



Tomothérapie hélicoïdale de chordomes rachidiens : étude française multicentrique de 30 cas et revue de littérature

Maxime Bobin

► To cite this version:

Maxime Bobin. Tomothérapie hélicoïdale de chordomes rachidiens : étude française multicentrique de 30 cas et revue de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01089191

HAL Id: dumas-01089191

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089191>

Submitted on 1 Dec 2014

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse N° 3112

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22/10/2014

Par **Maxime BOBIN** né le 13/09/1985 à Meaux

**TOMOTHERAPIE HELICOIDALE DE CHORDOMES RACHIDIENS :
ETUDE FRANCAISE MULTICENTRIQUE DE 30 CAS ET REVUE DE
LA LITTERATURE**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Guy KANTOR, Juge

Rapporteur

Monsieur le Docteur Thibaud HAASER

JURY

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES, Président

Monsieur le Professeur Olivier GILLE, Juge

Monsieur le Docteur Antoine ITALIANO, Juge

Madame le Docteur Christina ZACHARATOU, Juge

Monsieur le Professeur Guy KANTOR, Juge

« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile. » Hippocrate, *Aphorismes*.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES

Professeur des Universités en Cancérologie

Directeur de la politique médicale à l'Institut Bergonié

Praticien Hospitalier

Département de Chirurgie Oncologique, Centre de Lutte Contre le Cancer, Institut Bergonié,
Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Votre savoir et votre expérience en Chirurgie Oncologique enrichissent cette thèse.

Recevez le témoignage de mon plus grand respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Olivier GILLE

Professeur des Universités en Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Unité du Rachis, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Votre savoir et votre expérience en Chirurgie Orthopédique et notamment du rachis enrichissent ce travail.

Recevez le témoignage de mon plus grand respect.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Antoine ITALIANO

Praticien Hospitalier

Département d'Oncologie Médicale, Centre de Lutte contre le Cancer, Institut Bergonié,
Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Votre savoir et votre expérience en oncologie médicale et dans le domaine de la recherche
enrichissent ce travail.

Recevez le témoignage de mon plus grand respect.

A notre Juge,

Mme le Docteur Christina ZACHARATOU

Professeur agrégé de Physique Médicale (Niels Bohr Institute)

Département de Radiothérapie, Centre de Lutte contre le Cancer, Institut Bergonié, Bordeaux

Ton expérience et ton savoir en physique médicale m'ont beaucoup appris.

Ta rigueur scientifique est un exemple.

Un immense merci pour ton aide si précieuse.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Guy KANTOR

Professeur des Universités en Cancérologie

Praticien Hospitalier

Département de Radiothérapie, Centre de Lutte contre le Cancer, Institut Bergonié, Bordeaux

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail.

Vous m'accompagnez et me guidez depuis le début de mon parcours en Radiothérapie.

Vous avez su me transmettre votre passion et votre dévouement et je vous en remercie.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

A l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers et Physiciens qui m'ont accueilli chaleureusement dans leur service pour le recueil des données et en particulier :

Monsieur le Professeur Marc-André MAHE
Professeur des Universités en Cancérologie
Chef du département de Radiothérapie
Centre de lutte contre le cancer, Institut René Gauducheau, Nantes.

Monsieur le Professeur Georges NOEL
Professeur des Universités en Cancérologie
Centre de lutte contre le Cancer, Institut Paul Strauss, Strasbourg.

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU
Professeur des Universités en Cancérologie
Chef du département de Radiothérapie
Centre de lutte contre le Cancer, Institut Oscar Lambret, Lille.

Monsieur le Docteur Loïc FEUVRET
Praticien Hospitalier
Service de Radiothérapie, Hôpital de La Pitié Salpêtrière, Paris
Merci de votre disponibilité et de m'avoir fait partager votre expérience en protonthérapie.

Monsieur le Docteur Louis GRAS
Praticien Hospitalier, département de Radiothérapie
Centre de lutte contre le Cancer Institut Oscar Lambret, Lille.

Je remercie Madame Véronique BROUSTE pour son aide très précieuse en statistiques.

Je remercie la société ACCURAY pour leur aide dans mes déplacements dans les différents centres de Radiothérapie pour le recueil de données.



Je remercie :

Ma famille formidable,

Mamie Thérèse, car tu m'as toujours soutenu « des petits papiers à la thèse », je pense fort à toi, ce travail t'est dédié

Papi Maurice et tes innombrables attentions,

Mamie Simone, sans qui j'aurais encore plus de trous à mes vêtements, mais pas que...

Papi Etienne et mes souvenirs d'enfant

Mon père, le mâle dominant qui a toujours bien mené sa petite famille

Ma mère pour ton soutien de maman intarissable

Ben, Galatée, Gus et Seraph : vous êtes vous aussi une famille formidable !

Vivi et Pauline, je vous souhaite un beau mariage et qui sait...

Mimi à qui l'on souhaite la bienvenue dans la secte des carabins

Ma marraine Emmanuelle et toute sa petite smala...

Mon parrain Budu et sa petite famille

Pélage et Guillaume et leurs parents Birgitte et Gillou (quasi la famille...)

Les tontons-tatas, cousins-cousines

Lulu et sa tripotée de chatons.

Mes amis d'enfance

Le temps et la distance nous ont un peu éloignés mais l'amitié perdure : Rico, Syssou, Nathan, Dan, Guillaume, Jan, Jérémie, Bénou et Ben, Fabien.

La bande à Basile

Jnackie Desroussin le dentartiste et cameraman, Tommy le coucou suisse, le cardinal Chatton, JD la ponceuse, Dam le beau, Mookie Mooks, Dinde ma Bordeluche préférée, Annie Hipe, Juju la tahitienne, Alicia des Inrock, Popo de Sedan même, Ivan, Pooney et sa Pooneyte pour tous ces rayols incroyables tout comme Vinc' et bien sûr Basile, mon rival, ma bagarre de rue.

Et ses conquêtes

Gauthier le meilleur chasseur de mouche que l'Afrique n'ait jamais connu, Alfred le fish and chips, Romain l'agréé de médecine, Chloé et son fils Paulo dit « l'œil qui coule (vert) », la Mouche, Oriane la métisse du groupe, Chloé car « faut pas faire le malin devant ses copains » et Caroline et ses carolins.

Ma bande Bordelaise

Angie et nos grandes discussions, Antho la force tranquille, Raphou et sa Chloé avec des Boulettes !!

Mes co-internes et potes d'internat

L'équipe de rayons de Bx : Matthieu la vague, Pauline l'interne idéale, Claudia la radiothérapeute de quartier, Clément le bon tuyau, Clémentine la radiothérapeute refoulée, Pat Ewing.

Louis le Taote et sa Tiare, Gaëlle et Engué, Kais, Mél et son Zé, Bertouille.

Mes chefs et collègues

Une pensée toute particulière pour Monsieur le Professeur Maire, merci pour votre enseignement et votre humanité

Toute l'équipe de radiothérapie de Bergonié et Haut Lévêque qui m'ont tout appris. C'est un grand plaisir de travailler à vos côtés : Dr H. Demeaux, Dr C. Breton Callu, Dr L. Thomas, Dr V. Vendrely, Dr N. Ouhabrache, Dr S. Galland-Girodet, Dr P. Richaud, Dr R. Trouette, Dr P. Lagarde, Dr A. Huchet,

Tib les 3 phalanges : merci d'avoir été mon rapporteur tu es un chic type Paul, tu as vu je n'ai pas le même pull aujourd'hui, Adeline et Béné je suis heureux de vous avoir comme futures collègues, Charly nos chemins se croisent et j'espère être à la hauteur, Stéphanie ma future co-chef ça va être sympa.

A toutes les secrétaires, manipulateurs radio, dosimétristes et physiciens, aides-soignantes des 2 services, je ne peux pas tous vous nommer mais le cœur y est, travailler avec vous est très agréable.

Le service de Radiologie de l'Institut Bergonié.

L'équipe de l'HDJ-oncologie de Papeete, tous les Polynésiens rencontrés et leur Fenua Une petite partie de vous est en moi pour toujours.

Les bons copains comme les moins bons (il en faut)
Tous ceux que j'ai oubliés par inadvertance.

Et enfin Mon Amour,

***Ma Tine qui me soutient et m'accompagne depuis le début,
Pussions-nous continuer main dans la main la tête dans les nuages...***

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	15
PARTIE I : LES CHORDOMES.....	16
I. EPIDEMIOLOGIE.....	16
A. Généralités.....	16
B. Localisation	16
II. PATHOGENESE ET HISTORIQUE	17
A. Pathogénèse	17
B. Historique	18
C. Brachyury.....	20
III. PRESENTATION CLINIQUE	20
A. Les chordomes du rachis mobile.....	21
1. Les chordomes cervicaux.....	21
2. Les chordomes thoraciques	22
3. Les chordomes lombaires.....	22
B. Les chordomes sacro-coccygiens	22
C. Localisations extra-axiales et périphériques.....	23
D. Les formes métastatiques	23
IV. IMAGERIE	24
A. Radiographie et scanner	24
1. Sacrum.....	24
a) En radiographie standard	24
b) Au scanner.....	24
2. Rachis mobile	26
B. IRM	26
1. Sacrum.....	27
2. Rachis mobile	28
C. Scintigraphie osseuse	29

D. Angiographie	29
E. TEP FDG et FMISO.....	29
F. Corrélation entre l'imagerie et l'examen anatomo-pathologique.....	30
V. DIAGNOSTIC ET CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES.....	30
A. Anatomopathologie	30
1. Macroscopie	30
2. Microscopie optique	31
3. Immuno-histochimie	32
B. Formes histologiques.....	33
1. Classique ou conventionnel.....	33
2. Chordome chondroïde	33
3. Chordome dédifférencié	34
C. Diagnostics différentiels.....	35
1. Carcinome	35
2. Sarcome et autres.....	35
D. Tumeurs bénignes à cellules notochordales	36
VI. TRAITEMENT	37
A. Chirurgie.....	37
1. Localisations sacro-coccygiennes	37
a) Techniques	37
b) Abord chirurgical	41
c) Marges chirurgicales	42
d) Séquelles chirurgicales.....	43
e) Chirurgie rattrapée par la radiothérapie ?	44
2. Localisations du rachis mobile	44
3. Résultats des principales séries de chirurgie	45
B. Radiothérapie.....	47
1. Particules chargées : Hélium et Néon.....	47
2. Photons	47
a) Radiothérapie 3D conformationnelle	47
b) Techniques d'IMRT-IGRT	48
c) Radiothérapie stéréotaxique	48
d) Radiochimiothérapie concomittante	49
3. Protonthérapie	50
a) Protons en combinaison avec les photons	50
i. Essai de phase II.....	50
ii. Irradiation seule.....	50

iii.	Irradiation postopératoire et difficultés liées au matériel d'ostéosynthèse	51
iv.	Irradiation préopératoire.....	52
b)	Protons seuls	53
c)	Protonthérapie en adjuvant ou à la rechute	53
4.	Ions carbone	54
a)	Propriétés physiques	54
b)	Résultats	54
c)	En situation préopératoire	55
5.	Limites de l'hadronthérapie.....	55
a)	Comparaison à la photonthérapie.....	55
b)	Coûts et disponibilité	56
6.	Résultats des principales séries de radiothérapie	57
VII.	EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES	60
A.	Liés à la prise en charge	60
1.	Qualité de la chirurgie et des marges chirurgicales.....	60
2.	Procédures de diagnostic histologique	61
B.	Liés aux caractéristiques de la tumeur	62
1.	Localisation de la tumeur primitive.....	62
2.	Taille de la tumeur primitive	62
3.	Infiltration musculaire et des articulations sacro-iliaques	63
4.	Dédifférenciation.....	65
5.	Nécrose tumorale et Ki-67	65
VIII.	Traitements à la récurrence et à la progression	66
A.	Chirurgie.....	66
B.	Radiothérapie.....	66
C.	Radiofréquence.....	67
D.	Traitement médical.....	67
1.	Chimiothérapies.....	67
2.	Thérapies ciblées	67
a)	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI).....	68
i.	Imatinib	68
ii.	Sunitinib	68
iii.	Lapatinib.....	68
b)	Anti-EGFR	69
c)	STAT3.....	69
d)	Voie PI3K/AKT/m-TOR.....	69
IX.	Recherches actuelles et orientations futures.....	70
A.	Radiothérapie.....	70

