'une perfusion de 160 mL d'IOMERON 400® à la vitesse de 0,25 à 0,5 mL/s avec réalisation d'une acquisition scannographique volumétrique encéphalique à T30 minutes. Ce scanner injecté servait de référence pour le calcul par le TPS de la charge d'iode dans la tumeur. Les paramètres d'acquisition des images par le scanner (Lightspeed General Electrics®, grand anneau) étaient : le mode hélicoïdal, avec environ 70 à 80 coupes de 2,5 mm d'épaisseur à 120 kVp et 376 mA.s (*Figure 5*).

### **3. Résultats :**

Les valeurs de doses obtenues correspondent à une modélisation/simulation dosimétrique pour chacune des 2 techniques étudiées.

#### **3.1 Caractéristiques physiques des volumes cibles (Tableau 4) (Figure 8, 9, 10, 11, 12) :**

Pour chaque patiente, le GTV\_Tumeur représentait le volume tumoral initial à irradier et le PTV\_Tumeur représentait le volume obtenu par une expansion géométrique isotrope de 3 mm du volume cible prévisionnel d'irradiation, GTV\_Tumeur.

Pour la patiente n°1, GTV\_Tumeur était d'environ de 2,8 cm<sup>3</sup> et le PTV\_Tumeur était de 10,7 cm<sup>3</sup> soit un diamètre moyen pour une sphère parfaite de 14 mm.

Pour la patiente n°2, le GTV\_Tumeur était d'environ de 5,4 cm<sup>3</sup> et le PTV\_Tumeur était de 13,1 cm<sup>3</sup> soit un diamètre moyen pour une sphère parfaite de 15 mm.

Pour la patiente n°3, le GTV\_Tumeur était d'environ de 7,5 cm<sup>3</sup> et le PTV\_Tumeur était de 15,4 cm<sup>3</sup> soit un diamètre moyen pour une sphère parfaite de 15 mm.

Pour la patiente n°4, le GTV\_Tumeur était d'environ de 0,5 cm<sup>3</sup> et le PTV\_Tumeur était de 2,6 cm<sup>3</sup> soit un diamètre moyen pour une sphère parfaite de 9 mm.

Pour la patiente n°5, le GTV\_Tumeur était de 22,7 cm<sup>3</sup> et le PTV\_Tumeur était de 34 cm<sup>3</sup> soit un diamètre moyen pour une sphère parfaite de 35 mm.

#### **3.2 Caractéristiques de la perfusion tumorale intracérébrale (Figure 8, 9, 10, 11, 12) :**

Les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) en PdCl (IOMERON® 400 mg) se retrouvaient principalement au niveau des différentes lésions tumorales avec des C<sub>max</sub> pour les 5 patientes (n°1 à 5) d'environ 7 mg/mL, 5 mg/mL, 7 mg/mL, 5 mg/mL et 8 mg/mL et des concentrations moyennes (C<sub>moy</sub>) toujours supérieures > 3 à 4

mg/mL. On pouvait visualiser sur la cartographie de perfusion que le tissu cutané-sous-cutané semblait se rehausser de façon très significative avec des concentrations en iode atteignant 8 à 10 mg/mL notamment pour la patiente n°4. Sur cette cartographie, l'os apparaissait en noir compte-tenu d'une densité massique très supérieure et le parenchyme cérébral apparaissait en bleu correspondant à la densité massique de l'eau. Les gros vaisseaux sanguins artériels (polygone de Willis, artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures) et veineux (sinus longitudinaux, transverses, sigmoïdes et le réseau veineux profond de Galien) présentaient une importante prise de contraste résiduelle circulante avec des concentrations s'étalant de 2 à 7 mg/mL.

### **3.3 Caractéristiques dosimétriques de l'irradiation des volumes cibles** (Figures 8, 9, 10, 11, 12) :

Pour la patiente n°1, le volume défini par la limite externe de l'isodose de recouvrement du PTV 70% de la dose de prescription était respectivement en STEREO et en SSRT/PdCI de 13,7 cm<sup>3</sup> et 14,4 cm<sup>3</sup>. Les diamètres moyens de ces volumes, en les considérant comme des sphères parfaites, étaient de 29,7 mm et de 31,2 mm.

Pour la patiente n°2, le volume défini par la limite externe de l'isodose de recouvrement du PTV 70% de la dose de prescription était respectivement en STEREO et en SSRT/PdCI de 19,3 cm<sup>3</sup> et 47,6 cm<sup>3</sup>. Les diamètres moyens de ces volumes, en les considérant comme des sphères parfaites, étaient de 33,3 mm et de 45,2 mm.

Pour la patiente n°3, le volume défini par la limite externe de l'isodose de recouvrement du PTV 70% de la dose de prescription était respectivement en STEREO et en SSRT/PdCI de 25,9 cm<sup>3</sup> et 22,3 cm<sup>3</sup>. Les diamètres moyens de ces volumes, en les considérant comme des sphères parfaites, étaient de 36,1 mm et de 33,2 mm.

Pour la patiente n°4, le volume défini par la limite externe de l'isodose de recouvrement du PTV 70% de la dose de prescription était respectivement en STEREO et en SSRT/PdCI de 6,0 cm<sup>3</sup> et 6,1cm<sup>3</sup>. Les diamètres moyens de ces volumes, en les considérant comme des sphères parfaites, étaient de 33,3 mm et de 45,2 mm.

Pour la patiente n°5, le volume défini par la limite externe de l'isodose de recouvrement du PTV 70% de la dose de prescription était respectivement en STEREO et en SSRT/PdCI de 49,3 cm<sup>3</sup> et 53,5 cm<sup>3</sup>. Les diamètres moyens de ces volumes, en les considérant comme des sphères parfaites, étaient de 45,5 mm et de 46,8 mm.

Pour des contraintes de prescription médicale initiale imposant 33 Gy à l'isocentre de la tumeur en 3 fractions de 11 Gy et une isodose de recouvrement du PTV de 70% de la dose prescrite, soit 23,1 Gy en 3 fractions de 7,7 Gy. Les doses reçues au niveau des différents volumes cibles sont résumées dans le *Tableau 4*.

En STEREO, les doses maximales reçues aux GTV et au PTV étaient homogènes pour l'ensemble des 5 patientes (n°1 à 5) avec respectivement, 34,0 Gy, 34,0 Gy, 34,9 Gy, 33,5 Gy, 34 Gy. Les Dmax au PTV étaient superposables. Par contre, en SSRT/PdCI les doses maximales reçues étaient extrêmement variables avec respectivement (patientes n°1 à 5) 45,5 Gy, 100,3 Gy, 64,4 Gy, 33,2 Gy et 42,9 Gy. Pour les patientes n°2 et n°3, les Dmax au PTV correspondaient à des valeurs très élevées à 110 Gy et 76 Gy.

La dose moyenne reçue en irradiation STEREO au GTV variait peu selon le patient, de 32,0 à 32,9 Gy et au PTV de 29,8 à 31,6 Gy alors qu'en SSRT/PdCI la Dmoy au GTV variait de 29,7 à 52,1 (patiente n°2) et pour le PTV de 27,7 Gy à 52,5 (patiente n°2).

La dose minimale reçue sur le PTV varie en STEREO de 23,6 Gy à 30,2 Gy mais restait toujours supérieure à la limite inférieure de dose devant couvrir le PTV de 23,1 Gy. En SSRT/PdCI, cette Dmin au PTV était respectivement (patientes n°1 à 5) de 16,4 Gy, 20,5 Gy, 20,6 Gy, 15,8 Gy et 23,1 Gy semblant ne pas correspondre à une couverture optimale du PTV mais des valeurs de D98% très acceptables de 22,1 Gy, 24,8 Gy, 28,1 Gy, 24,1 Gy et 25,7 Gy.

La D50% était homogène quelle que soit la technique d'irradiation ou la patiente concernée variant au PTV de 27,1 Gy à 34,7 Gy sauf pour la patiente n°2 avec une D50% à 41,9 Gy.

Pour les 5 patientes (n°1 à 5), les volumes tumoraux traités étaient respectivement de 2,7 cm<sup>3</sup>, 5,3 cm<sup>3</sup>, 7,4 cm<sup>3</sup>, 0,5 cm<sup>3</sup> et 22,7 cm<sup>3</sup>. Les PTV correspondant mesuraient 10,7 cm<sup>3</sup>, 13,1 cm<sup>3</sup>, 15,4 cm<sup>3</sup>, 2,7 cm<sup>3</sup> et 34 cm<sup>3</sup>. Le volume final de l'isodose 70% (23,1 Gy) de couverture optimale du PTV était

comparativement (de la patiente n°1 à 5) pour la STEREO et la SSRT/PdCI de 13,7/14,4 cm<sup>3</sup>, 19,3/47,6 cm<sup>3</sup>, 25,9/22,3 cm<sup>3</sup>, 6,0/6,1 cm<sup>3</sup>, 49,3/53,5 cm<sup>3</sup>.

### **3.4 Indices de comparaison dosimétrique pour chaque patiente :**

#### **3.4.1 Indice de conformité ou de conformation (IC) (*Tableau 4*):**

Pour les patientes de 1 à 5 et pour la STEREO vs la SSRT/PdCI, les indices de conformité étaient respectivement de 1,28/1,35 ; 1,47/2,48 ; 1,64/1,45 ; 2,30/2,26 et 1,45/1,57.

#### **3.4.2 Indice d'homogénéité (IH) :**

Pour les patientes de 1 à 5 et pour la STEREO vs la SSRT/PdCI, les indices d'homogénéité étaient respectivement de 1,47/1,97 ; 1,47/4,76 ; 1,51/3,30 ; 1,45/1,44 et 1,47/1,86.

#### **3.4.3 Indice de couverture (ICo) :**

Pour les patientes de 1 à 5 et pour la STEREO vs la SSRT/PdCI, les indices de couverture étaient respectivement de 0,71/1,0 ; 0,9/1,01 ; 0,89/0,96 ; 0,6/1,1 et 1,0/1,1.

#### **3.4.4 Indice de conformité ou de conformation tumorale (TCo) (*Tableau 4*) :**

Pour les patientes de 1 à 5 et pour la STEREO vs la SSRT/PdCI, les indices de conformité tumorale étaient respectivement de 99,5%/100% ; 99,8%/100% ; 99,8%/99,9% ; 99,5%/100% et 100%/100%.