B. Autre	70
CONCLUSION	71
PARTIE II : TOMOTHERAPIE HELICOIDALE DE CHORDOMES RACHIDIENS : ETUDE FRANCAISE MULTICENTRIQUE DE 30 CAS.....	72
RESUME	72
INTRODUCTION	73
MATERIELS.....	74
▪ Description des patients	74
▪ Traitements antérieurs	75
▪ Tomothérapie	75
▪ Analyses de survie.....	77
▪ Suivi clinique des patients.....	78
▪ Toxicité de la tomothérapie.....	78
▪ Recueil dosimétrique des traitements de tomothérapie.....	79
▪ Simulation d'un traitement par protonthérapie et étude dosimétrique comparative avec la tomothérapie	81
RESULTAS	82
▪ Analyses de survie.....	82
▪ Suivi clinique des patients.....	85
▪ Toxicité de la tomothérapie.....	85
▪ Traitements de rattrapage	86
▪ Recueil dosimétrique des traitements de tomothérapie.....	88
▪ Comparaison avec la simulation en protonthérapie	88
▪ Un cas de réduction tumorale après tomothérapie exclusive	100
DISCUSSION.....	103
▪ Analyses de survie.....	103
▪ Suivi clinique des patients.....	105
▪ Toxicité de la tomothérapie	105
▪ Recueil dosimétrique des traitements de tomothérapie et comparaison avec la simulation en protonthérapie.....	106
CONCLUSION	107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109
ANNEXES	118
SERMENT D'HIPPOCRATE	119

INTRODUCTION

Ce travail de thèse se compose de deux grandes parties :

- La première partie est une revue de la littérature au sujet des chordomes.
Notre travail s'étant axé sur les chordomes du rachis mobile et du sacrum, les localisations crâniennes ne seront pas abordées.
- La seconde partie de la thèse présente les résultats d'une étude multicentrique française portant sur la tomothérapie hélicoïdale de 30 chordomes rachidiens.

PARTIE I

LES CHORDOMES

I. EPIDEMIOLOGIE

Les chordomes sont des tumeurs rares représentant 1 à 4% des tumeurs osseuses primitives et 50 % des tumeurs primitives du sacrum. (1)

A. Généralités

Selon les données parues en 2013 du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) du programme de l'institut national du cancer (1973-2009) incluant plus de 1000 chordomes (2) :

- L'incidence globale des chordomes extra et intracrâniens est de 8.4 pour 10 millions d'habitants, touchant préférentiellement les hommes avec un sex ratio de 1.6 (10.6 vs 6.6 pour 10 millions d'habitants).
- L'âge médian au diagnostic est de 58 ans, affectant peu les patients de moins de 40 ans ainsi que les enfants et les adolescents (moins de 5% des cas de chordome).
- La médiane de survie globale est de 7.7 ans, 7.7 ans pour les hommes et 7.8 ans pour les femmes.
- Les patients jeunes (moins de 40 ans) ont une meilleure survie par rapport aux patients plus âgés (survie à 10 ans respectivement de 68 % vs 43 %).
- Les taux de survie à 5, 10 et 20 ans sont respectivement de 72%, 48% et 31 %.

B. Localisation

De part leur origine, les chordomes se situent le long du système nerveux central.

Ils touchent dans un tiers des cas la base du crâne (32 %), le rachis mobile (32.8 %) et le sacrum (29.2 %). (3)

Les patients jeunes présentent préférentiellement des formes crâniennes (dans 54.5 % des cas) alors que les sujets âgés sont plus souvent touchés au sacrum (41.3 % de formes sacrées versus 15.2 % de formes crâniennes). (3)

Les localisations sacro-coccygiennes seront plus détaillées car elles représentent la majorité des chordomes de notre série et qu'il existe moins de séries sur les localisations du rachis mobile.

George et al. dans leur récente revue de la littérature expliquent ce dernier fait par deux principales raisons.

La première est que les chordomes du rachis lombaire, s'ils sont associés à une atteinte sacrée sont généralement inclus dans les séries des localisations sacro-coccygiennes.

Il en est de même pour les chordomes de la charnière cranio-cervicale qui peuvent être inclus dans les séries portant sur les chordomes craniens.

La deuxième explication est que les chordomes rachidiens sont pris en charge par de nombreux centres neurochirurgicaux ou orthopédiques alors que les autres localisations sont plus volontiers concentrées dans des « centres experts », neurochirurgicaux pour la base du crâne et orthopédiques pour les localisations sacro-coccygiennes. Le nombre de patients est donc souvent trop limité pour permettre une publication de chordomes sur cette seule localisation. (4)

II. PATHOGENESE ET HISTORIQUE (5)

A. Pathogénèse

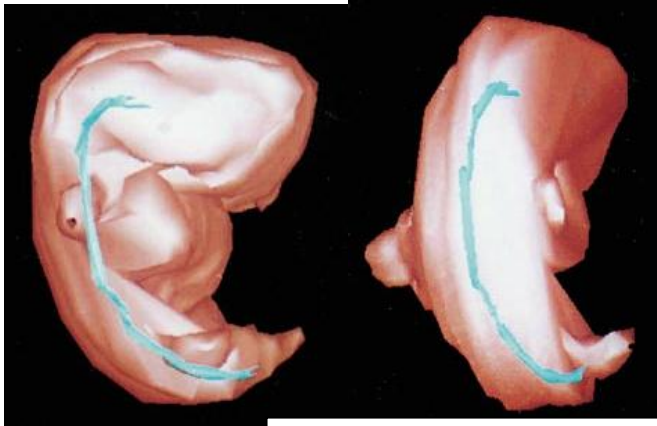
Depuis Muller en 1858, les chordomes sont rattachés à leur origine notochordale. (4)

La notochorde du grec *nota* (arrière ou colonne vertébrale) et *chorde* est une structure en forme de tige composée de cellules dérivées du mésoblaste primitif.

La notochorde est située en dessous du « sillon » primitif de l'embryon et définit l'axe primitif du corps. Elle agirait comme un ordonnateur induisant la différenciation cartilagineuse et la segmentation des éléments mésenchymateux des corps vertébraux.

Elle se forme à partir de cellules ectodermiques durant la troisième semaine de développement chez l'embryon humain puis dégénère après le sixième mois de la vie fœtale.

Elle persiste sous la forme de vestiges notochordaux surtout aux extrémités supérieure et inférieure du rachis. (5)



D'après J.R. Salisbury (5)

Figure 1 : Reconstruction tridimensionnelle d'un embryon humain de 4-5 semaines et de la notochorde. La peau de l'embryon est en rouge, la notochorde en bleu. Les extrémités de la notochorde sont bifurquées. (5)



Figure 2 : Vue latérale d'une reconstruction tridimensionnelle d'un fœtus humain de 9 semaines. La peau est en rouge, la notochorde en bleu (les membres ne sont pas représentés). (5)

B. Historique

Virchow en 1857 décrit des nodules d'apparence gélatineuse apparaissant à la base du crâne, mais pensant l'origine cartilagineuse, il les appela « ecchondrose physaliphore ».

Muller en 1858 découvrit que des portions de notochorde persistaient après la naissance dans le corps principalement à la base du crâne, sur l'apophyse odontoïde de l'axis et dans le coccyx entraînant de petites masses de cellules notochordales. Il les nomma « ecchordose physaliphore »

Ribbert en 1895 obtint expérimentalement des masses similaires chez des lapins en ponctionnant l'anneau fibreux des disques intervertébraux permettant la fuite du nucleus pulposus. La similitude entre ces tumeurs expérimentales et la persistance des restes notochordaux (ecchordose physaliphore) conduisit Ribbert à adopter le nom de chordome pour ces tumeurs induites. Par extension, le nom de chordome fut donné à des tumeurs osseuses humaines ayant une apparence similaire.

Horwitz en 1941 étudia les variations de persistance et de régression de la notochorde humaine notamment dans la région sacro-coccygienne chez le fœtus entre 4 et 6 semaines de gestation. Ces études démontrèrent des variations dans la régression de la notochorde humaine et la possibilité de persistance de tissu notochordal aberrant. Un lien a été fait entre la topographie des résidus hétérotopiques notochordaux et les sites de survenue des chordomes.

Ainsi les chordomes se développeraient à partir de ces restes de tissu notochordal aberrant plutôt qu'à partir de « vestiges notochordaux » comme il en existe au contact du nucleus pulposus et du disque inter-vertébral.

Tumeurs à cellules notochordales bénignes

Selon certains auteurs, les chordomes dériveraient plus précisément de l'évolution d'un type de tumeurs, appelées tumeurs à cellules notochordales bénignes. (6)

En effet, sur une autopsie de 100 sujets était retrouvée une distribution anatomique similaire entre les chordomes classiques et ces tumeurs à cellules notochordales bénignes. (6)

Les caractéristiques histologiques de ces tumeurs bénignes sont différentes de celles des vestiges notochordaux retrouvés dans les disques intervertébraux de fœtus et de nouveau nés qui sont des tissus résiduels de notochorde sans processus évolutif. (6)

Trois hypothèses soutiennent cette origine :

- Les sites des tumeurs à cellules notochordales bénignes correspondent aux localisations des chordomes. (6)

- Il existe des similitudes morphologiques et histopathologiques. (7)
- Les deux partagent un immunophénotype similaire. (1) (7)

C.Brachyury

Brachyury est une protéine liée à un gène via un domaine spécifique appelé T box et correspondant au locus 6q27. Elle contrôle la production de protéines inconnues mais qui interfèrent dans les étapes précoces du développement embryonnaire et notamment de la notochorde. (4)

Vujovic et al. démontrèrent que Brachyury était seulement exprimé dans les cellules notochordales embryonnaires et les chordomes. (8) En effet, il a été retrouvé dans les 53 cas de chordomes examinés (y compris dans des formes récurrentes et métastatiques) alors qu'il n'a pas été retrouvé dans une large variété de 323 tumeurs (dont 163 tumeurs chondroïdes) et 53 tissus normaux diverses. Brachyury n'a pas été détecté non plus dans le nucleus pulposus, plaçant contre l'hypothèse que ce tissu découle directement de la notochorde.

Ainsi Brachyury est un marqueur spécifique de la notochorde et des tumeurs dérivant de celles-ci.

Brachyury a également été retrouvé dans des formes familiales de chordome. (7)

Cependant, son rôle dans l'initiation et la progression des chordomes reste encore inconnu. Jusqu'à présent, aucun facteur de risque pouvant initier la formation d'un chordome n'a été identifié.

Actuellement, l'OMS définit le chordome comme une tumeur maligne de bas grade ou de grade intermédiaire reproduisant la notochorde.

III. PRESENTATION CLINIQUE

Les chordomes ont une croissance lente et indolente, par conséquent, ils deviennent symptomatiques lors de stade avancé de la maladie.

Bergh et al. dans leur série incluant 39 patients atteint d'un chordome rachidien ou sacré retrouvait une durée moyenne des symptômes avant le diagnostic de 2 ans (allant de 3 mois à 9 ans). (9) La majorité des patients (87 %) présentaient des douleurs, 13% des patients présentaient seulement une masse indolore.

Les manifestations cliniques, dominées par les douleurs sont variables et dépendent de la localisation.

A. Les chordomes du rachis mobile

Ils se révèlent le plus souvent par des douleurs profondes localisées ou en lien avec une atteinte radiculaire. Malheureusement, la nature non spécifique de ces symptômes et le caractère insidieux de la douleur retardent souvent le diagnostic.

1. Les chordomes cervicaux

Ils s'observent essentiellement aux deux tiers proximaux du rachis avec une atteinte le plus souvent multi-étagée.

Wippold et al., dans leur série de 10 chordomes cervicaux retrouvaient des lésions de grande taille (4,5 cm en moyenne) affectant le plus fréquemment la 3^{ème} et la 4^{ème} vertèbre cervicale. La clinique était dominée par des douleurs cervicales et scapulaires, associées à des signes de compression médullaire. (10) Ces symptômes permettent un diagnostic généralement plus précoce qu'à l'étage sacré. En effet, dans cette même série, la durée moyenne des symptômes avant diagnostic était de 3 mois. (10)

Ils peuvent également être responsables de troubles ventilatoires, d'une dysphagie ou se présenter sous la forme d'une masse oro-pharyngée. (1)

Enfin, certaines présentations sont plus atypiques, c'est le cas d'un chordome de la 5^{ème} vertèbre cervicale qui envahissait les tissus péri-thyroïdiens et qui a été pris pour une tumeur thyroïdienne à cause de la localisation et de critères cytologiques et immuno-histochimiques. (11)

2. Les chordomes thoraciques

Il s'agit de la localisation la plus rare, moins de 3 % dans la série de Bergh. (9) La symptomatologie clinique découle directement de la localisation de la lésion vertébrale. Est décrit un cas atypique de chordome de T6 et de T8 révélé par une atteinte pleurale. (12)

3. Les chordomes lombaires

Ils seraient plus agressifs et plus enclin à donner des lésions secondaires que les localisations sacrées ou du clivus. Les symptômes s'expliquent par l'extension de la lésion aux structures nerveuses et méningées. Les lombalgies avec limitation des mouvements et les radiculalgies dominant le tableau. De plus, ils peuvent être révélés par un syndrome aigue de la queue de cheval. (13)

B. Les chordomes sacro-coccygiens

Ils touchent souvent les dernières vertèbres sacrées et même s'ils peuvent envahir le pelvis, cette atteinte est limitée par le fascia pré-sacré. Ils se présentent volontiers avec des douleurs basses mal systématisées, causées par la pression de la masse tumorale sur le fascia pré-sacré antérieur et les tissus mous à l'intérieur du pelvis rigide. (14) L'infiltration de la tumeur dans les foramen vertébraux et la compression des nerfs sacrés adjacents peuvent également entraîner des douleurs radiculaires, une incontinence urinaire, des troubles digestifs bas voire un syndrome de la queue de cheval. Les symptômes urinaires et digestifs peuvent également être en lien avec une compression directe de la tumeur sur la vessie ou le rectum.

Bergh et al. retrouvaient des douleurs irradiant aux membres inférieurs chez 30% des patients initialement. (9) A noté que 9 des 30 patients avec chordome sacré avaient des antécédents de traumatisme sacré de 1 à 17 ans avant le diagnostic pré-opératoire. (9)

Fuchs et al. dans série de 52 chordomes sacro-coccygiens retrouvaient de volumineuses lésions (diamètre moyen de 9 cm avec deux tumeurs dépassant les 15 cm) et un volume

moyen de 219 cm³. Chez les deux tiers des patients, la limite supérieure atteignait S2 ou S3. (15)

C. Localisations extra-axiales et périphériques

Ces formes sont exceptionnelles et leur origine est encore incertaine.

O'Donnel et al. rapportent le cas d'un chordome intra-cortical de la partie proximale du tibia chez un jeune patient de 27 ans dont le diagnostic a été confirmé par une immuno-histochimie positive pour Brachyury. Ils avancent deux explications possibles : soit la tumeur proviendrait de résidus hétérotopique notochordaux, soit une cellule souche pluripotente indifférenciée aurait pu acquérir de novo la capacité de se transformer en cellule notochordale. (16)

D'autres localisations ont été rapportées : extra-laryngée (17), de la paroi nasale (18), des sinus para-nasaux (19), du nasopharynx (20), de l'oropharynx (21), des tissus mous cervicaux (11), de la scapula, de l'orbite, des sinus frontaux, de l'os maxillaire et de l'écaille de l'os occipital.

D. Les Formes métastatiques

5% des chordomes vont d'emblée présenter des métastases pulmonaires, osseuses, cutanées et cérébrales et 65 % lors de stade avancés de la maladie. Ce dernier chiffre est très variable, en effet, dans la série de **Bjornsson et al.** portant sur le suivi de 40 chordomes du rachis mobile, seulement 5 % vont développer des lésions métastatiques (2/40) durant un suivi post-opératoire de 6 ans. (22)

Stacchiotti et al. dans leur série portant sur 138 chordomes, retrouvaient une évolution métastatique du chordome chez 22% des patients avec un suivi médian supérieur à 10 ans. La survie médiane était d'environ 3 ans après le diagnostic de métastase et il est à noter que même ces patients décédaient pour la plupart de la maladie locale. (23)

D'autres sites plus rares de métastases ont été rapportés incluant l'ovaire (24), les paupières (25), le maxillaire inférieur ou encore le cœur. (26)

IV. IMAGERIE

A. Radiographies et scanner

1. Sacrum

a) En radiographie standard

Peut être objectivée une lésion ostéolytique mal limitée débutant typiquement à la partie médiane de l'os, mais sa détection est surtout possible lorsque le chordome a entraîné une ostéolyse corticale (disparition des contours du sacrum ou des forams sacrés). Une masse dans les parties molles peut être visualisée, de même que des calcifications intra ou péri-lésionnelles.

b) Au scanner

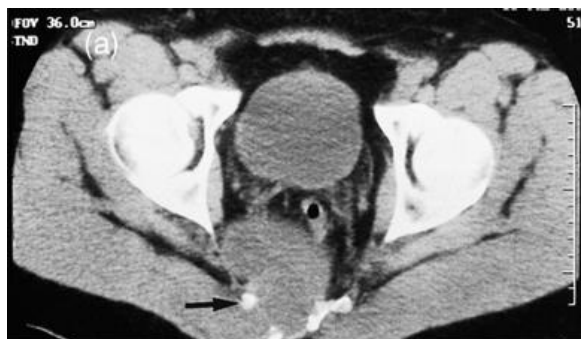
La lésion présente des contours lobulés et est habituellement de densité intermédiaire, comportant parfois certaines zones hypodenses (correspondant à de la dégénérescence kystique ou du matériel gélatineux). L'injection de produit de contraste iodé ne semble pas apporter d'information complémentaire. Des calcifications intra-tumorales, volontiers périphériques, sont souvent observées et correspondent le plus souvent à des débris osseux séquestrés. Ces dernières sont présentes jusqu'à 50% des cas avec un aspect nodulaire ou en flocon. (27) Le TDM est utile pour définir l'étendue de l'atteinte osseuse. (28) Il peut exister une atteinte des articulations sacro-iliaques ainsi que des muscles adjacents. (29)



D'après C. Hannedouche (30)



Figure 4 : Chordome du sacrum. Noter l'aspect polylobulé de l'extension tumorale (flèches). (30)



D'après FM Maclean (27)

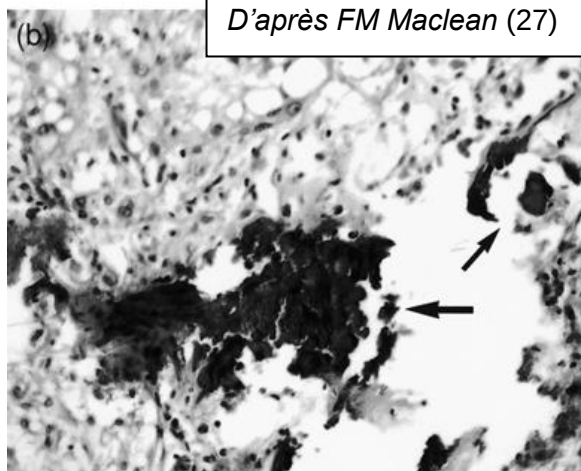
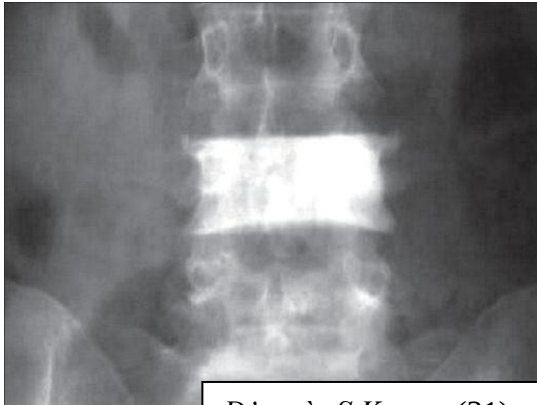


Figure 5 (a) et (b) : (a) Coupe scanner axiale au niveau de la partie inférieure de la tumeur, montrant des foyers de calcification denses (flèche). (b) Foyers de calcifications vus au microscope dans le tissu obtenu à partir de la tumeur (a) (objectif x20, les fragments de calcifications sont indiqués par les flèches). (27)

2. Rachis mobile

Les chordomes sont des lésions de la ligne médiane et apparaissent souvent comme des lésions osseuses destructrices à la radiographie avec un épicentre dans le corps vertébral et une extension aux parties molles. Ils peuvent exceptionnellement donner un aspect de vertèbre ivoire. (31)



D'après S Kumar (31)

Figure 6 : Radiographie du rachis lombaire de face
Ostéosclérose de la 4^{ème} vertèbre lombaire avec respect des disques intervertébraux (31)

Contrairement à l'ostéosarcome et au chondrosarcome, les chordomes envahissent le disque intervertébral et s'étendent ainsi aux vertèbres sous-jacentes.