		Patient n°1		Patient n°2		Patient n°3		Patient n°4		Patient n°5	
		STEREO	SSRT/PdCI	STEREO	SSRT/PdCI	STEREO	SSRT/PdCI	STEREO	SSRT/PdCI	STEREO	SSRT/PdCI
<b>Doses reçues au GTV_Tumeur</b>	Volume	2,9 cm3	2,7 cm3	5,5 cm3	5,3 cm3	7,6 cm3	7,4 cm3	0,5 cm3	0,5 cm3	22,7 cm3	22,7 cm3
	Dmax	34,0 Gy	45,5 Gy	34,0 Gy	100,3 Gy	34,9 Gy	64,4 Gy	33,5 Gy	33,2 Gy	34,0 Gy	42,9 Gy
	Dmoy	32,3 Gy	34,7 Gy	32,3 Gy	52,1 Gy	32,9 Gy	36,8 Gy	32,4 Gy	29,7 Gy	32,0 Gy	32,3 Gy
	Dmin	28,8 Gy	26,7 Gy	27,6 Gy	28,7 Gy	29,9 Gy	28,1 Gy	30,2 Gy	26,6 Gy	23,6 Gy	25,6 Gy
	D2%	33,7 Gy	43,2 Gy	33,7 Gy	93,4 Gy	34,0 Gy	45,0 Gy	33,7 Gy	33,0 Gy	33,8 Gy	37,1 Gy
	D50%	32,3 Gy	34,7 Gy	32,7 Gy	42,9 Gy	32,8 Gy	36,3 Gy	32,7 Gy	30,0 Gy	32,4 Gy	32,2 Gy
	D98%	30,7 Gy	29,7 Gy	29,0 Gy	29,7 Gy	30,4 Gy	30,7 Gy	30,0 Gy	28,4 Gy	28,5 Gy	28,0 Gy
<b>Doses reçues au PTV_Tumeur</b>	Volume	9 cm3	10,7 cm3	13,1 cm3	19,2 cm3	15,8 cm3	15,4 cm3	2,6 cm3	2,7 cm3	34,0 cm3	34,0 cm3
	Dmax	34,0 Gy	45,5 Gy	34,0 Gy	110 Gy	34,9 Gy	76,3 Gy	33,5 Gy	33,2 Gy	34,0 Gy	42,9 Gy
	Dmoy	29,8 Gy	30,0 Gy	30,9 Gy	52,5 Gy	31,6 Gy	36,2 Gy	30,0 Gy	27,7 Gy	31,1 Gy	31,0 Gy
	Dmin	16,4 Gy	23,1 Gy	20,5 Gy	23,4 Gy	20,6 Gy	22,2 Gy	15,8 Gy	25,4 Gy	23,1 Gy	24,8 Gy
	D2%	33,7 Gy	40,6 Gy	33,7 Gy	103 Gy	34,0 Gy	68,6 Gy	33,7 Gy	31,0 Gy	33,8 Gy	36,5 Gy
	D50%	30,4 Gy	29,0 Gy	32,2 Gy	41,9 Gy	32,0 Gy	34,7 Gy	30,4 Gy	27,1 Gy	31,7 Gy	31,4 Gy
	D98%	22,1 Gy	25,4 Gy	24,8 Gy	26,1 Gy	28,1 Gy	23,8 Gy	24,1 Gy	26,1 Gy	25,7 Gy	26,0 Gy
<b>Caractéristiques de l'Isodose 70%</b>	Volume	13,7 cm3	14,4 cm3	19,3 cm3	47,6 cm3	25,9 cm3	22,3 cm3	6,0 cm3	6,1 cm3	49,3 cm3	53,5 cm3
	Diam Ax	26,9 mm	31,5 mm	34,0 mm	57,0 mm	36,3 mm	33,5 mm	35,3 mm	22,0 mm	47,7 mm	51,0 mm
	Diam Coro	36,4 mm	29,0 mm	31,9 mm	26,6 mm	40,4 mm	30 mm	11,7 mm	20,0 mm	43,0 mm	41,5 mm
	Diam Sag	25,8 mm	33,0 mm	34,0 mm	52,0 mm	31,7 mm	33 mm	14,8 mm	22,0 mm	44,5 mm	47,0 mm
	Diam Moy	29,7 mm	31,2 mm	33,3 mm	45,2 mm	36,1 mm	33,2 mm	22,6 mm	21,3 mm	45,5 mm	46,8 mm
<b>TCO</b>		99,9% couvert	100 % couvert	99,9% couvert	100 % couvert	99,9% couvert	100 % couvert	99,9% couvert	100 % couvert	100% couvert	100% couvert
<b>IC</b>		1,28	1,35	1,47	2,48	1,64	1,45	2,30	2,26	1,45	1,57

Tableau 4. Caractéristiques physiques des volumes cibles et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux volumes cibles (GTV et PTV). TCo = indice de conformité tumorale, IC = Indice de conformité.



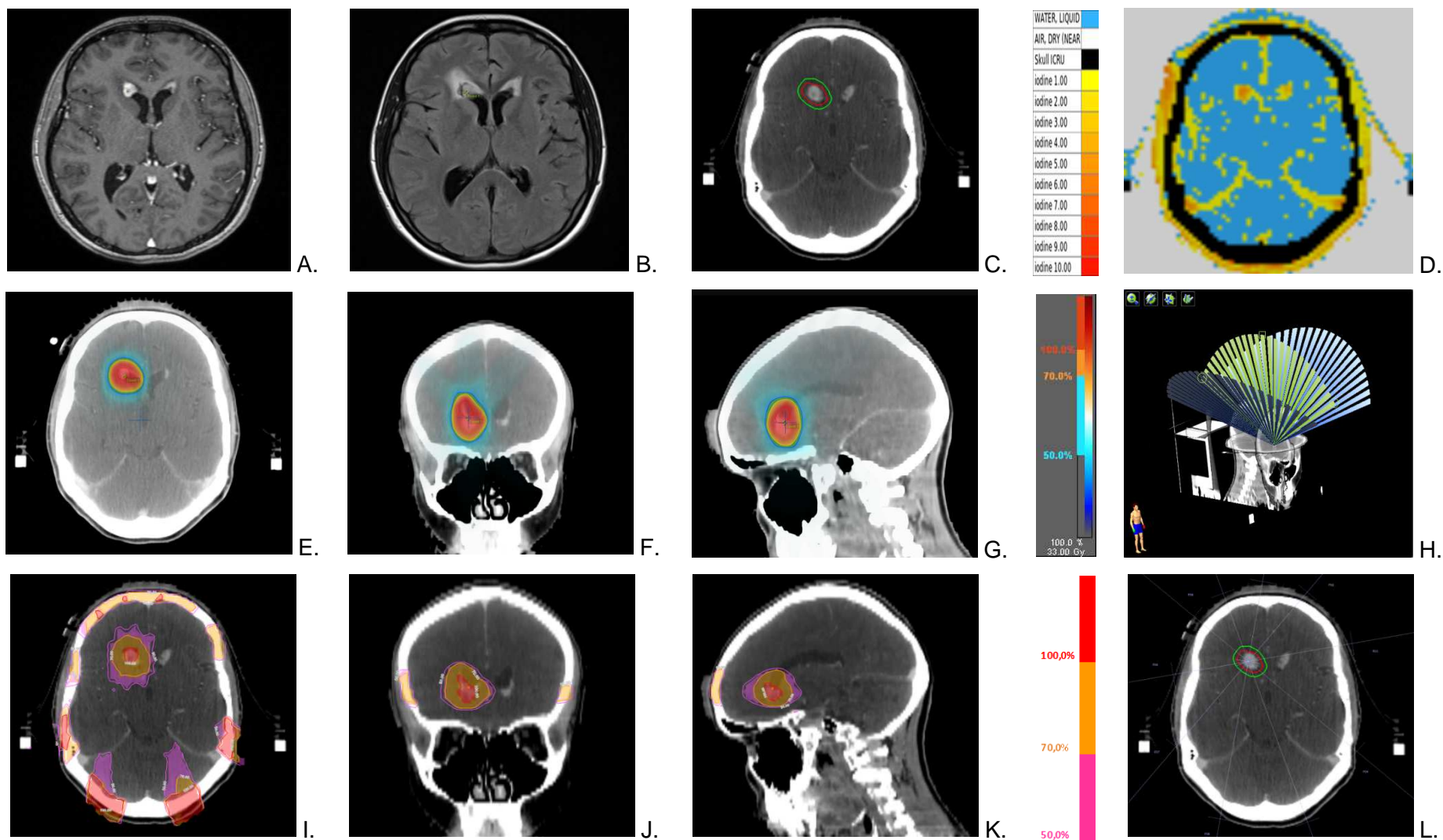


Figure 8. Radio-anatomie de la métastase cérébrale de la patiente n°1 (A. IRM T1 avec gadolinium, B. IRM T2 FLAIR, C. TDM dosimétrique après inj. de PdCI et D. évaluation de la perfusion tumorale). Dosimétrie pour la STEREO (E. F. G.) et la SSRT/PdCI (I. J. K.). Balistique du traitement STEREO (H.) et SSRT/PdCI (L.)

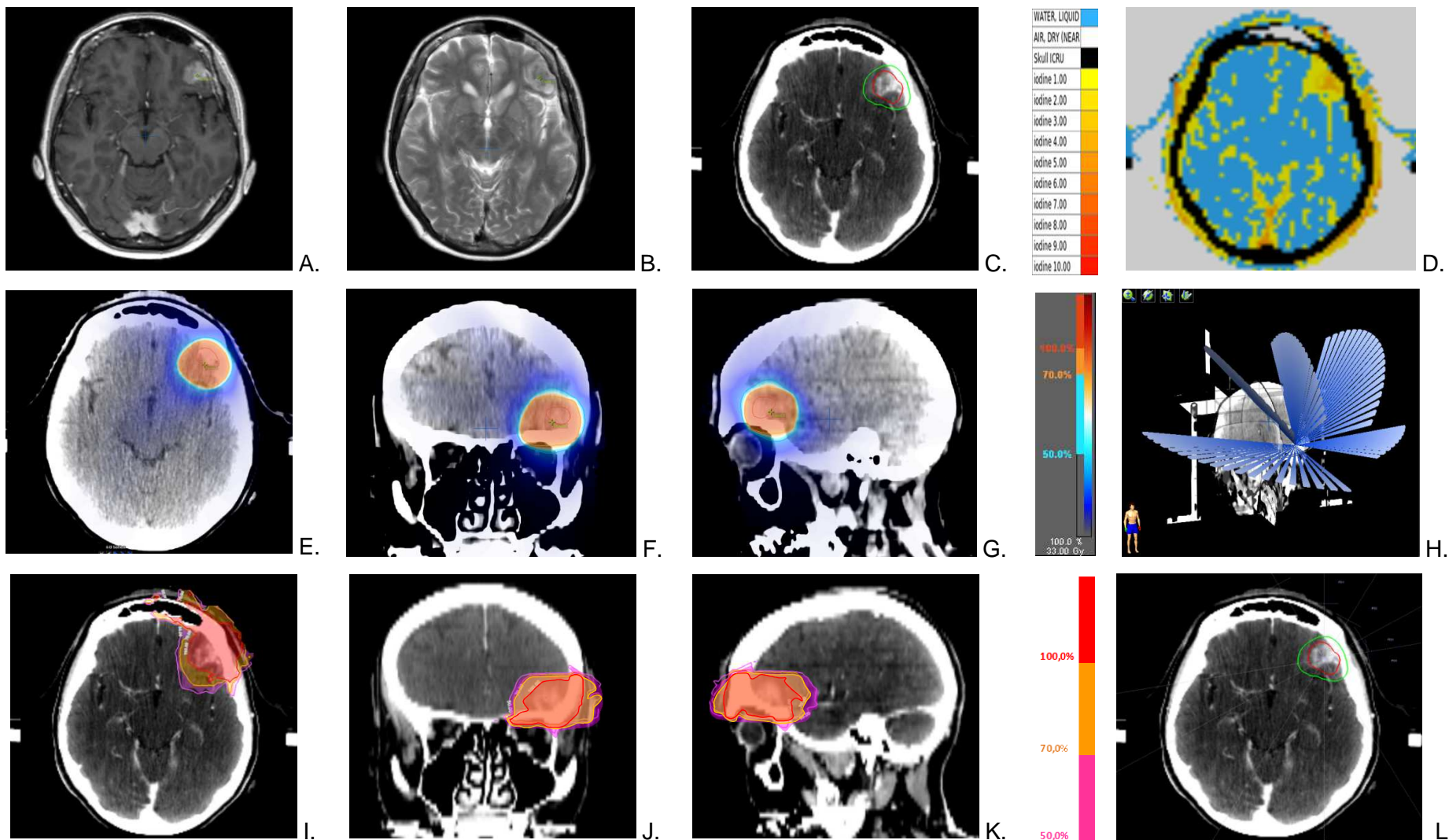


Figure 9. Radio-anatomie de la métastase cérébrale de la patiente n°2 (A. IRM T1 avec gadolinium, B. IRM T2, C. TDM dosimétrique après inj. de PdCI et D. évaluation de la perfusion tumorale). Dosimétrie pour la STEREO (E. F. G.) et la SSRT/PdCI (I. J. K.). Balistique du traitement STEREO (H.) et SSRT/PdCI (L.)

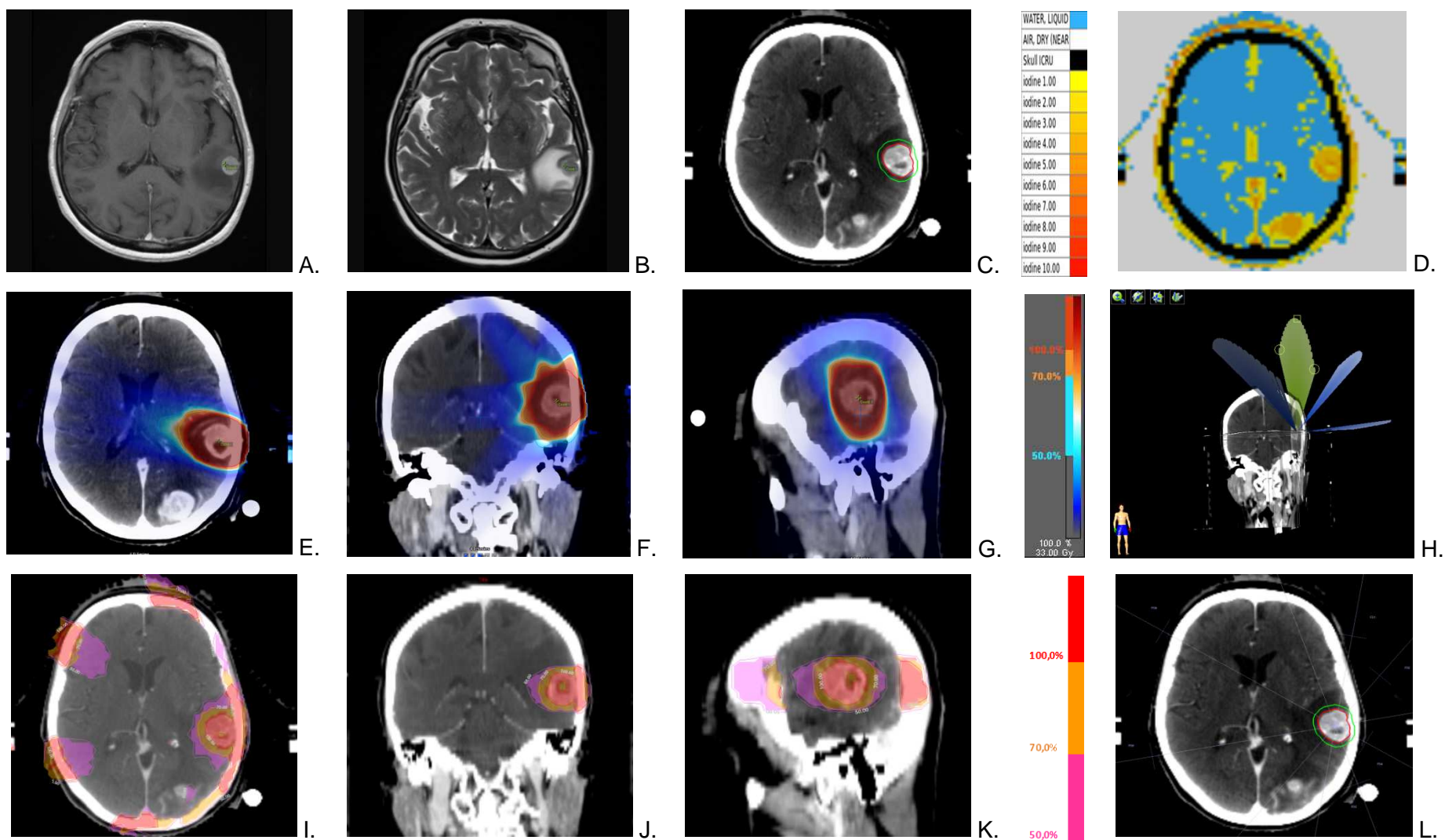


Figure 10. Radio-anatomie de la métastase cérébrale de la patiente n°3 (A. IRM T1 avec gadolinium, B. IRM T2, C. TDM dosimétrique après inj. de PdCl et D. évaluation de la perfusion tumorale). Dosimétrie pour la STEREO (E. F. G.) et la SSRT/PdCl (I. J. K.). Balistique du traitement STEREO (H.) et SSRT/PdCl (L.)

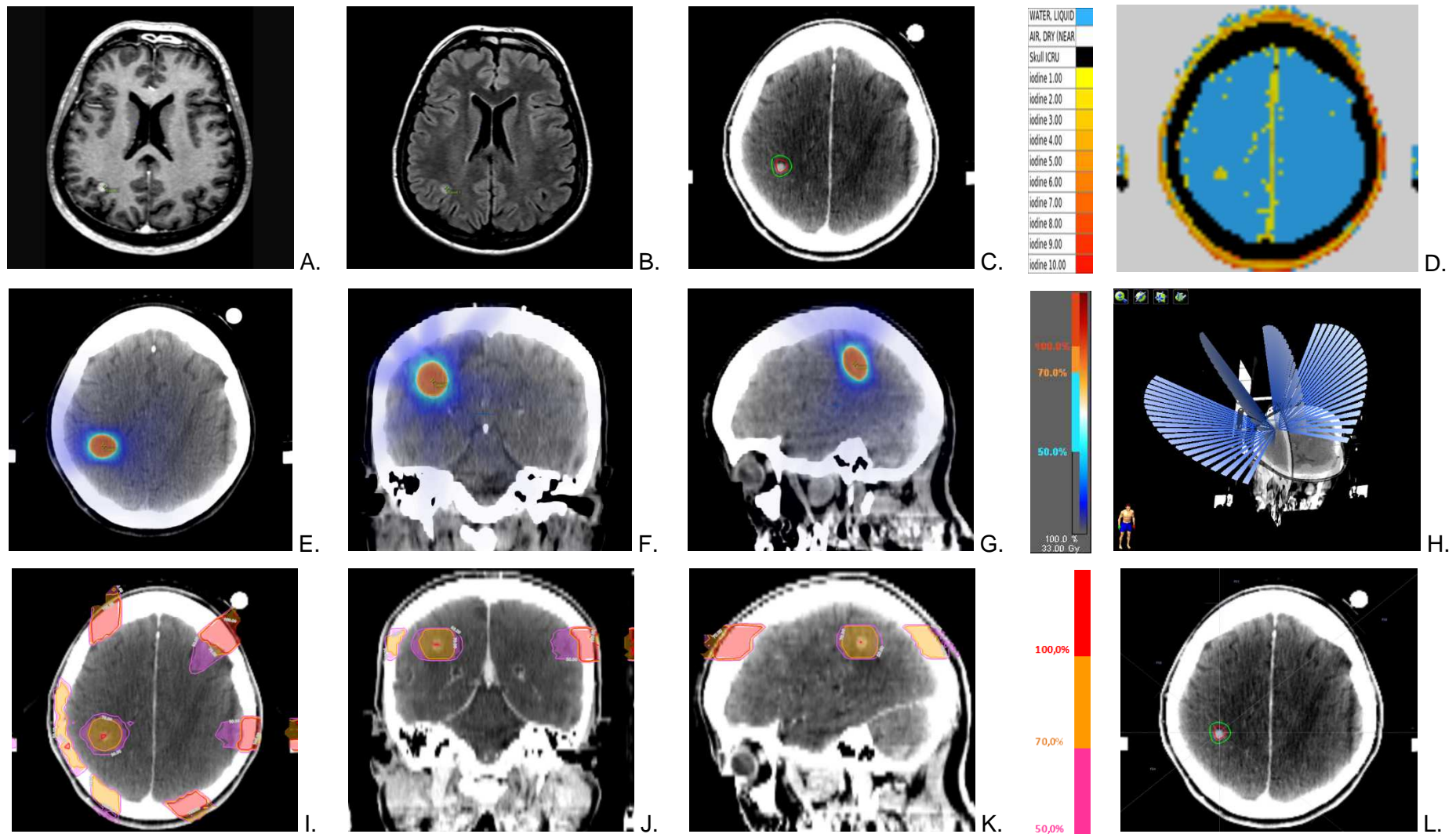


Figure 11. Radio-anatomie de la métastase cérébrale de la patiente n°4 (A. IRM T1 avec gadolinium, B. IRM T2 FLAIR, C. TDM dosimétrique après inj. de PdCI et D. évaluation de la perfusion tumorale). Dosimétrie pour la STEREO (E. F. G.) et la SSRT/PdCI (I. J. K.). Balistique du traitement STEREO (H.) et SSRT/PdCI (L.)