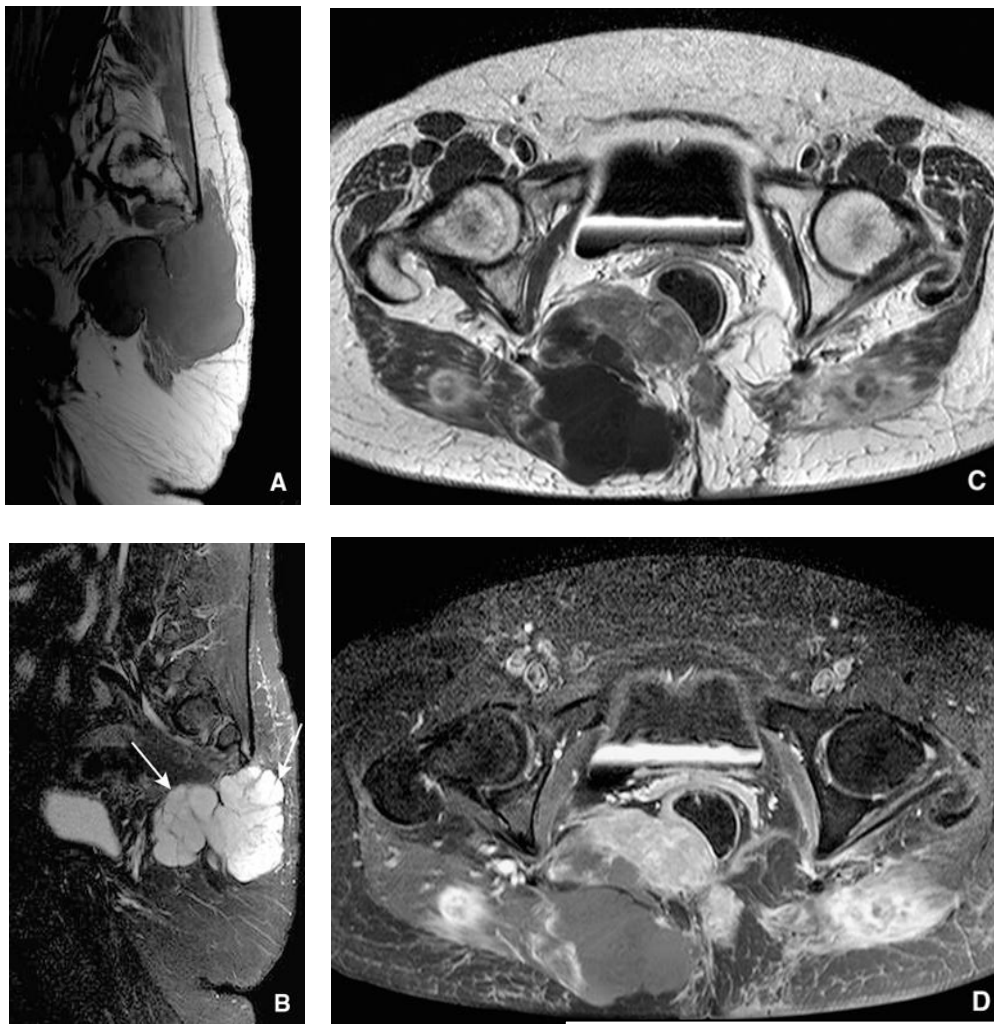
B. IRM

Les calcifications et l'atteinte osseuse apparaissent en isosignal ou en hyposignal intense en T1, hypersignal intense en T2 et se rehaussent après injection de Gadolinium. La présence de sang ou de matériel protéique intra-tumoral peut apparaître en hypersignal T1. La mucine extracellulaire explique l'hypersignal T2 en IRM. L'hétérogénéité lésionnelle serait secondaire à un mélange d'hémorragies d'âges différents, de travées osseuses piégées et le caractère compact de l'arrangement cellulaire dans la tumeur. Après injection de gadolinium, un rehaussement tumoral hétérogène du chordome est habituellement observé, notamment en raison du rehaussement des septa tumoraux. Une nécrose centrale peut également être objectivée. Les séquences pondérées en T1 sont utiles pour déterminer l'infiltration osseuse de la tumeur et les séquences pondérées en T2 sont plus utiles pour analyser l'atteinte des tissus mous.

1. Sacrum

L'IRM est largement supérieure au scanner dans l'étude de l'extension tumorale locorégionale (muscles, foramens sacrés, racines nerveuses, rectum, etc.).

Une étude dans les trois plans de l'espace est indispensable pour proposer une cartographie précise de la tumeur et de son extension. Les contours tumoraux très lobulés au sein des tissus mous (aspect de « pseudopodes ») sont assez évocateurs du diagnostic.



D'après C. Hannedouche (30)

Figure 7 : Chordome sacré. Coupes sagittales pondérées en T1 (A) et T2 (B).

Coupes axiales en T1 avant (C) et après (D) injection de Gadolinium. Noter le caractère fortement hypointense en T1 et hyperintense en T2 du chordome, son aspect plurilobulé et la présence de septa intra-lésionnels en pondération T2 (« pseudopodes ») (flèches) (30)

2. Rachis mobile

On observe une ostéolyse tumorale d'un ou de plusieurs corps vertébraux contigus, et une extension plus ou moins marquée à l'arc postérieur, aux tissus mous para-vertébraux et surtout au canal rachidien (avec notamment envahissement des structures méningées et des racines nerveuses).

Le chordome peut exceptionnellement se traduire par une vertèbre ivoire en raison d'une ostéocondensation réactionnelle mais il s'y associe une ostéolyse plus ou moins marquée, ce qui doit faire exclure le diagnostic de tumeur bénigne à cellules notochordales. (31)



D'après C. Hannedouche (30)

Figure 8 : Chordome thoracique. Tassement vertébral avec extension aux corps vertébraux sus- et sous-jacents et infiltration épidurale et para-vertébrale.

a. Coupe sagittale pondérée en T1.

b. Coupe sagittale pondérée en T2.

c. Coupe sagittale pondérée en T1 après injection de Gadolinium. (30)



D'après Tharmabala (13)

Figure 9 : Coupes sagittales IRM du rachis thoraco-lombaire. Masse centrée sur le corps vertébral de L4 (flèche blanche) apparaissant en hyposignal T1, hypersignal T2 avec prise de contraste hétérogène après injection de Gadolinium. On observe une sténose sévère du canal lombaire avec compression de L4, L5 et des racines sacrées. (13)

C.Scintigraphie osseuse

Le chordome peut présenter une hypofixation centrale et un halo périphérique hyperfixant.

D.Angiographie

L'angiographie conventionnelle, lorsqu'elle est réalisée, montre un important blush tumoral (28)

E.TEP FDG et FMISO

Dans une étude de phase III portant sur la comparaison de TEP FDG et FMISO de 9 chordomes avec résidu microscopique après la chirurgie, l'absorption de FMISO a été observée chez tous les patients sauf un. Cette absorption correspondrait à la présence de zones hypoxiques. Aucune relation n'a été trouvée entre l'hypoxie et le métabolisme du glucose pour ces tumeurs.

La TEP FMISO pourrait ainsi aider la radiothérapie à mieux cibler ces zones hypoxiques tumorales pour lesquelles on pourrait faire un supplément de doses et permettre ainsi d'améliorer le contrôle local à long terme et réduire les complications. (32)

F.Corrélation entre l'imagerie et l'examen anatomo-pathologique

Il existe une corrélation entre les résultats de l'imagerie et ceux des examens anatomo-pathologiques, et notamment lorsque des calcifications lésionnelles sont évidentes sur le scanner. (27) Une bonne corrélation existe entre les septa internes visualisés sur les séquences T2 d'IRM et la présence de cloisons lobulaires à l'examen microscopique. (27) Les quelques foyers de signal hyperintense en T1 sont dus à des hémorragies intra-tumorales. (27)

Maclean et al. retrouvaient une vascularisation tumorale pauvre, confortant l'idée que les chordomes, en particulier ceux provenant du rachis mobile et du sacrum sont non-vasculaires. (27)

V. DIAGNOSTIC ET CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES

L'aspiration biopsie à l'aiguille fine (ou au trocart lors de lésion osseuse) en prenant soin de ne pas ensemer la tumeur permet le diagnostic avant résection chirurgicale.

A. Anatomopathologie

1. Macroscopie

La taille de la tumeur varie de 2 à 20 cm. Les chordomes du clivus et du rachis mobile sont habituellement de petite taille alors que les tumeurs sacrées mesurent de 7 à 15 cm de plus grand axe. Macroscopiquement, il s'agit d'une lésion d'aspect lobulé faite de nodules tumoraux gélatineux, mucoïdes, grisâtres ou blanchâtres. Il peut s'y associer des remaniements hémorragiques, kystiques, nécrotiques et des calcifications. (33)

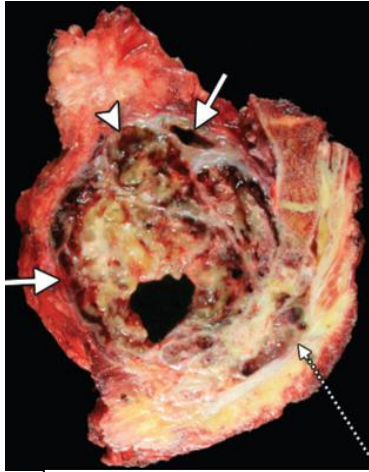


Figure 10 : coupe sagittale de pièce de sacrectomie montrant des zones d'hémorragie (flèches pleines), de la matière gélatineuse kystique (pointe de flèche) et la destruction des segments sacrés avec l'extension de la tumeur en arrière dans l'espace épidural sacré (flèche en pointillé). (28)

D'après Farsad (28)

2. Microscopie optique

La plupart des tumeurs ont un aspect lobulé, résultant d'une segmentation par des septa fibreux comportant des vaisseaux à paroi fine et parfois des infiltrats lymphocytaires. Au sein des lobules, on observe de larges plages de mucines extracellulaires alcianophiles et un grand polymorphisme architectural, avec des cellules agencées en cordons, travées ou nappes.

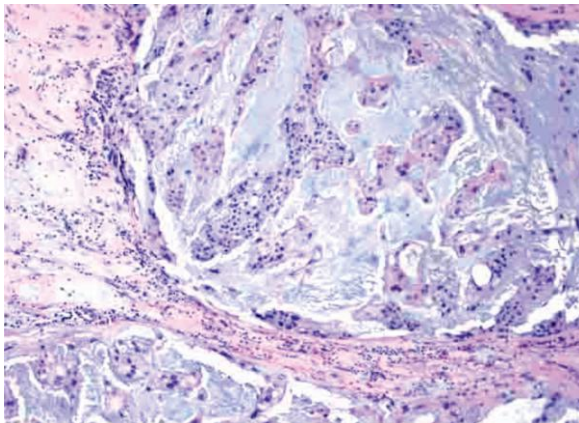


Figure 11 : Architecture lobulaire classique de chordome. Lobules séparés par des septa fibreux, contenant des cordons de cellules épithéliales avec cytoplasme éosinophile abondant et des noyaux ronds dans une matrice myxoïde. (34)

D'après Chugh (34)

Les cellules tumorales sont de deux types :

- **les cellules physaliphores** (terme venant du grec *physalis* bulle et *phero* porter) sont caractéristiques du chordome. Il s'agit de cellules très volumineuses contenant de nombreuses vacuoles intra-cytoplasmiques de taille variée.

Classiquement, elles ont un aspect en toile d'araignée avec des vacuoles séparées par de fines cloisons. Elles représentent de 1 à 100 % des cellules tumorales et peuvent être difficiles à mettre en évidence, voire absentes dans de rares cas.

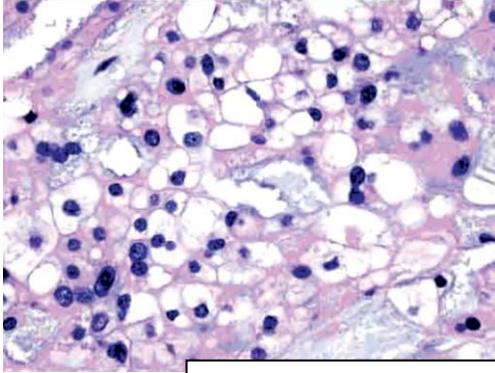


Figure 12 : cellules physaliphores caractéristiques de chordome. Ces cellules ont de grandes vacuoles, fortement délimitées, claires conférant un aspect bulleux. (34)

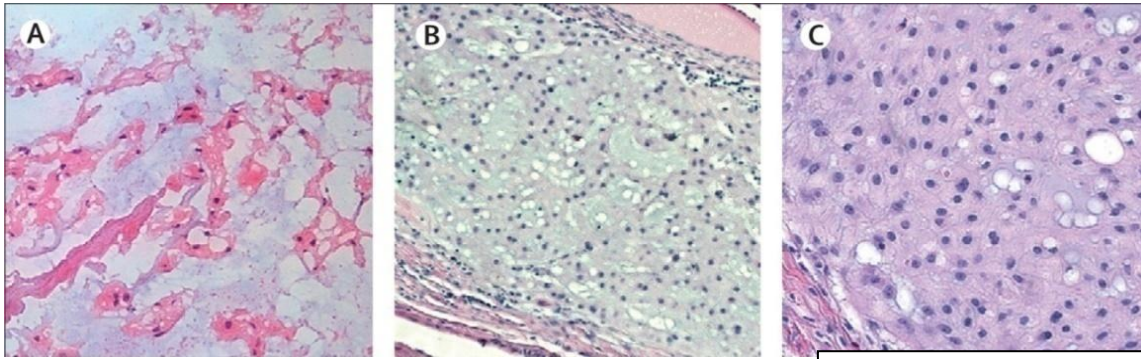
D'après Chugh (34)

- **les cellules d'aspect épithélial :** il s'agit de cellules arrondies, fusiformes ou étoilées, souvent regroupées en formations syncytiales. Elles sont pourvues d'un cytoplasme éosinophile, sont parfois binucléées ou même multinucléées. Les noyaux sont de taille et de forme variables, comportant souvent un nucléole bien visible. L'activité mitotique est très faible voire nulle. On peut constater des noyaux hyperchromatiques ou d'aspect dégénératif.

3. Immuno-histochimie

Les chordomes ont un profil immuno-histochimique caractéristique qui, associé à la morphologie, permet de poser le diagnostic. Ils ont en effet la particularité d'exprimer conjointement la protéine S100, l'antigène de membrane épithélial (EMA), la vimentine et les cytokératines. Ils expriment notamment de façon constante les CKAE1/AE3, CK19, CK8, parfois la CK5, mais généralement pas la CK20. Le marquage par la CK7 est inconstant.

Dans l'étude de Shen et al. 100 % des chordomes étudiés (N = 46) ont montré une expression nucléaire positive pour Brachyury. (35)



D'après Walcott (1)

Figure 13 : caractéristiques immuno-histochimiques de chordome.

Chordome positif pour la protéine S-100 en A, pour les cytokératine AE1/AE3 en B et pour Brachyury en C. (1)

Les cytokératines combinées à Brachyury améliorent la sensibilité et spécificité pour la détection de chordome (respectivement à 98% et 100%). (36)

B. Formes histologiques

Les chordomes présentent trois types histologiques différents (34) :

- Classique ou conventionnel
- Chondroïde
- Dédifférencié

La forme chondroïde aurait le meilleur pronostic et la forme dédifférenciée le plus péjoratif.

1. Classique ou conventionnel

Il s'agit de la forme précédemment décrite. Ils sont caractérisés par l'absence d'éléments cartilagineux ou mésenchymateux. (34)

2. Chordome chondroïde

Les chordomes chondroïdes prédominent au niveau sphéno-occipital et touchent préférentiellement les sujets jeunes (âge moyen 35 ans). Ils représentent de 5% à 15% de l'ensemble des chordomes et jusqu'à 33% des chordomes de la base du crâne. (34)

Histologiquement, ils associent des zones typiques de chordome et un tissu cartilagineux abondant, au niveau duquel les cellules chondroïdes situées à l'intérieur de lacunes sont entourées par une substance fondamentale cartilagineuse. L'importance relative des deux composantes fait que le diagnostic de chordome chondroïde est plus ou moins aisé.

Ainsi, en cas de différenciation chondroïde prédominante, c'est un diagnostic de chondrome ou surtout de chondrosarcome de bas grade qui peut être porté à tort.

Les chordomes chondroïdes comportent des caractéristiques ultrastructurales à la fois des chordomes typiques et des chondrosarcomes.

En revanche, ils ont le même profil immuno-histochimique que les chordomes classiques. Il est important de les distinguer des chordomes typiques et des chondrosarcomes car ils seraient de meilleur pronostic et associés à une survie prolongée.

3. Chordome dédifférencié

Il s'agit d'une tumeur biphasique, le plus souvent de siège sacro-coccygien, associant un chordome classique ou chondroïde à une composante tumorale à cellules fusiformes.

Ils représentent de 2% à 8% des chordomes et reflètent probablement une progression tumorale (34). La plupart des chordomes dédifférenciés surviennent lors de récurrences locales, parfois après irradiation (avec un délai de survenue allant de 3 à 5 ans) alors que d'autres surviennent spontanément. La transition entre le chordome conventionnel et le chordome dédifférencié est progressive ou abrupte.

La composante sarcomateuse la plus fréquente est « l'histiocytome fibreux malin », suivi par l'ostéosarcome, le fibrosarcome et le sarcome pléomorphe à cellules fusiformes.

C. Diagnostics différentiels

1. Carcinome

En premier lieu, il convient d'éliminer la métastase d'un carcinome avec ses implications thérapeutiques. Il peut s'agir de la localisation secondaire d'un adénocarcinome mucineux ou à cellules en bague à chaton. L'architecture glandulaire ou acineuse et l'absence de cellules physaliphores incitent à porter ce diagnostic.

Il peut également être question de la métastase d'un carcinome à cellules claires en particulier du rein. Sont en faveur de cette hypothèse l'architecture lobulée et la richesse vasculaire.

À noter que les deux tumeurs ont des profils immuno-histochimiques similaires avec une expression de NSE (Neuron-specific Enolase), KL1, CK18, vimentine et PS100. La CK5 n'est cependant pas exprimée par les cancers à cellules claires du rein.

De plus Brachyury est spécifique des chordomes dans la distinction de diagnostics différentiels notamment avec les tumeurs germinales et les carcinomes à cellules claires du rein métastatiques. (37)

2. Sarcome et autres

En second lieu, le chordome peut être confondu avec un chondrosarcome.

Celui-ci est volontiers d'architecture diffuse et les immuno-marquages dirigés contre les cytokératines sont négatifs.

Dans une moindre mesure, on peut citer le liposarcome, l'épendymome myxopapillaire et le méningiome chordoïde.

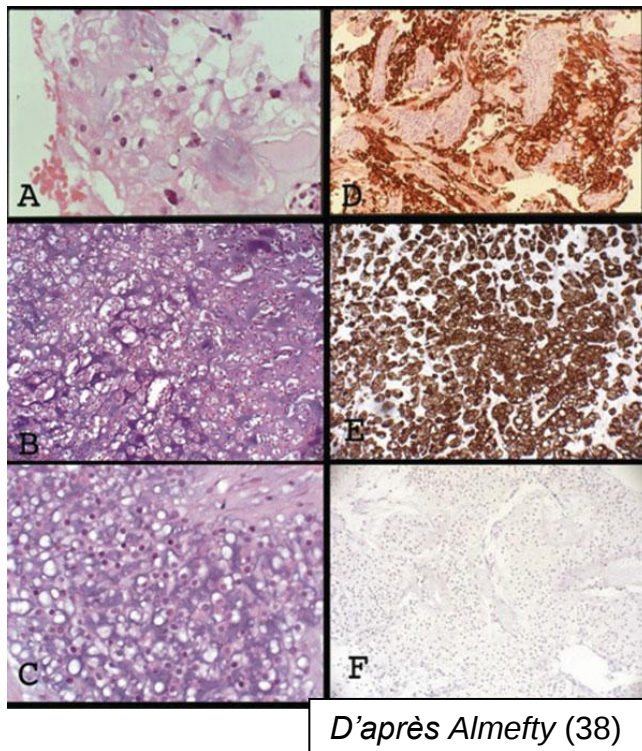


Figure 14 : présentation histopathologique d' un chordome (A), d' un chordome de type chondroïde (B) et d' un chondrosarcome (C). La Cytokératine est le marqueur distinctif des chordomes et des chondrosarcomes. Marquage positif pour le chordome (D) et le chordome chondroïde (E) et négatif pour le chondrosarcome (F). (38)

D'après Almefty (38)

D. Tumeurs bénignes à cellules notochordales

Depuis quelques années est apparue dans la littérature une terminologie complexe pour désigner les lésions précurseurs de chordome.

Mirra et al. ont introduit la notion d'hamartome notochordal d'origine intra-osseuse. D'autres auteurs parlent de reliquat notochordal géant.

Yamaguchi et al. ont décrit les caractéristiques clinico-pathologiques et immuno-histochimiques de ce qu'ils nomment « les tumeurs bénignes à cellules notochordales » : (6)
(7)

- Elles touchent le sujet d'âge moyen
- Leur distribution anatomique est identique à celle du chordome, de petite taille, elles ne nécessitent pas de traitement chirurgical.
- Sur le plan histologique, bien délimitées, non encapsulées, elles sont entourées par des travées osseuses souvent densifiées, sans ostéolyse, faites de cellules plus ou moins vacuolisées, agencées en nappes, sans matrice inter-cellulaire mucoïde et ayant l'immunophénotype suivant : CAM5.2 +, AE1/AE3 +, CK18 +, EMA +, vimentine + et PS100 +.

L'identification de ces lésions bénignes est donc primordiale pour la prise en charge des malades car elles ne nécessitent pas de traitement chirurgical, souvent lourd, mais une surveillance clinico-radiologique.

VI. TRAITEMENT

A. CHIRURGIE

1. Localisations sacro-coccygiennes

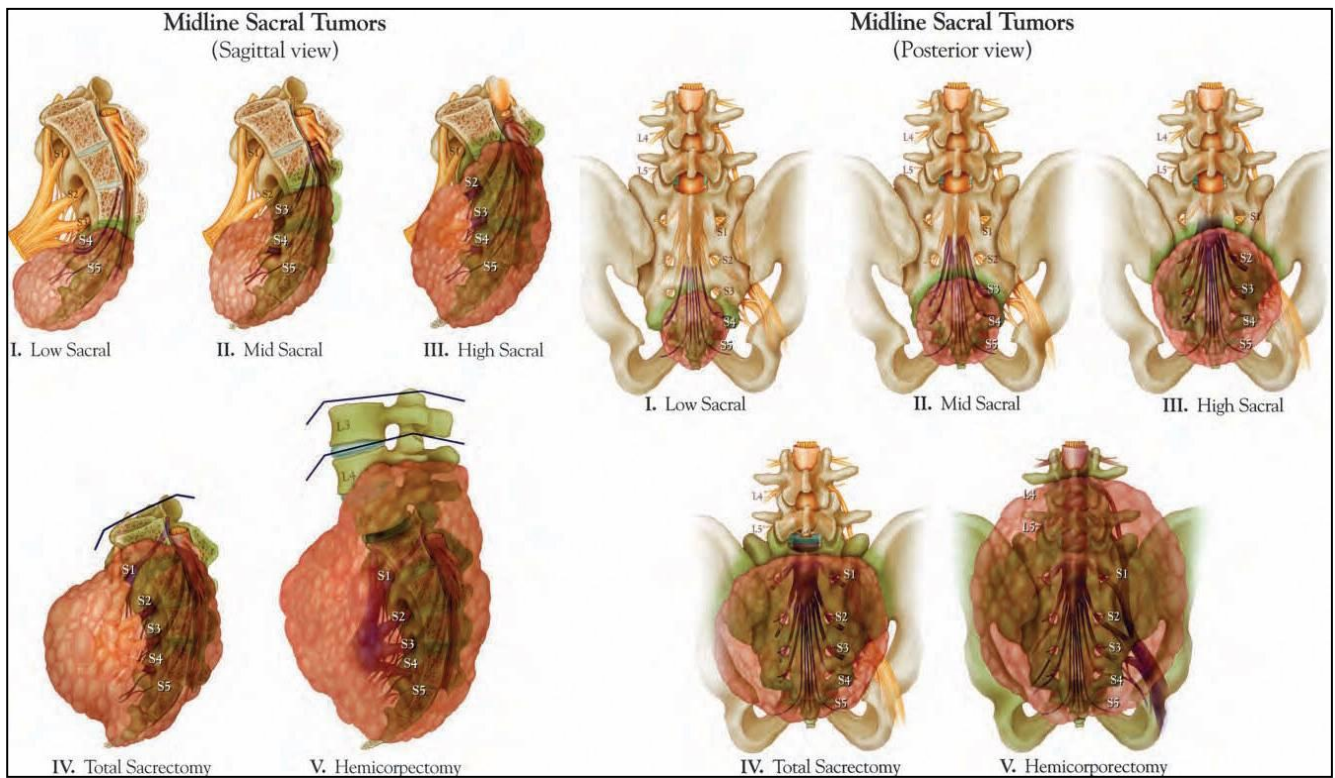
Dans les années 1970, Stener et Gunterberg ont présenté le concept de résection chirurgicale large en bloc pour le traitement des tumeurs du sacrum. (1)

Depuis, ce type de chirurgie a pris une place centrale dans le traitement des chordomes sacrés.

a) Techniques

La classification des résections en bloc pour les tumeurs primitives du sacrum en fonction du niveau de sacrifice de la racine nerveuse permet de prévoir le résultat fonctionnel.