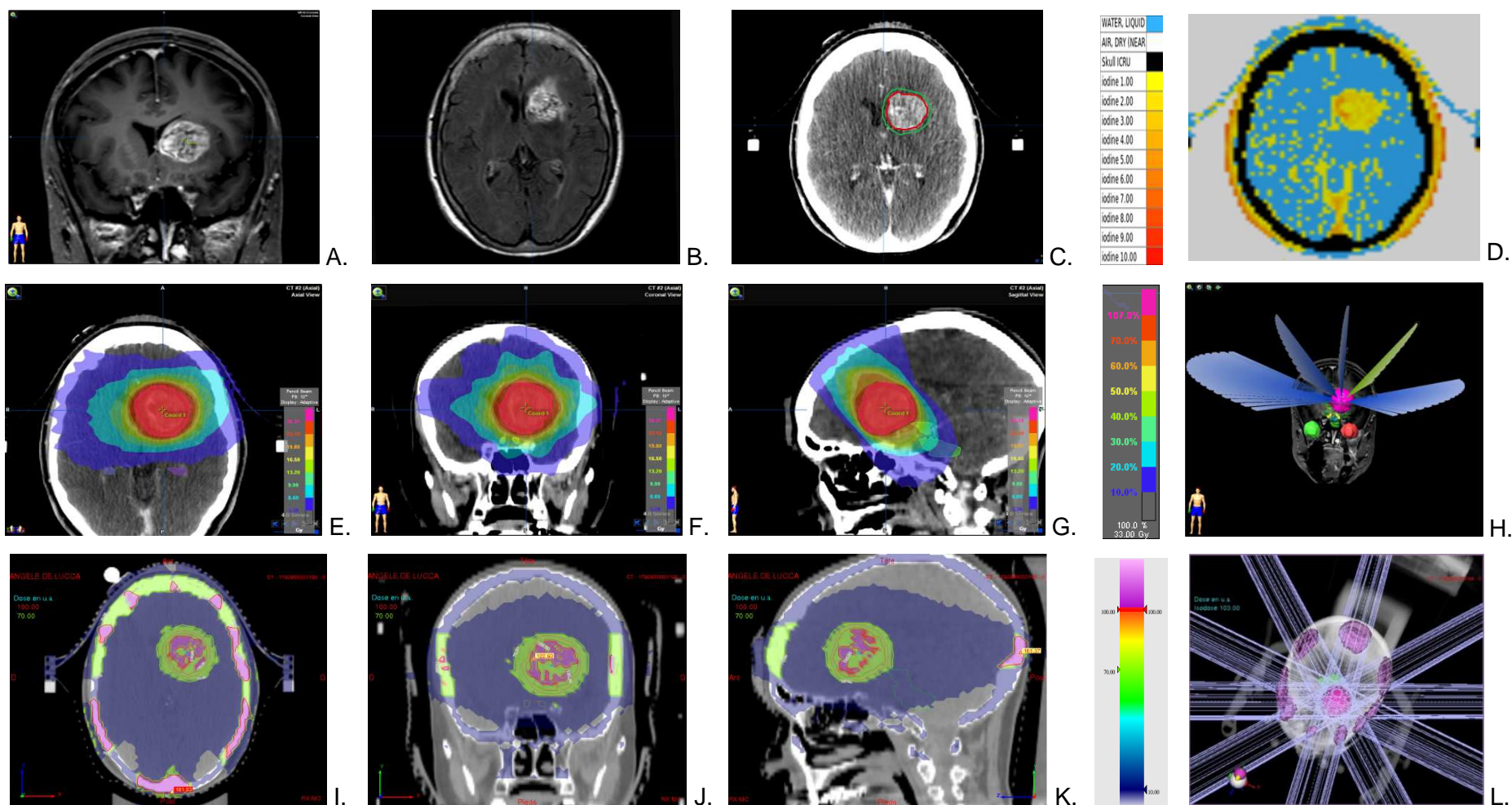


Figure 12. Radio-anatomie de la métastase cérébrale de la patiente n°5 (A. IRM T1 avec gadolinium, B. IRM T2 FLAIR, C. TDM dosimétrique après inj. de PdCI et D. évaluation de la perfusion tumorale). Dosimétrie pour la STEREO (E. F. G.) et la SSRT/PdCI (I. J. K.). Balistique du traitement STEREO (H.) et SSRT/PdCI (L.)

### 3.5 Caractéristiques dosimétriques des doses reçues par les OAR :

Ces différentes caractéristiques sont résumées dans le *Tableau 5*. Les contraintes de doses de ces organes à risque ainsi que les conséquences cliniques d'une sur-irradiation sont explicitées dans le *Tableau 1*.

#### 3.5.1 Le tronc cérébral :

Son volume était estimé, respectivement pour chaque patiente (n°1 à 5) à 35,8 cm<sup>3</sup>, 20,5 cm<sup>3</sup>, 34 cm<sup>3</sup>, NA (non délinéé car trop à distance des champs d'irradiation pour la patiente n°4) et 34 cm<sup>3</sup>.

La Dmax reçue selon les 2 techniques STEREO et SSRT/PdCI était respectivement pour chaque patiente (n° 1 à 5) de 4,9/15,2 Gy, 5,0/7,4 Gy, 5,3/4,4 Gy, NA/NA (patiente n°4), et de 25,0/24,7 Gy.

#### 3.5.2 Le chiasma optique :

Son volume délinéé variait pour les patientes de 0,4 à 1,1 cm<sup>3</sup>.

La Dmax reçue selon les 2 techniques STEREO et SSRT/PdCI était respectivement pour chaque patiente (n° 1 à 5) de 8,0/15,8 Gy, 9,0/23,4 Gy, 2,3/0 Gy, NA/NA (patiente n°4), et de 23,2/21,1 Gy.

#### 3.5.3 Les yeux :

Les volumes délinéés respectifs de l'œil gauche et de l'œil droit variaient en fonction des patientes de 5 cm<sup>3</sup> à 10 cm<sup>3</sup>.

Les Dmax reçues au niveau des 2 yeux étaient toujours inférieures à 5 Gy en 3 fractions pour les 2 techniques sauf pour la patiente n°2 où l'œil gauche, homolatéral à la lésion accolée aux structures osseuses, recevait au point de dose maximale en STEREO 20,1 Gy et 9,4 Gy en 3 fractions en SSRT/PdCI.

#### 3.5.4 Les nerfs optiques (NO) :

Les volumes délinés respectifs du NO gauche (NOG) et du NO droit (NOD) variaient en fonction des patientes 0,3 cm<sup>3</sup> à 0,9 cm<sup>3</sup> et de 0,3 et 1 cm<sup>3</sup>.

Les Dmax étaient inférieures à 5 Gy sauf pour la patiente n°2 où le NOG recevait en STEREO 15,6 Gy et 8,6 Gy en SSRT/PdCI et le NOD 5,4 Gy en SSRT/PdCI, du fait de la proximité de la lésion tumorale irradiée.

#### 3.5.5 Les oreilles internes OID et OIG (paquets acoustico-faciaux droit et gauche, vestibules et cochlées droits et gauches) :

Les volumes délinés incluant le paquet acoustico-facial, la cochlée et le vestibule variaient pour la droite de 1,6 à 2,5 cm<sup>3</sup> et pour la gauche de 1,2 à 2,4 cm<sup>3</sup>. Les Dmax à droite étaient en STEREO et SSRT/PdCI pour les patientes n°1,2 et 5 de 1,9/11,1 Gy, 2,3/2,3 Gy et 4,4/12 Gy.

Les Dmax à gauche étaient en STEREO et SSRT/PdCI inférieures pour les patientes n°1,2 et 5 de 1,6/11,1 Gy, 1,7/4,9 Gy, 7,8/13,6 Gy.

Pour les autres patientes ces doses étaient sans pertinence du fait d'une lésion tumorale anatomiquement très éloignée.

#### 3.5.6 Le crâne :

Le volume osseux du crâne (du vertex à la base du crâne) n'a pas pu être déterminé pour chaque patiente compte tenu d'une trop grande variabilité des limites d'acquisition obtenues lors du scanner initial de centrage.

Les Dmax reçues à l'os étaient, en STEREO et SSRT/PdCI, pour les 5 patientes (n°1 à 5) respectivement de 14,5/89,1 Gy, 14,3/109,0 Gy, 13,9/75,6 Gy, 14,5/75,6 Gy et 14,9/58,5 Gy toujours en 3 fractions étalées sur 1 semaine.

STRUCTURES		Patient n°1		Patient n°2		Patient n°3		Patient n°4		Patient n°5	
		STEREO	SSRT/ PdCI	STEREO	SSRT/ PdCI	STEREO	SSRT/ PdCI	STEREO	SSRT/ PdCI	STEREO	SSRT/ PdCI
<b>Tronc cérébral</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	35,8 4,9/1,0/0,3	35,1 15,2/7,6/1,7	20,5 5,0/2,2/0,5	19,1 7,4/2,1/0,7	34 5,3/2/0,5	30 4,4/2,3/0	NA NA	NA NA	28,2 25,0/6,2/2,0	28,2 24,7/5,9/1,8
<b>Chiasma optique</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	1,0 8,0/4,0/1,2	0,7 15,8/9,6/4,3	0,4 9,0/4,9/2,0	0,4 23,4/9,2/0	0,8 2,3/1,0/0,5	0,5 NA	NA NA	NA NA	1,1 23,2/13,3/4,1	1,1 21,1/9,6/5,6
<b>Œil D</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	8,7 4,2/2,1/0,7	8,4 3,5/1,6/0,9	8,4 0,6/0,4/0	8,0 1,0/0,7/0,3	6,5 0,4/0,2/0,1	6,2 1,5/0,8/0	5,4 0,4/0,2/0,1	5,0 0,5/0,3/0,1	10 0,9/0,4/0	10 3,6/2,1/0,8
<b>Œil G</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	8,8 2,4/1,0/0,3	8,4 2,8/1,2/0,6	8,0 20,1/5,1/0	7,7 9,4/3,9/2,0	8,4 0,4/0,3/0,1	8,1 1,8/1,1/0	4,5 0,4/0,3/0,1	4,3 0,4/0,2/0	9,3 1,3/0,8/0	9,3 4,7/2,3/0,3
<b>Nerf optique D</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	1,0 8,4/4,7/2,1	0,9 13,4/4,7/2,2	0,5 2,4/0,8/0,5	0,4 5,4/1,3/0,8	0,5 0,4/0,3/0,2	0,3 4,8/1,8/1,3	NA NA	NA NA	0,6 2,2/1,1/0,6	0,6 7,3/3,3/2,3
<b>Nerf optique G</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	0,9 3,5/2,1/0,7	0,7 9,7/3,1/1,5	0,5 15,6/9,6/5,0	0,3 8,6/5,0/2,4	0,7 1,2/0,6/0,3	0,6 6,9/2,5/1,5	NA NA	NA NA	0,4 4,6/2,4/1,2	0,4 10,2/4,0/3,0
<b>Oreille interne D</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	2,5 1,9/1,1/0,7	2 11,1/8,1/3,2	2,1 2,3/1,4/0,4	1,9 2,3/1,5/0,4	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	1,6 4,4/3,2/2,2	1,6 12/8,4/2,8
<b>Oreille interne G</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	2,4 1,6/0,4/0,2	1,8 11,1/8,1/0,2	1,4 1,7/1,2/0,8	1,2 4,9/3,4/0,9	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	1,7 7,8/5,3/3,5	1,8 13,6/9,6/3,3
<b>Crâne</b>	Volume (cm3) Dmax /Dmoy /Dmin (Gy)	NA 14,5/2,1/0	NA 89,1/7,9/0,8	NA 14,3/1,9/0	NA 109/2,1/0	NA 13,9/2,3/0	NA 75,6/6,9/0	NA 14,5/2,6/0	NA 75,6/2,1/0	NA 14,9/2,0/0	NA 58,5/12,2/0,6

Tableau 5. Caractéristiques physiques des OAR et caractéristiques dosimétriques des doses délivrées aux OAR.



#### 4. Discussion :

Cette deuxième partie de notre travail avait pour but de comparer par l'intermédiaire de différents paramètres physiques et radiobiologiques, les plans dosimétriques calculés d'une irradiation stéréotaxique par rayonnement synchrotron en présence de produit de contraste iodé réellement réalisée (sauf dans un cas n°5) *versus* une irradiation stéréotaxique conventionnelle par arcthérapie simulée, chez 5 patientes atteintes de localisations secondaires cérébrales de tumeurs primitives d'histologies variées, de localisation tumorale intracérébrale, de taille et de prise de contraste différentes.

Concernant la population de notre étude, il s'agissait uniquement de femmes âgées de 34 à 70 ans. Chacune présentait un nombre de localisations secondaires cérébrales allant de 1 à 3, ce qui permettait de poser l'indication d'une irradiation cérébrale stéréotaxique +/- associée à une irradiation panencéphalique seconde (33). Les lésions évaluées ne présentaient pas d'indication d'exérèse neurochirurgicale. Les histologies des tumeurs primitives regroupaient : un mélanome malin de type SSM dans 2 cas, un adénocarcinome broncho-pulmonaire TTF1+ dans 2 cas et un cas d'adénocarcinome mammaire. Ces différentes histologies correspondaient à un panel de tumeurs de fréquence importante au sein de la démographie du cancer. Les localisations et les tailles des tumeurs intracrâniennes traitées étaient extrêmement variables au sein de notre échantillon avec une localisation intraventriculaire (ventricules latéraux) de 15 mm, une lésion fronto-pariétale gauche accolée au structure osseuse supra-orbitaires de 25 mm, une lésion pariétale gauche au sein du cortex prémoteur légèrement à distance du cadre osseux de 20 mm, une lésion pariétale droite sous corticale de 8 mm et une lésion au sein des noyaux gris centraux en regard de la tête du noyau caudé gauche de 35 mm (*Figure 8, 9, 10, 11, 12*). Les volumes de ces 5 lésions (GTV\_TUMEUR) étaient estimés après délinéation des contours externes tumoraux respectivement à 2,9 cm<sup>3</sup>, 5,5 cm<sup>3</sup>, 7,4 cm<sup>3</sup>, 0,5 cm<sup>3</sup> et 22,7 cm<sup>3</sup>. Après expansion géométrique de 3 mm dans les 3 plans, ce qui correspondait aux incertitudes de repositionnement des patientes, nous obtenions le PTV\_TUMEUR qui correspondait à 10,7 cm<sup>3</sup>, 13,1 cm<sup>3</sup>, 15,4 cm<sup>3</sup>, 2,6 cm<sup>3</sup> et 34 cm<sup>3</sup>. Les dimensions tumorales respectaient les contraintes relatives imposées par les

protocoles de radiothérapie en conditions stéréotaxiques, c'est à dire un diamètre maximal de 30 mm (*Tableau 4*).

La comparaison dosimétrique s'est effectuée entre 2 plans de traitement réalisés par 2 TPS différents (Iplan<sup>®</sup> de BrainLab<sup>®</sup> pour la STEREO et ISOgray<sup>®</sup> de Dosisoft<sup>®</sup> pour la SSRT/PdCI) basés chacun sur une prescription « *en intention de traitée* » d'une dose totale de 33 Gy à l'isocentre avec recouvrement du PTV par l'isodose 70% (23,1 Gy) en 3 fractions de 11 Gy (à l'isocentre). Cette prescription correspondait aux pratiques habituelles d'irradiation conventionnelle stéréotaxique associant souvent une irradiation première panencéphalique de 30 à 37,5 Gy en 10 à 15 fractions suivie d'une radiothérapie en condition stéréotaxique selon les modalités précédemment décrite. Nous nous sommes intéressés uniquement à la partie stéréotaxique de cette prise en charge afin de comparer nos 2 modalités de traitement, sachant que les modalités d'irradiation panencéphalique restaient identiques quelle que soit la technique d'irradiation en condition stéréotaxique utilisée.

L'utilisation de 2 TPS différents (Iplan<sup>®</sup> et ISOgray<sup>®</sup>) utilisant 2 algorithmes de calcul de dose différents (PBC<sup>®</sup> et PENELOPE<sup>®</sup>) peut être critiquable. Pour s'affranchir au maximum de ces différences, l'ensemble des contours tracés (volumes cibles et OAR) a été effectué sur le logiciel Iplan<sup>®</sup> puis exporté sous le format DICOM RT vers chaque TPS permettant une homogénéisation des données d'entrée volumiques et anatomiques. En fonction du TPS utilisé, il pouvait exister de légères variations entre les résultats des calculs des volumes délinéés (*Tableaux 4 et 5*) mais ceci reste très marginal et n'a pas de conséquence au niveau de l'interprétation des données dosimétriques.

Concernant la balistique des faisceaux d'irradiation, il existait une différence significative entre les 2 techniques de traitement avec une irradiation non coplanaire, dans les 3 plans de l'espace pour la STEREO, utilisant 3 à 5 arcs, alors que la SSRT/PdCI s'effectuait de façon coplanaire avec la possibilité de répartir 5 à 10 faisceaux sur 360° au maximum. L'impact dosimétrique de ces 2 balistiques sera discuté plus loin.

Le choix du système de contention était le même pour les 2 modalités. Les comparaisons portant sur des données de dosimétrie prévisionnelle, il est évident que cet élément clé de la qualité de réalisation du traitement n'a pas d'influence directe sur notre étude. Il s'agissait d'une contention externe par masque thermoformé. Ce dispositif permettait de réduire l'incertitude de repositionnement à 2 ou 3 mm ce qui

correspondait aux marges appliquées aux GTV pour obtenir les PTV. On notera que l'utilisation d'un système de contention invasif de type cadre de Leksell aurait permis une incertitude de repositionnement de l'ordre du mm mais son utilisation n'était pas adaptée pour nos 5 cas. Une telle précision pourrait être nécessaire pour une utilisation radiochirurgicale du rayonnement synchrotron. Pour diminuer encore cette incertitude de repositionnement, le système de contention a été associé à un outil de radiothérapie guidée par l'image (IGRT). Pour la STEREO, il s'agissait d'un système EXACTRAC® de BrainLab® avec l'utilisation de radiographie orthogonales obliques des structures osseuses crâniennes avec un recalage automatique sur les DRR (images radiologiques digitales reconstruites) issues du scanner dosimétrique et du TPS. Ce système était doublé par l'utilisation de 3 à 4 billes réfléchissant les infrarouges, fixées de façon distante sur le masque de contention externe, et détectées par une caméra infrarouge située dans la salle de traitement. Ces deux systèmes permettent un repositionnement optimal à l'isocentre de la tumeur à traiter. Les coordonnées spatiales de l'isocentre tumoral étaient déterminées par sa position par rapport aux coordonnées de chaque bille. Pour la SSRT/PdCI, la contention externe utilisée était strictement identique. A l'ESRF, le repositionnement des patientes s'effectuait également par IGRT mais par l'intermédiaire d'une tomographie par faisceau synchrotron qui permettait aussi le repérage des différentes billes radio-opaques fixées sur le masque. Chaque tumeur, quelle que soit la modalité était traitée à l'isocentre.

Le traitement par STEREO était réalisé en position de décubitus dorsal alors que le traitement par SSRT/PdCI était effectué en position assise ce qui ne modifiait en rien les données dosimétriques ni la perfusion tumorale en PdCI. En effet, une étude préliminaire a permis de montrer que la position du patient, décubitus dorsal vs position assise, n'influçait pas la perfusion tumorale intracérébrale et donc sa prise de contraste ou sa charge en iode à la phase de plateau de la perfusion (37).

Pour obtenir, en SSRT/PdCI, une différence significative de dose d'irradiation entre le tissu tumoral à traiter et le tissu sain à protéger, il était nécessaire d'obtenir des concentrations de PdCI > à 3 mg/mL. Le coefficient multiplicateur de la dose d'irradiation de la SSRT par le PdCI était directement proportionnel à cette concentration (17) (18). Il a été estimé que la dose obtenue par SSRT seule, pour une irradiation à 80 keV, présentait un gain de 10% en dose absolue pour une augmentation de la concentration intratumorale en PdCI de 1 mg/mL (gain de dose obtenu par la SSRT/PdCI de 10%/mg/mL de PdCI) avec une dose à l'os acceptable

(38). Les concentrations mesurées pour nos patientes s'étalaient en moyenne de 3 à 5 mg/mL. Cette prise de contraste était extrêmement variable d'une tumeur à l'autre mais également au sein même de la tumeur avec parfois des variations de 3 à 8 mg/mL. La difficulté de ce type de traitement résidait en l'incorporation suffisante de PdCl à la tumeur, l'effet différentiel (ou dose enhancement) étant lié à la concentration intratumorale en cet élément lourd. L'hétérogénéité de prise de contraste tumorale était probablement corrélée à des situations de vascularisation/nécrose tumorale impliquant des phénomènes de néoangiogénèse. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les zones tumorales hypervascularisées et / ou ayant une perméabilité vasculaire augmentée fixaient de façon plus importante le produit de contraste iodé et bénéficiaient donc d'une dose absorbée plus importante. Cet effet que l'on espère bénéfique car permettant une plus grande efficacité du rayonnement au niveau de zones tumorales à forte activité de prolifération cellulaire et de néoangiogénèse, est l'objectif-même de la SSRT/PdCl. Par contre, les zones tumorales fixant moins le produit de contraste correspondraient essentiellement à des zones kystiques ou de nécrose tumorale. A ce niveau, contrairement aux zones hypervascularisées, il existait un microenvironnement hypoxique. Il est connu, qu'en radiothérapie, les cellules se multipliant en hypoxie présentent des caractéristiques de plus grande radiorésistance. Cette hétérogénéité de prise de contraste tumorale pourrait avoir un effet sur l'efficacité d'une irradiation par SSRT/PdCl contrairement à la STEREO dont la dose est parfaitement homogène.