Plus le niveau de la sacrectomie est haut, plus il y a de risques de troubles fonctionnels vésicaux, intestinaux ainsi que de troubles de la marche. Les suites opératoires sont également plus complexes et le taux de complications augmenté. (39)



D'après Fourny (39)

Figure 15 : Tumeurs sacrées de la ligne médiane.

Vues sagittales ([I-V]) et postérieure de la région lombo-sacrée avec des tumeurs aux extensions de plus en plus hautes. (du coccyx au rachis lombaire)

En fonction de l'étendue de la tumeur, sont représentés :

- le niveau approximatif de l'ostéotomie (en vert)
- les racines nerveuses sacrées sectionnées (en violet et noms des racines en blanc)
- les racines nerveuses conservées (en jaune).

Le niveau d'amputation sacré n'exige pas nécessairement le sacrifice des racines nerveuses correspondantes. Par exemple, une ostéotomie mi-S2 peut être réalisée avec la préservation des racines nerveuses S2. (39)

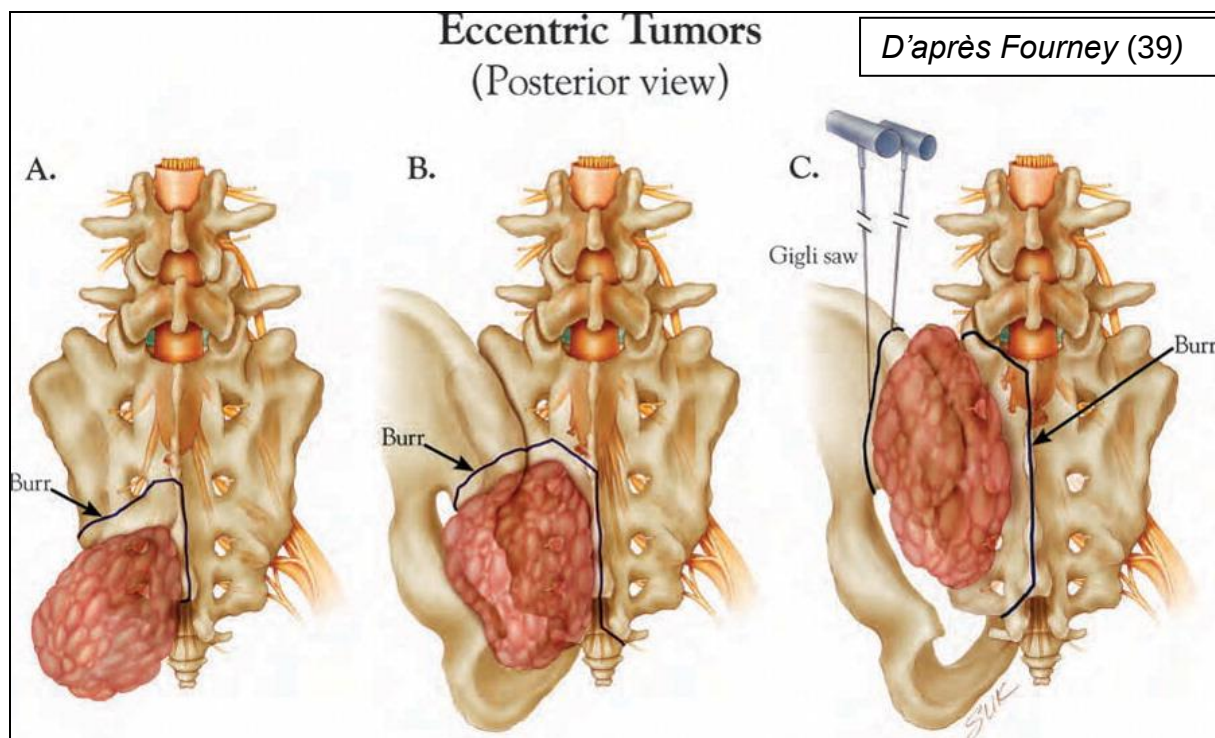
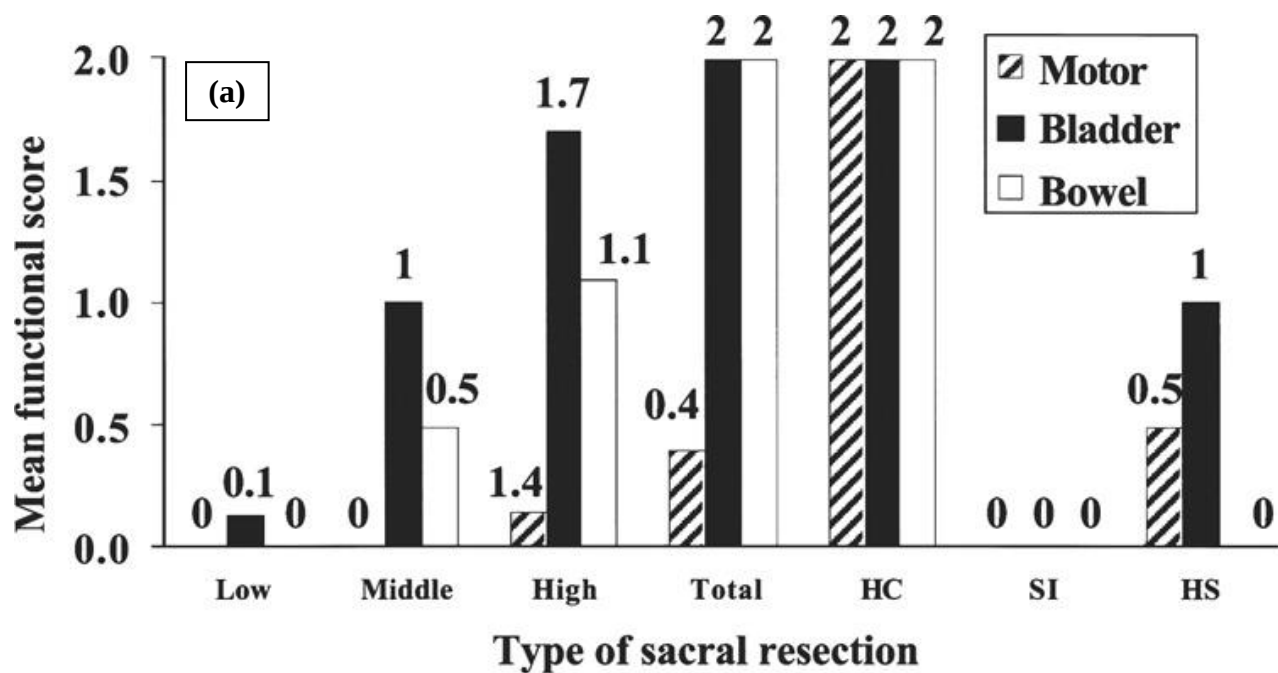


Figure 16 : Tumeurs sacrées excentrées avec atteinte de plus en plus large de l'hémisacrum gauche et de l'articulation sacro-iliaque. Les ostéotomies prévues pour la résection en bloc des tumeurs sont représentées en traits noirs. (39)



D'après Fourney (39)

(b)

*Classification of neurological function after resection of the sacrum**

Function	Score	Description
motor	0	normal or mild deficit not requiring the help of external support for motion & common activities
	1	deficits requiring the help of external support for walking & common activities
	2	deficits that make walking impossible
bladder	0	normal
	1	feels stimulus to micturate & has limited continence at varying times & quantities of urine &/or has increase in postmicturition vesical residual &/or urinary loss in conditions of stress
	2	does not feel stimulus to micturate &/or is completely incontinent
bowel	0	normal
	1	feels stimulus to defecate & is incontinent when feces are soft or under stress
	2	does not feel stimulus to defecate &/or is completely incontinent

* Adapted from Biagini, Ruggieri, Mercuri, et al., 1997.

Figures 17 (a) et (b) : scores moyens des fonctions motrices, urinaires et digestives en fonction du type de chirurgie : sacréctomie basse (Low), moyenne (Middle) et haute (High) ; après sacréctomie totale (Total), hémicorporectomie (HC), résection unilatérale de l'articulation sacro-iliaque (SI) et hémisacréctomie (HS) (39)

Avec l'avènement des chirurgies plus agressives et des marges chirurgicales plus larges, le contrôle local de la maladie s'est considérablement amélioré pour les chordomes du sacrum (40) et du rachis mobile. (23)

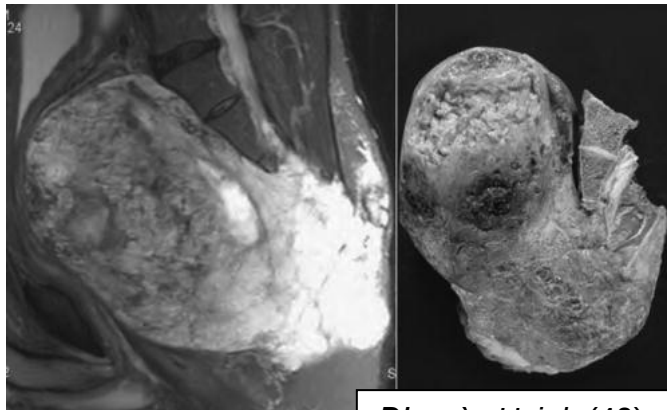


Figure 18 : volumineux chordome sacré. Coupe IRM sagittale pré-opératoire et sacrectomie totale (40)

D'après Hsieh (40)

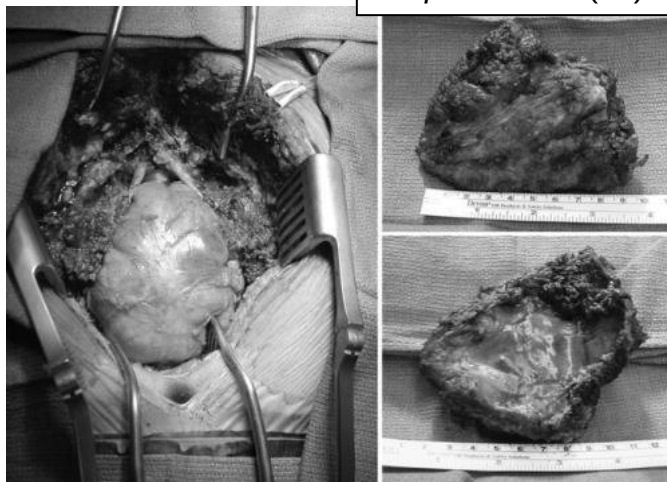


Figure 19 : Chirurgie per-opératoire d'une amputation sacrée (40)

Kaiser et al. ont démontré que chez les patients qui ont reçu une résection en bloc pour des chordomes du sacrum, la récurrence locale était près de deux fois plus élevée lorsque la capsule de la tumeur était rompue au moment de la chirurgie par rapport à une non violation de celle-ci. (41) En effet la contamination des tissus voisins par ensemencement lors de la chirurgie est responsable de la récurrence et donc est préconisé l'excision complète de la tumeur pendant la chirurgie initiale ou lors de tout type de décompression. (41)

b) Abord chirurgical

L'approche chirurgicale est souvent régie par la localisation anatomique de la tumeur :

- L'abord postérieur est préconisé pour les tumeurs situées au niveau ou sous la 3^{ème} vertèbre sacrée alors que
- L'abord combiné antéro-postérieur est favorisée pour les tumeurs situées au-dessus de la 3^{ème} vertèbre sacrée.