Il sera intéressant de pouvoir explorer au cours des études cliniques ultérieures et lorsque des séries de traitements plus longues et plus homogènes seront disponibles, les divers mécanismes radio-biologiques qui pourraient produire une augmentation d'effet thérapeutique de la SSRT/PdCl. Ces mécanismes pourraient impliquer des phénomènes physico-chimiques (émission d'électrons par effet photo-électrique avec cascade de stress oxydant, génération de radicaux libres de l'oxygène et cassures d'ADN simple et double brin impliquant par la suite la mort cellulaire différée ou l'apoptose). Les mécanismes biologiques pourraient être représentés par des phénomènes vaso-occlusifs liés à des « scléroses » microvasculaires et des effets microthrombotiques des fortes doses par fractions d'irradiation ou encore des mécanismes biochimiques impliquant la génération d'ions iodures hautement réactifs au sein du tissu tumoral par interaction des rayons X de 80 keV avec l'iode du PdCl (18). Ces différents mécanismes pourraient avoir un effet bénéfique avec une

augmentation de la cytotoxicité antitumorale de manière très focalisée. En revanche, il faudra aussi pouvoir évaluer la majoration possible de la toxicité au niveau des tissus sains se rehaussant après injection de PdCl ou encore l'apparition d'une toxicité systémique induite par les iodures circulants.

Les doses d'irradiation reçues aux différents volumes cibles (GTV\_TUMEUR et PTV\_TUMEUR) correspondaient aux doses prescrites par l'oncologue radiothérapeute dans la plupart des cas, c'est-à-dire 33 Gy à l'isocentre et au minimum 23,1 Gy à l'isodose de couverture du PTV\_TUMEUR (mesure de la valeur de la D98%). On observait un surdosage significatif dans le cas de la patiente n°2 avec une Dmoy de 52,1 Gy (surdosage de 158%) au GTV\_TUMEUR et de 52,5 Gy au PTV\_TUMEUR (dose supérieure à celle du GTV car une partie du PTV incluait du tissu osseux). De même, les Dmax pour la patiente n°2 étaient respectivement de 100 Gy (surdosage de 300%) et 110 Gy (surdosage de 333%) au GTV\_TUMEUR et PTV\_TUMEUR. Ce surdosage s'expliquait par une localisation tumorale, située au contact des structures osseuses crâniennes. En effet, l'os, de densité massique très importante interagissait de façon très significative avec les photons X monochromatique de 80 keV émis par le synchrotron avec une absorption photonique importante entraînant des surdosages majeurs quand l'isocentre de la tumeur était proche d'une structure osseuse. Ce phénomène n'était pas observé en STEREO car le rayonnement utilisé était de plus haute énergie (6 MeV) et interagissait donc beaucoup moins avec les structures osseuses. Ce phénomène a également été accentué par l'utilisation d'une balistique à 5 faisceaux coplanaires au lieu de 10, ne permettant pas une répartition homogène de la dose d'entrée de chaque faisceau. Pour les autres patientes, nous observions également qu'il existait une homogénéité de la dose administrée sur les différents volumes cible par la STEREO alors qu'en SSRT/PdCl, à l'inverse, il existait un fort gradient de dose au niveau du GTV\_TUMEUR et PTV\_TUMEUR en rapport avec l'hétérogénéité de prise de contraste tumorale ou de sa proximité à l'os. En effet, en SSRT/PdCl, pour les patientes n°1 à 5, les Dmin et Dmax reçues par le PTV\_TUMEUR variaient entre 23,1 et 45,5 Gy, 23,4 et 110 Gy, 22,2 et 76,3 Gy, 25,4 et 33,2 Gy, 24,8 et 42,9 Gy alors que pour la STEREO, les valeurs de Dmin et Dmax reçues par le PTV\_TUMEUR pour les 5 patientes étaient 16,4 Gy et 34,0 Gy, 20,5 Gy et 34,0 Gy, 20,6 Gy et 34,9 Gy, 15,8 Gy et 33,5 Gy, 23,1 Gy et 34 Gy. Les valeurs dosimétriques en SSRT/PdCl qui se rapprochaient le plus des valeurs de la STEREO, sur le plan de la couverture du GTV\_TUMEUR et du

PTV\_TUMEUR, étaient celles de la patiente n°4. Dans cette situation, il s'agissait d'une petite tumeur de moins de 1 cm de diamètre, profonde (sous-corticale) à distance des structures osseuses crâniennes et se rehaussant de manière homogène après injection de PdCl. En ne s'intéressant qu'à la Dmin reçue au PTV\_TUMEUR, nous pouvions observer qu'en SSRT/PdCl, ses valeurs étaient toujours supérieures à 23,1 Gy alors que pour la STEREO, elles étaient de 16,4 Gy, 20,5 Gy, 20,6 Gy, 15,8 Gy et 23,1 Gy soit inférieures ou limites aux tolérances de la prescription. En fait, ces valeurs correspondaient à des points « froids » de volume non significatif au sein des PTV\_TUMEUR et après normalisation de la dose sur la D98%, nous constatons que l'ensemble du PTV quelle que soit la patiente ou la technique de traitement restait supérieure à 23,1 Gy. Il en était de même pour le GTV\_TUMEUR qui bénéficiait d'une dose minimale reçue adaptée à la D98% d'environ 30 Gy quelle que soit la technique utilisée ou la patiente. L'artifice de l'expansion du GTV en PTV n'explique pas à lui seul ces surdosages au voisinage de l'os. Cependant la fiabilité d'un système de calcul dosimétrique dans les zones de fort gradient de dose est toujours discutable. Ici ces doses ont été calculées par un logiciel incluant un code de Monte Carlo (PENELOPÉ®) qui serait théoriquement l'approche la plus fiable. Néanmoins, la véracité de tels surdosages serait intéressante à explorer expérimentalement avec des techniques microdosimétriques recourant à des capteurs fortement miniaturisés tels que ceux basé sur le nitrure de gallium en cours de développement au CHU de Grenoble (Projet SECURIDOSE) (39).

Globalement, ces données nous montrent que la STEREO et la SSRT/PdCl permettent une couverture dosimétrique optimale des volumes cibles à traiter avec le respect des contraintes de prescription sous réserve de l'acceptation de points « chauds » de surdosage au sein du GTV\_TUMEUR et PTV\_TUMEUR liés à la présence de structures osseuses inclus dans les PTV ou d'une grande hétérogénéité de prise de contraste intratumorale. Ces points « chauds » peuvent être responsables dans notre étude de surdosages de 110 % (tumeur centrale homogène) à 310% (tumeur hétérogène proche d'une structure osseuse).

L'analyse des indices dosimétriques montrait que la couverture tumorale par l'intermédiaire du PTV\_TUMEUR était tout à fait acceptable quelle que soit la technique utilisée. Les indices de conformité étaient superposables entre les 2 techniques ce qui validait la bonne couverture du PTV\_TUMEUR par l'isodose 70% (volume du PTV\_TUMEUR < volume de l'isodose 70%) sauf pour la patiente n°2 pour

laquelle, l'IC était de 1,47 pour la STEREO et de 2,48 pour la SSRT/PdCI, c'est-à-dire un volume de l'isodose 70% très supérieur au PTV pour la SSRT/PdCI. Ce phénomène était toujours corrélé à la présence d'os au sein du PTV augmentant de façon significative le volume de l'isodose 70%. De même, les indices de conformité tumorale étaient similaires pour les 2 techniques et pour chaque patiente, correspondaient à environ 100%, c'est-à-dire que le PTV\_TUMEUR était bien inclus dans l'isodose 70%. En revanche, comme déjà évoqué précédemment, il existait une hétérogénéité majeure de la dose administrée aux volumes cibles pour la SSRT/PdCI avec des indices d'homogénéité variant de 1,44 à 4,76 alors que pour la STEREO, ces indices restaient stables, quelle que soit la patiente, entre 1,45 et 1,51. La patiente n°4 présentait des indices similaires entre les 2 techniques (1,45/1,44) du fait d'une tumeur loin de l'os, de petite taille, avec une prise de contraste homogène. L'indice de couverture rapportait une meilleure prise en charge des volumes cibles par la SSRT/PdCI sans que ces données soient significatives du fait de l'utilisation de la Dmin dans le calcul de cet indice et non de la D98%, ce qui aurait permis de s'affranchir de « point froids » en STEREO et donc d'améliorer considérablement les valeurs de cet indice.

Après l'analyse de l'ensemble de ces données nous pouvons conclure que la couverture tumorale assurée par les GTV et PTV était tout à fait optimale quelle que soit la technique d'irradiation utilisée avec le respect des contraintes de prescription. Nous pouvons également émettre l'hypothèse que la SSRT/PdCI semblait être une technique plus adaptée aux tumeurs cérébrales de petite taille (centimétrique), de localisation « centrale » au niveau du parenchyme, à distance des structures osseuses, et se rehaussant de manière homogène. Il est important de rappeler que la STEREO a été développées pour traiter de façon ciblée à fortes doses des tumeurs de petite taille tout en préservant le parenchyme cérébral. La dégradation des performances dosimétrique de la STEREO est rapide au-delà d'un diamètre de la cible supérieur à 3 cm. Il est probable de la SSRT/PdCI en cas de forte prise de contraste conserve mieux ses performances dosimétriques pour des cibles supérieures à 3 cm. Cette hypothèse serait à vérifier par une étude comparative théorique.

La comparaison des volumes de l'isodose 70% entre les 2 techniques montrait qu'elles étaient comparables, ce qui signifie que pour un même volume de couverture par l'isodose 70%, la dose administrée au volume tumoral en SSRT/PdCI était supérieure à la STEREO avec une dose reçue au parenchyme cérébrale sain similaire.

Cette donnée ne s'appliquait pas à la patiente n°2 avec un volume de l'isodose 70% presque doublé du fait du contact osseux.

L'analyse des doses reçues par les organes à risque a été délicate car les localisations tumorales sont très variables d'une patiente à l'autre. Les différences significatives entre les 2 techniques résultaient de la balistique du traitement utilisée. En effet, le traitement par STEREO s'effectuait en décubitus dorsal par des arcs non coplanaires de points d'entrée proche du vertex (irradiation crânio-caudale) alors que la SSRT/PdCI était réalisée en position assise avec de multiples faisceaux coplanaires positionnables sur différents angles de 0° à 360°. Pour la patiente n°1 qui présentait une lésion juste en avant du tronc cérébral (TC), la Dmax de la SSRT/PdCI était 3 fois supérieure à celle de la STEREO car, en STEREO, le TC peut être épargné par une balistique « verticale » alors qu'en SSRT/PdCI, chacun des 10 faisceaux coplanaires utilisés participait à l'administration d'une fraction de dose au TC. Pour les autres patientes, ces doses étaient relativement similaires. Il en était de même pour le chiasma optique, les nerfs optiques et les yeux qui bénéficiaient d'une irradiation STEREO plus « protectrice » que la SSRT/PdCI. Les doses reçues par les oreilles internes étaient plus importantes en SSRT/PdCI car ces structures se situaient au sein du massif osseux de la base du crâne et étaient victimes de l' « effet os ». Cet « effet os » ou de surdosage aux structures osseuses par la SSRT/PdCI était bien représenté par les doses reçues au niveau du crâne avec des Dmax de 58,5 Gy à 109 Gy contre des Dmax de 13,9 Gy à 14,9 Gy en STEREO.