L'abord postérieur permet une seule procédure avec une réduction du temps opératoire, mais les viscères, les organes et les gros vaisseaux du pelvis sont plus à risque de lésions pendant l'ostéotomie. (14)

L'abord combiné antéro-postérieur permet aux organes viscéraux d'être disséqués loin de la tumeur et d'être plus protégés pendant l'ostéotomie mais ci associe la morbidité de la laparotomie. Le temps opératoire est plus long (13 h 45 versus 7 h 25) (42) et la perte de sang augmentée (5,5 L versus 1,4 L). (42) En outre, sacrifier des racines nerveuses sacrées proximales lors de l'approche antéro-postérieure nécessite généralement une colostomie ou une iléostomie. (14)

c) Marges chirurgicales

Dans la littérature, les auteurs utilisent des termes différents pour décrire la qualité des marges chirurgicales entraînant parfois une confusion et une difficulté dans la comparaison des études.

Dans la majorité des études, la qualité de l'exérèse chirurgicale est définie comme intra-lésionnelle, marginale ou large. (« intralesional, marginal or wide »)

La chirurgie est généralement considérée comme adéquate lorsque les marges sont larges et saines, inadéquates lorsqu'elles sont intra-lésionnelles ou marginales. (43)

Enfin certains auteurs décrivent également des marges chirurgicales larges contaminées, lorsque la tumeur ou sa pseudo-capsule a été exposée pendant l'opération mais que le tissu a été enlevé pour obtenir de larges marges. (44)

Schwab et al. définissent une résection marginale comme une marge négative avec moins de 1 mm de tissu normal séparant la tumeur du plan de résection chirurgicale. Une large marge contaminée est définie par une marge positive soit macroscopiquement soit histologiquement d'une tumeur qui a été enlevée d'un seul bloc avec une large marge prévue. (45)

d) Séquelles chirurgicales

La sacrectomie avec de larges marges de résection offre les meilleurs résultats oncologiques à long terme mais peut avoir d'importantes conséquences fonctionnelles. En effet, des marges de résection adéquates peuvent souvent exiger le sacrifice de racines nerveuses adjacentes, des articulations sacro-iliaques, des muscles et des os du sacrum responsables de séquelles neurologiques ainsi qu'une instabilité mécanique. (14) La résection de racines nerveuses sacrées entraînent des séquelles urologiques, digestives et sexuelles. (14)

Les résultats fonctionnels sont liés au niveau et à l'étendue de la résection des racines nerveuses :

- La résection de la première racine sacrée entraîne des troubles de la marche, sphinctériens et sexuels.
- La résection d'une seule racine nerveuse S2 entraîne des troubles à long terme d'incontinences urinaire et anale.
- Les sacrectomies avec conservation des deux racines nerveuses S2 sont associées à une probabilité de 50 % de fonctions urinaires et intestinales normales et cette valeur peut être augmentée si au moins une racine nerveuse S3 est épargnée.
- L'impact de la résection de la racine nerveuse S3 sur les troubles fonctionnels urinaires et digestifs est plus incertain, certaines études montrant un risque accru d'incontinence et d'autres ne montrant aucune conséquence.

Les volumineuses tumeurs sacrées peuvent également comprimer le nerf pudendal et l'atteinte bilatérale de ce nerf peut conduire à des dysfonctions vésicales, rectales et sexuelles même si toutes les racines nerveuses sacrées ont été épargnées.

Quel que soit le niveau de la résection, les lésions du tronc lombo-sacré ou des nerfs sacrés peuvent avoir d'importantes séquelles postopératoires sensibles et motrices.

Ainsi le site de la tumeur primitive peut orienter vers le risque de séquelles fonctionnelles urinaires, digestives et sexuelles mais les résultats fonctionnels définitifs dépendront de l'évaluation per-opératoire de l'infiltration nerveuse et de l'étendue de la résection à réaliser afin d'avoir des marges de résection satisfaisantes. (14)

e) Chirurgie rattrapée par la radiothérapie ?

Delaney et al. soulèvent la question suivante : une résection radicale accompagnée d'une forte morbidité est elle nécessaire si une biopsie suivie d'une radiothérapie à hautes doses aboutit à un contrôle local similaire mais à de meilleurs résultats fonctionnels ? En effet, les données de Boston et du Japon montrent une survie sans progression locale à 5 ans de 79.8 % (46) et 88 % (47) après une irradiation seule.

Baratti et al. chez 28 chordomes sacro-coccygiens opérés retrouvaient une incidence de rechutes semblable chez les patients opérés avec des marges insuffisantes traités par radiothérapie postopératoire (5 sur 10) et les patients opérés avec des marges saines (6 sur 11). (43) De plus, le temps médian jusqu'à progression de ces patients était beaucoup plus court que dans les groupes ne recevant pas de radiothérapie, qu'ils soient opérés avec des marges saines ou insuffisantes (15 mois pour les résections inadéquates et 22 mois pour les résections adéquates contre 75 mois pour les résections inadéquates suivies de radiothérapie). (43)

2. Localisations du rachis mobile

Moins d'études ont été publiées concernant la résection chirurgicale des chordomes du rachis mobile.

Boriani et al. ont suivi 52 chordomes du rachis mobile sur une période de 50 ans. (48) Tous les patients ayant eu une radiothérapie seule, une excision intra-lésionnelle ou une combinaison des 2 ont eu des récurrences en moins de 2 ans, et dans certains cas sont décédés après une longue période de maladie symptomatique. Le traitement chirurgical par excision intra-lésionnelle extra-capsulaire suivie par une radiothérapie s'est accompagné d'un taux élevé de récurrences (12/16 à 30 mois en moyenne). 12 des 18 patients ayant eu une résection en bloc étaient en rémission à 8 ans. Les 6 autres ont récidivé, ils avaient tous été préalablement traités et / ou avaient eu une résection en bloc avec des marges contaminées. Dans cette étude, le seul protocole de traitement associé à une survie sans maladie à 5 ans était la chirurgie par résection en bloc avec marges saines. (48)

3. Résultats des principales séries de chirurgie

Dans les principales séries de chirurgie de chordomes du sacrum et du rachis mobile, l'effectif excède rarement les 50 patients.

La rechute locale intervient chez 25% à 75 % des patients, plus fréquemment lorsque les marges chirurgicales sont inadéquates que lorsqu'elles sont saines, avec des suivis médians allant de 3 ans à 12 ans.

La survie sans évolution locale varie de 24 mois à 72 mois.

Les survies globales à 5 ans et 10 ans sont respectivement de l'ordre de 80 % et de 60 %.

L'évolution métastatique survient chez 20% à 50 % des patients.

Auteurs	Année de parution	Nombre de patients	Suivi médian (années)	Rechute locale	Marges saines	Marges inadéquates	Survie sans récidence locale	Survie globale A 5 ans	A 10 ans	Taux de décès	Evolution métastatique
				Total							
Ahmed et al. (49)	2008	18 S	11	33 %	29 %	36 %	40	81 %	70 %	0 %	28 %
Baratti et al. (43)	2003	28 S	5.9	61 %	54 %	65 %		87.8 %	48.9 %	36 %	
Bergh et al. (9)	2000	39 = 30 S + 9 R	8.1	44 %	17 %	81 %	72	84 %	64 %	26 %	28 %
Chen et al. (50)	2010	36 S	6.2	44 %			30				
Cheng et al. (51)	1999	23 = 17 S + 6 R	7.1					86 %	49 %	48 %	
Fourney et al. (39)	2005	16 S	4.5	50 %	40 %	66 %				6,25 %	
Fuchs et al. (15)	2005	52 S	7.8	44 %	5 %	71 %		74 %	52 %	36 %	
Hanna et al. (29)	2008	18 S	4.4	66 %	60 %	75 %	29			39 %	50 %
Hsieh et al. (40)	2009	19 S	4	25 %	12.5 %	33 %				5 %	
Hulen et al. (52)	2006	16 S	5.5	75 %	66 %	86 %				37 %	
Kaiser et al. (41)	1984	50 S	5.5	46 %	28 %	64 %				51 %	
Osaka et al. (53)	2014	16 S	9.7	25 %	14 %	100 %		81.3 %	61.5 %	12,5 %	18.75 %
Ruggieri et al. (44)	2010	56 S	9.5	45 %	41 %	50 %	44.4	97 %	71 %	32 %	30 %
Schwab et al. (45)	2009	42 S	3.8	38 %	33.3 %	47 %		59 %	35 %	21 %	31 %
Stacchiotti et al. (23)	2010	138 = 108 S+ 30 R	11.8	63 %			63	85 %	58 %	41 %	
Yang et al. (54)	2009	22 S	3.2	36 %	12.5 %	50 %					
Yonemoto et al. (55)	1999	13 S	6.3	46 %	0 %	60 %	24	81.8 %	29.1 %	54 %	46 %
York et al. (56)	1999	27 S	3.6	67 %	53 %	83 %				56 %	

Figure 20 : Résultats des principales séries de chirurgie de chordomes du rachis mobile (R) et du sacrum (S)

B. RADIOTHERAPIE

Malgré les progrès de la chirurgie, les résections chirurgicales en bloc sont possibles pour 50% des chordomes sacrés et encore moins fréquemment pour les localisations du rachis.

Et comme détaillé précédemment, les rechutes locales sont plus fréquentes sans résection en bloc et lorsque les marges ne sont pas saines. Les progrès de la radiothérapie ont conduit à une amélioration du ciblage de la tumeur avec des doses accrues. La délivrance de hautes doses efficaces sur la tumeur est limitée par la tolérance des organes à risque, principalement la moelle épinière, les racines nerveuses, la queue de cheval, la vessie et le rectum.

Plusieurs techniques de radiothérapie ont été évaluées.

1. Particules chargées : Hélium – Néon

Les traitements par particules chargées (Hélium et Néon), associées ou non à des photons, réalisés dans les années 1990 ont permis d'obtenir des chiffres de contrôle local à 5 ans de 55 % avec des chiffres de survie globale à 5 ans de 62 à 85 %. (57) (58)

2. Photons

a) Radiothérapie 3D conformationnelle

La radiothérapie conventionnelle à des doses de 40 à 60 Gy permet un contrôle local à 5 ans de seulement 10 à 40%. (59)

Cheng et al. ont effectué une analyse en sous-groupe de patients recevant de la radiothérapie. Les patients de l'étude avec des marges positives et de la radiothérapie post-opératoire initiale (groupe A) ont été comparés avec les patients avec marges de résection saines sans radiothérapie initiale et les patients avec des marges tumorales positives et aucune radiothérapie (groupe C). Aucune différence statistiquement significative en terme de survie sans maladie et survie globale n'a été mise en évidence entre les groupes A et B alors que le groupe C avait une survie sans maladie plus courte. (51)

Dans la série de Moojen et al. les patients avec marges de résection atteintes traités par radiothérapie post-opératoire directe avaient une survie sans récurrence meilleure que les patients avec résection extra-lésionnelle sans radiothérapie. (60)

b) Techniques d' IMRT-IGRT

Une relation dose-réponse existe dans le traitement des chordomes par radiothérapie.