Une hypothèse de travail pour diminuer cet effet pourrait être l'utilisation de filtres en coin ou de filtres dynamiques, d'une meilleure adaptation de la taille des champs de traitement et éventuellement d'une modulation de l'intensité du faisceau durant le traitement. Cependant, l'analyse des D2% de chaque organe à risque sur les HDV pour chacune des patientes montrait que ces contraintes aux OAR étaient respectées selon les procédures définies.

De ces éléments, nous pouvons conclure que les doses reçues aux OAR étaient acceptables pour les 2 techniques avec néanmoins plus de doses reçues par le OAR en SSRT/PdCI du fait d'une balistique coplanaire. A noter que la prise de contraste par le tissu sain en SSRT/PdCI n'interférait pas avec la dose reçue aux OAR car elle restait nettement inférieure à 3 mg/mL. En revanche, nous pouvons discuter de la dose reçue aux vaisseaux durant la SSRT/PdCI compte tenu d'une concentration importante en PdCI à ce niveau. L'impact de ce type d'irradiation (SSRT/PdCI) sur le



système vasculaire devra être évalué à long terme tout en sachant que le flux sanguin est dynamique et que la réalisation d'une dosimétrie sur une cible mobile n'est actuellement pas réalisable à moins de prendre uniquement en compte les parois vasculaires.

Les points critiquables de cette nouvelle technique (SSRT/PdCI) concernent essentiellement les doses absorbées par le tissu osseux compte tenu de la basse énergie (80KeV) du faisceau incident, qui pouvaient provoquer un surdosage de près de 180% en moyenne par rapport à la dose prescrite avec un risque non négligeable de toxicité radio-induite. Sur le plan clinique, les conséquences de ce surdosage pourraient être, à court terme, une hypersensibilité cutanée en regard des champs d'irradiation avec l'apparition d'une radio-épithélite et à plus long terme, l'apparition d'une d'alopecie définitive focalisée par contiguïté osseuse voir d'une ostéo-radionécrose (Dmax reçue parfois de 110 Gy). Cet « effet os » aurait pu être minoré par la démultiplication des faisceaux incidents aux profits d'une augmentation de la dose intégrale dont les conséquences à long terme sont encore méconnues. Ce même phénomène était observé au niveau de la lésion tumorale où il existait une grande hétérogénéité de prise de contraste pouvant entraîner des surdosages intratumoraux > 130% de la dose prescrite.

Dans cette situation de métastases cérébrales, un surdosage peut être bénéfique compte tenu des propriétés vaso-occlusives et antiangiogénique des fortes doses par fraction d'irradiation malgré une augmentation du risque d'hémorragie intratumorale secondaire et de potentielle radionécrose du tissu cérébral sain adjacent. De plus, comme évoqué précédemment, les implications radiobiologiques de l'interaction photon RS / produit de contraste Iodé sont encore mal connues et nécessitent encore des études *in vitro* et *in vivo* (18).

Pour finir, une meilleure conformation de la dose au niveau du volume tumoral et une meilleure préservation des OAR avoisinant, pourrait être obtenue en augmentant la concentration intra-tumorale de produit de contraste (pour des doses > 5 mg/mL), ce qui permettrait, pour une dose souhaitée dans la tumeur identique, de diminuer de façon significative d'un facteur proportionnel à la concentration en produit de contraste, la dose reçue aux OAR. Une meilleure conformation pourrait également être obtenue par la modification géométrique de la position et du nombre de faisceaux à utiliser en SSRT/PdCI.

L'utilisation de la SSRT/PdCl permettrait une escalade de dose au niveau du tissu tumoral se rehaussant après injection de produit de contraste iodé provoquant un fort gradient de dose par rapport au tissu sain ne prenant que peu le contraste, ayant un pouvoir d'arrêt des rayons X synchrotron moindre et donc accumulant moins de dose d'irradiation. Aujourd'hui, les radiothérapeutes se doivent de travailler avec des distributions de doses très hétérogènes et parfois des surdosages majeurs dans le tissu tumoral, alors qu'avant l'avènement de la RCMI, l'objectif était la recherche d'une répartition de dose la plus homogène possible au niveau des volumes cibles.

Dans un avenir proche, la SSRT/PdCl pourrait être développée dans le traitement de tumeurs cérébrales primitives se rehaussant fortement après injection de produit de contraste tels que les glioblastomes ou les méningiomes de haut grade inopérables. Le PdCl responsable du « dose enhancement » pourrait être remplacé par d'autres éléments lourds à l'origine de la génération de l'effet photo-électrique. Ces produits pourraient être issus directement des traitements cytotoxiques antitumoraux actuels tels que les sels de platine (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine) utilisés en perfusion ou par des techniques de convection intratumorale, mais également être des produits issus des nanotechnologies tels que les nanoparticules d'or vectorisées de façon spécifique au niveau de la cible tumorale à traiter (11) (12) (13) (15) (16) (17) (38).

## 5. Conclusion :

L'analyse de cette deuxième partie de notre travail permet d'admettre que la SSRT/PdCI présente les mêmes caractéristiques dosimétriques que la STEREO au niveau de la couverture des volumes cibles tumoraux et du respect de la prescription de radiothérapie pour la prise en charge de localisations secondaires tumorales intracérébrales. La différence principale de dose aux GTV et PTV entre la STEREO et la SSRT/PdCI se porte sur les Dmax reçues qui dépasse parfois 300% de surdosage, phénomène corrélé à l'importance de l'hétérogénéité de la prise de contraste tumoral. La STEREO donnera des irradiations toujours plus homogènes qu'en SSRT/PdCI. Cet effet peut être abordé de 2 façons. Le surdosage peut être bénéfique car il ne concerne que les zones tumorales se rehaussant fortement après injection de PdCI et donc les zones de forte vascularisation à potentiel important de néoangiogénèse et d'agressivité tumorale. Dans ce cas ces surdosages doivent être intégrés au plan de traitement sous la forme d'un « boost » par l'intermédiaire d'une technique de « dose painting » et tolérés au niveau de la validation dosimétrique du traitement par l'oncologue radiothérapeute. Le surdosage peut également être jugé délétère et ne pas être accepté par le prescripteur, en limitant les valeurs des Dmax aux normes habituelles de l'ICRU 83 au risque de sous-traiter les zones de plus faible prise de contraste souvent nécrotiques où se développent des cellules tumorales en hypoxie ayant un potentiel de radiorésistance plus important majorant le risque de récurrence locale de la maladie tumorale. Cette dernière démarche serait cependant incohérente avec le recours à la SSRT/PdCI.

A ce niveau, il est important de noter que les effets radiobiologiques de la SSRT/PdCI ne sont pas définitivement établis à ce jour. Les mécanismes d'action cytotoxique du rayonnement synchrotron en présence de produit de contraste sur une modalité hypofractionnée impliqueraient plusieurs phénomènes tel que la « classique » cassure d'ADN simple et double brin faisant suite à des cascades radicalaires de l'oxygène mais également impliquant des phénomènes thrombotiques sur les microvaisseaux péri et intra-tumoraux provoquant une asphyxie tumorale ou encore l'impact de la génération d'ion/radicaux iodures par l'interaction photon X de 80 keV et PdCI provoquant une toxicité cellulaire par réaction biochimique. De nombreuses données expérimentales restent à finaliser.

Un des inconvénients majeur de la SSRT/PdCI est la dose délivrée au tissu osseux. Cet « effet os » est la conséquence d'une interaction des photons X monochromatiques de 80 keV pour lesquels le pouvoir d'arrêt de l'os est très significativement supérieur à celui de l'eau provoquant un surdosage au niveau des points d'entrée de chaque faisceau de la SSRT. Pour diminuer ces doses à l'os, les pistes de travail s'orientent vers une optimisation de la balistique du traitement avec multiplication du nombre de faisceaux à utiliser, la possibilité de réaliser des traitements non coplanaires par inclinaison du fauteuil de traitement, de l'utilisation de filtres en coin statiques ou de collimateurs dynamiques ou encore de moduler l'intensité des faisceaux et parvenir à une IMRT synchrotron. Il pourrait également être intéressant d'utiliser de nouvelles séquences IRM dynamiques telles que les séquences de perfusion ou la spectro-IRM qui permettraient, grâce à des co-registrations / fusions avec le scanner dosimétrique de centrage, de mieux définir les volumes cibles (zone d'hypermétabolisme et de néoangiogénèse vs zone de nécrose tumorale) à irradier pour essayer d'optimiser la définition du « boost » et de réaliser une irradiation en technique de « dose painting » optimisée. L'ensemble de ces évolutions permettrait d'augmenter encore la dose au tissu tumoral tout en préservant au maximum le tissu sain cérébral sans négliger le tissu osseux et la peau.

Au final et à l'heure actuelle, la SSRT/PdCI paraît être une technique stéréotaxique adaptée au traitement radiothérapeutique des tumeurs cérébrales de petite taille, de localisation intra-parenchymateuse centrale, à distance des structures osseuses et des gros vaisseaux, et présentant un rehaussement homogène lors de l'injection de produit de contraste interférant avec les photons X du RS. Par exemple, des tumeurs inopérables du tronc cérébral ou situées au niveau des noyaux gris centraux ou encore adjacentes à des zones fonctionnelles neurologiques pourraient être la cible de cette technique nouvelle. De multiples évolutions techniques et de planification du traitement (interface oncologue-radiothérapeute / radiophysicien médicale) permettraient une optimisation de la SSRT/PdCI qui pourrait supplanter la STEREO du fait d'une administration « vectorisée » des doses d'irradiation, par la présence de PdCI, associée à une préservation optimale des tissus sains des OAR.

# **CONCLUSIONS GÉNÉRALES**

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES :

Le pronostic des tumeurs malignes cérébrales primitives ou secondaires justifie de poursuivre des recherches actives pour développer de nouveaux concepts thérapeutiques. Ces dernières années, plusieurs techniques d'irradiation innovantes ont été mises au point incluant la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D), la radiothérapie conformationnelle en conditions stéréotaxiques (STEREO), la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et dernièrement, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques robotisée (par CyberKnife®).

A ce jour, le Centre Européen de Rayonnement Synchrotron (ESRF) établi à Grenoble dispose d'une « ligne de lumière » de rayonnement dit synchrotron (RS) permettant de délivrer des irradiations d'intérêt médical. L'utilisation du RS à des fins thérapeutiques a été nommée tomothérapie en conditions stéréotaxiques par RS ou SSRT (en l'absence de produit de contraste iodé) et SSRT/PdCI (en présence de produit de contraste iodé). Ce rayonnement X de basse énergie possède la capacité d'interagir par effet photoélectrique grâce à l'introduction d'éléments lourds au niveau du tissu tumoral. Par ces phénomènes, les photons du RS monochromatisé interagissent spécifiquement avec la cible provoquant une absorption maximale de son énergie et la production de lésions cellulaires cytotoxiques plus importantes que la radiothérapie dite « classique ».

Ce travail de thèse s'inclut dans une étude préliminaire visant à développer les techniques nécessaires à l'application médicale du RS à des patients pouvant bénéficier d'une irradiation stéréotaxique pour le traitement de métastases cérébrales.

Dans la première partie de ce travail, nous avons choisi de réaliser une comparaison dosimétrique entre la RC3D, la RCMI, la STEREO, la SSRT et la SSRT/PdCI pour l'irradiation d'une métastase cérébrale unique. Il fallait s'intéresser non seulement à la bonne conformation de la dose d'irradiation à la tumeur pour garantir l'efficacité thérapeutique, mais également à l'évaluation de la préservation des tissus sains et des organes à risques (OAR) environnants, pour préserver la qualité de vie future des patients.

Après comparaison des paramètres dosimétriques et radiobiologiques obtenus pour ces 5 techniques, il apparaît que le traitement le plus optimal est la STEREO. La

SSRT/PdCI est très proche et permet une couverture tumorale et une délivrance des doses prescrites satisfaisantes associées à une meilleure épargne des OAR critiques tel que le tronc cérébral et le chiasma optique.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons analysé 5 plans de traitements radiothérapeutiques de 5 patientes présentant des localisations secondaires intracérébrales de néoplasies primitives variées pouvant bénéficier d'une irradiation focalisée.

Pour chacune des 5 patientes, une comparaison dosimétrique a été effectuée entre la STEREO et la SSRT/PdCI. Il s'agissait de confirmer que les caractéristiques dosimétriques de la SSRT/PdCI restaient superposables à celles de la STEREO et d'évaluer l'impact des variations liées aux lésions tumorales sur le plan de leur localisation intracérébrale, de leur histologie, de leur taille et de leur prise de contraste.

L'analyse des résultats de cette deuxième partie a permis d'admettre que la SSRT/PdCI présentait effectivement des caractéristiques dosimétriques proches de celles de la STEREO au niveau du respect de la prescription de radiothérapie, de la couverture des volumes cibles tumoraux et de la préservation des OAR adjacents. La principale différence de dose délivrée aux GTV et PTV tumoraux portait sur les doses maximales reçues qui dépassaient parfois 300% de surdosage en SSRT/PdCI. Ce phénomène, recherché par cette technique, était corrélé à l'importance de l'hétérogénéité de la prise de contraste. Intuitivement, ce type de surdosage pourrait être bénéfique car il ne concernait que les zones tumorales se rehaussant fortement après injection de PdCI et donc les zones d'agressivité tumorale où se développait une forte vascularisation / néoangiogénèse.

Un des inconvénients majeurs de la SSRT/PdCI était la dose délivrée au tissu osseux par interaction directe des photons X du RS provoquant un surdosage au niveau des points d'entrée de chaque faisceau de la SSRT. Pour diminuer cet « effet os » dû à la densité osseuse, les pistes de travail s'orientent vers une optimisation de la balistique du traitement avec multiplication du nombre de faisceaux, la possibilité de réaliser des traitements non coplanaires, l'utilisation de filtres en coin statiques, de collimateurs dynamiques ou encore de moduler l'intensité des faisceaux et parvenir à une « RCMI synchrotron ». L'ensemble de ces évolutions technologiques permettrait d'augmenter encore la dose au tissu tumoral tout en préservant au maximum le tissu sain cérébral sans négliger le tissu osseux et la peau.

Pour finir, ce travail de thèse rentre dans une démarche globale de développement simultané, à l'ESRF et au CHU de Grenoble, de modalités complémentaires qui permettront à terme de définir les schémas optimaux à mettre en place en vue de l'application thérapeutique du RS à des tumeurs intracrâniennes.

De nombreuses données expérimentales restent à être finalisées afin d'obtenir des traitements efficaces des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires, adaptés à chaque patient et à chaque lésion maligne, impliquant une évolution des techniques vers une médecine encore plus personnalisée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

23/5/2013

LE DOYEN

Professeur Jean-Paul ROMANET



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Professeur Jacques BALOSSO



# **BIBLIOGRAPHIE**

## **BIBLIOGRAPHIE :**

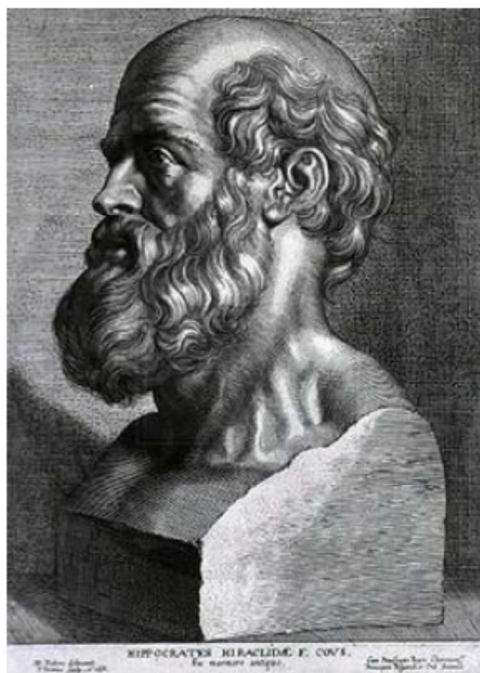
- (1) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial.  
*Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66
- (2) Chao JH, Philips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases.  
*Cancer.* 1954;7:682-9
- (3) Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases.  
*Arch Neurol.* 1988;45:741-4
- (4) Posner JB. Management of central nervous system metastases.  
*Semin Oncol.* 1977;4:81-91
- (5) Posner JB. Management of brain metastases.  
*Rev Neurol.* 1992;148:47-87
- (6) Cox JD, Yesner RA. Adenocarcinoma of the lung: recent results from Veterans Administration Lung Group.  
*Am Rev Respir Dis.* 1979;120:1025-9
- (7) Sperduto PW. A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis.  
*Technol Cancer Res Treat* 2003;2 :105-9
- (8) Lagerwaard FJ, Levendag PC, NowakPJ, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastasis: a review of 1292 patients.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43 :795-803

- (9) Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatments.  
*Cancer* 1981;48:384-94
- (10) Cozzi L, Clivio A, Bauman G, Cora S, Nicolini G, Pellegrini R, et al. Comparison of advanced irradiation techniques with photons for benign intracranial tumours.  
*Radiother Oncol.* 2006;80:268-73
- (11) Adam JF, Elleaume H, et al. Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: first trial on rats bearing F98 gliomas.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1413-26
- (12) Deman P, Esouard M, Besse S, et al. Radiothérapie par rayonnement Synchrotron.  
*Rev Med Interne.* 2010;31(8):586-9
- (13) Elleaume H., Charvet A.M., Berkvens P., et al. Instrumentation of the ESRF Medical Imaging Facility.  
*Nucl. Inst. and Meth.* 1999; A,428/2-3:513-527
- (14) B. Bertrand, F. Estève, H. Elleaume, et al. Comparison of synchrotron radiation angiography with conventional angiography for the diagnosis of in-stent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
*European Heart Journal.* 2005;26(13):1284-91
- (15) Esteve F, Corde S, Elleaume H, et al. Enhanced radio sensitivity with iodinated contrast agents using monochromatic synchrotron X-rays on human cancerous cells.  
*Acad Radiol.* 2002;9 Suppl 2:S540-3
- (16) Corde S., Joubert A, Adam JF, et al. Synchrotron radiation based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds.  
*British Journal of Cancer.* 2004;91:544-551

- (17) A Joubert, MC Biston, C Boudou, et al. Irradiation in presence of iodinated contrast agent results in radiosensitization of endothelial cells: consequences for computed tomography therapy.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(5):1486-1496
- (18) Foray N. Aspect radiobiologique des traitements anticancéreux par rayonnement synchrotron : bilan et perspectives.  
*Cancer Radiother.* 2010;14 :145-154
- (19) Bey P, Gérard JP. Détermination pratique des volumes et des doses en radiothérapie conformationnelle.  
*Cancer Radiother.* 1998;2:615-8
- (20) Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109-122
- (21) Fleury B, Lapeyre M. Dose de tolerance à l'irradiation des tissus sains : l'oreille.  
*Cancer Radiother.* 2010;14:284-9
- (22) Haberer S, Assouline A, Mazon JJ. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse.  
*Cancer Radiother.* 2010;14:263-8
- (23) Marchand V, Dendale R. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'œil.  
*Cancer Radiother.* 2010;14:277-83
- (24) Grimm J, LaCouture T, Croce R, et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy.  
*J App Clin Med Phys.* 2011;12(2):267-292
- (25) Prezado Y, Vautrin M, Martinez-Rovira I, et al. Dosimetry protocol for the forthcoming clinical trials in synchrotron stereotactic radiationtherapy (SSRT).  
*Med Phys.* 2011 ;38(3) :1709-17

- (26) Vautrin M. Planification de traitement en radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron: développement et validation d'un module de calcul de dose par simulations Monte Carlo.  
*PhD thesis, Université Joseph Fourier, 2011*
- (27) Dubray B, Giraud P, Beaudré A. Glossaire de la radiothérapie conformationnelle.  
*Cancer Radiother. 1999;3:360-6*
- (28) Feuvret L, Noël G, Nauraye C, Garcia P, Mazeron JJ. Index de conformation et radiothérapie.  
*Cancer Radiother. 2004;8:108-19*
- (29) Mervoyer A, Lisonna A, Rio E, Mahé M. Evaluation de la dose reçue par les organes à risque.  
*Cancer radiother. 2010;14:232-5*
- (30) Mornex F, Beauvois S, Van Houtte P. Effets tardifs des radiations ionisantes sur le système nerveux central, la moelle épinière, les nerfs périphériques.  
*Cancer Radiother. 1997;1:677-882*
- (31) Van't Riet A, Mak A, Moerland M, et al. A conformation number for quantify degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:731-5*
- (32) Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ. Conformity Index: a review.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(2):333-42*
- (33) Noel G, Boisserie G, Feuvret L, Mazeron JJ. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales : réflexions, controverses et questions sans réponse en 2004.  
*Bull Cancer 2004;91(1):81-93*

- (34) Cosset JM. Effets secondaires des rayonnements sur les tissus sains et organes à risque.  
*Cancer Radiother.* 2010;14:228-31
- (35) Huchet A, Caudry M, Belkacémi Y, et al. L'effet volume en radiothérapie, première partie : effet volume et tumeur.  
*Cancer Radiother.* 2003;7:79-89
- (36) Lartigau E, Dubray B, Mornex F. Mécanismes biologiques des effets tardifs des radiations ionisantes.  
*Cancer Radiother.* 1997;1;669-76
- (37) Obeid L, Deman P, Tessier A, et al. Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis: a study for contrast-enhanced radiotherapy.  
*Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (en cours de soumission)*
- (38) Edouard M, Broggio D, Prezado Y, et al. Treatment plans optimization for contrast-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy.  
*Med Phys.* 2010 ;37(6):2445-56
- (39) Pittet P, Ismail A, Ribouton J, et al. Fiber background rejection and crystal over-response compensation for GaN based in vivo dosimetry.  
*Med Phys.* 2013 ;29(5):487-92



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*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.*