La probabilité de récurrence des chordomes est dépendante du niveau d'homogénéité de la dose délivrée au volume cible. La radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT = Intensity-Modulated Radiation Therapy), couplée à l'IGRT (Image-Guided Radiation Therapy) permet de délivrer une dose homogène dans le volume cible, permettant ainsi une augmentation de la dose délivrée à la tumeur en réduisant la dose aux tissus sains voisins y compris à la moelle épinière. (61)

Terezakis et al. dans leur série de 27 patients comportant 7 chordomes traités en IMRT et IGRT à l'aide d'un accélérateur de particules obtenaient un contrôle local à 2 ans de 65 % et une survie globale à 2 ans de 79 %. Ces techniques permettaient de délivrer une dose médiane de 66 Gy au PTV en fraction de 1.8 à 2 Gy sans toxicité neurologique retrouvée. (61)

Zabel-du Bois et al. sur une série de 34 chordomes sacrés traités par IMRT retrouvaient un meilleur contrôle local chez les patients traités pour des tumeurs primaires par rapport à ceux traités lors de récurrence ($p < 0,03$) et à des doses totales supérieures à 60 Gy par rapport aux doses inférieures à 60 Gy ($p < 0,01$). (62)

c) Radiothérapie stéréotaxique

Yamada et al. décrivent une série de 24 patients atteints de chordomes du sacrum et du rachis mobile traités par une seule fraction en radiothérapie stéréotaxique à la dose médiane de 24 Gy. 95 % des patients traités avaient une stabilité ou une régression de la tumeur à 2 ans. Les complications ont été limitées à l'apparition de douleurs neuropathiques du nerf sciatique chez un patient et à une paralysie des cordes vocales chez un autre. Il est à signaler que dans cette série, le volume tumoral moyen était de 88 mL (26-859 mL). (63)

Henderson et al. ont traité 18 patients atteints de chordome par radiothérapie stéréotaxique (CyberKnife, Accuray) soit en adjuvant (17 patients) soit en traitement exclusif (1 patient).

Le volume moyen de la tumeur était de 128 ml et la dose médiane de 35 Gy délivrée en 4 à 5 fractions. Trois complications sévères ont été observées chez les patients avec irradiation antérieure comprenant l'infection du site chirurgical irradié chez deux patients et une diminution de la vision chez un patient. Le contrôle local à 65 mois était de 59,1% avec des taux de survie globale et spécifique respectivement de 74,3% et 88,9%. Le rapport α / β des chordomes estimé à 2,45 selon les auteurs permet l'hypofractionnement.

Les auteurs recommandent un traitement de 40 Gy en 5 fractions au CTV qui inclut le GTV avec une marge d'au moins 1 cm. (64)

Wu et al. décrivent un traitement par radio-chirurgie pour une patiente de 72 ans qui présentait un chordome de la 3^{ème} vertèbre lombaire. Deux mois après la radiothérapie, la patiente a eu une cyphoplastie en raison de douleurs récurrentes pendant laquelle une biopsie a été effectuée qui a montré un chordome viable. Quatre mois après le traitement, elle a bénéficié d'une corporectomie en raison de symptômes d'instabilité mécanique. L'examen anatomopathologique retrouvait alors une nécrose presque complète du chordome. (65)

d) Radio-chimiothérapie concomitante

Rhomberg et al. dans une série portant sur 18 patients (13 chondrosarcomes et 5 chordomes) ont étudié la faisabilité et l'efficacité d'une radio-chimiothérapie concomitante à base de Razoxane (antiangiogénique inhibiteur de la topoisomérase de type II). La dose médiane était de 63 Gy pour les chordomes.

Le Razoxane a été donné à une dose de 125 mg deux fois par jour 5 jours avant le début de l'irradiation et a été poursuivi durant toute la durée de la radiothérapie. Pour les chordomes, le contrôle local comme la survie globale à 5 ans étaient de 100 % avec un suivi minimal de 6.5 ans. Parmi les quatre tumeurs mesurables, deux régressions complètes et une régression partielle ont été observées. Le traitement a été bien toléré et la toxicité limitant la dose fut la leucopénie. (66)

3. Protonthérapie

L'Efficacité Biologique Relative (EBR) des protons est estimée à 1,1 fois supérieure à celle des photons.

a) Protons en combinaison avec les photons

i. Essai de Phase II

Delaney et al. dans essai clinique de phase II ont évalué l'association de fortes doses de protons et de photons dans le traitement de chordomes et de sarcomes (essentiellement de type chondrosarcome) rachidiens et para-rachidiens. Le traitement comprenait une irradiation pré et/ou post-opératoire avec ou sans résection radicale. La médiane de dose était de 76.6 Gray EBR. Les doses à la moelle épinière étaient limitées à 63 et 54 Gy EBR respectivement à la surface et au centre de la moelle. Des boost per-opératoire de 7,5 à 10 Gy pouvaient être délivrés. Un total de 50 patients (dont 29 chordomes) a été inclut avec un suivi médian de 7.3 ans. Les taux de contrôle local à 5 et 8 ans étaient de 94% et 85% pour les tumeurs primaires et 81% et 74% pour l'ensemble du groupe. Le risque de survenue de complications de grade 3-4 à 8 ans était de 13%. Aucune myélopathie n'a été observée. Trois neuropathies sacrées sont apparues après des doses de 76,6 à 77,4 Gy EBR. (67) (68)

ii. Irradiation seule

Chen et al. dans une étude de 24 chordomes du rachis mobile et du sacrum non opérés, traités par association de photons et de protons avec une dose médiane de 77.4 Gy EBR et un suivi médian de 4.7 ans retrouvaient respectivement à 3 ans et 5 ans une survie sans récidence locale de 90.4 % et 79.8 % et une survie globale de 91.7 % et 78.1 %. Ont été décrit comme effets secondaires à long terme 8 fractures du sacrum, 1 cancer secondaire, 1 déficit du pied, 1 dysfonction érectile, 1 perte de la sensibilité périnéale, 2 aggravations d'incontinence urinaire et fécale et 4 hémorragies rectales de grade 2. (46)

iii. Irradiation post-opératoire et difficultés liées au matériel d'ostéosynthèse

Staab et al. ont évalué le traitement par protonthérapie pour 40 patients atteints de chordomes du rachis mobile et du sacrum. Dix-neuf patients (47%) avaient une maladie résiduelle macroscopique avant protonthérapie et 21 patients (53%) avaient du matériel chirurgical à base de Titane. Une dose totale de 72,5 Gy EBR a été délivrée et la durée médiane de suivi a été de 43 mois. Chez les 19 patients sans matériel, le taux de contrôle local à 5 ans était de 100%. En revanche, 12 rechutes locales ont été observées chez les 21 patients avec du matériel faisant chuter le taux de contrôle local à 30% ($p = 0,0003$). Le taux de contrôle local à 5 ans pour les 19 patients avec maladie résiduelle était de 47% alors qu'il était de 66 % pour le groupe sans maladie macroscopique ($p = 0,048$). Aucun patient avec maladie résiduelle mais sans matériel n'a rechuté. Pour l'ensemble de la cohorte, à 5 ans, les taux de survie sans maladie et de survie globale étaient respectivement de 57% et de 80%.

Un cas de toxicité de grade 5 a été décrit : décès sur léiomyosarcome radio-induit. (69)

Rutz et al. rapportent les résultats d'une étude portant sur 26 chordomes du rachis mobile et du sacrum traités par protonthérapie post-opératoire dont 13 avaient des implants chirurgicaux. La dose médiane prescrite était de 72 Gray EBR avec des moyennes de 70,5 et 73,2 EBR pour les patients avec et sans implants respectivement. La médiane de suivi était de 35 mois. A 3 ans, la survie globale et la survie sans progression étaient de 84% et 77% respectivement. La survie sans rechute locale à 3 ans tout comme la survie sans maladie était de 86%. 4 complications sévères ont été observées : une neuropathie sensorielle de grade 2, une nécrose sous-cutanée de grade 3, une ostéonécrose de grade 3 et 1 cancer secondaire (grade 5).

En analyse univariée, les implants chirurgicaux étaient associés à un moins bon contrôle local ($p = 0,034$) et un résidu tumoral de plus de 30 ml était associé à de moins bonnes survie globale ($p = 0,013$) et sans progression ($p = 0,025$). (70)

Ainsi, la présence de matériel d'ostéosynthèse est associée à un moins bon contrôle local de la maladie chez les patients traités par protonthérapie.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène :

- Le caractère biologiquement plus agressif et/ou plus avancé de ces tumeurs nécessitant une résection vertébrale étendue et la mise en place de matériel de stabilisation.

- Les artefacts induits par ces implants au scanner et à l'IRM entraînant des difficultés de planification de la protonthérapie tant au niveau de la définition des volumes cibles que de la livraison de la dose.
- Les inhomogénéités de doses causées par les implants.
- Les réductions de doses engendrées, à la fois par fraction (1,8 au lieu de 2 Gy EBR) et totales (70,5 vs 73,2 Gy EBR) en raison des points chauds causés par les implants
- Les points froids causés par les implants. (70)

Les solutions proposées par les auteurs sont une irradiation en situation pré-opératoire, l'utilisation de CT Mégavoltage et la fusion du scanner dosimétrique avec des images IRM et de PET scanner. (70)

Verburg et al. ont évalué les erreurs dosimétriques secondaires aux implants en titane survenant dans la planification de la protonthérapie pour le traitement de patients atteints de chordomes et porteurs de matériel d'ostéosynthèse. Ils ont mis en évidence une incertitude d'environ 1cm dans le parcours des protons après la traversée du matériel ainsi que des erreurs de doses pouvant aller jusqu'à 10 % dans les régions à hautes doses et ceci à cause d'une mauvaise modélisation des interactions nucléaires. (71)

iv. Irradiation préopératoire

Wagner et al. dans une série de 48 patients dont 25 chordomes du rachis mobile et du sacrum ont évalué la faisabilité et l'efficacité d'une irradiation pré-opératoire par une association de photons et de protons. Dans leur étude, les patients avaient une irradiation courte pré-opératoire de 20 Gy puis une résection chirurgicale la plus large possible parfois associée à une curithérapie per-opératoire, suivie d'une irradiation post-opératoire avec une médiane de dose de 50.4 Gy. Cette dernière irradiation ne concernait que le lit tumoral et ne s'étendait pas à l'ensemble du champs opératoire. Avec un suivi médian de 2.65 ans, la survie globale à 5 ans était de 65 %, la survie sans maladie à 5 ans de 53.8 % et le contrôle local à 5 ans de 72%. L'irradiation pré-opératoire aurait pour but de réduire l'ensemencement de la tumeur en per opératoire. Dix patients ont présenté un retard de cicatrisation sans influence sur la survie, toxicité acceptable selon les auteurs.

Ainsi, selon ce protocole de doses, l'augmentation des doses se fait sans fortes doses préopératoires (qui engendreraient des taux plus élevés de retards de cicatrisation) et avec des champs réduits en postopératoire (limitant ainsi la toxicité tardive aux tissus sains). (72)

b) Protons seuls

Rombi et al. rapportent les résultats de 26 patients pédiatriques dont 19 atteints de chordomes, de la base du crâne (12) et du rachis mobile (7) traités par protonthérapie avec modulation d'intensité (IMPT = Intensity Modulated ProtonTherapy). L'âge moyen était de 13,2 ans. La dose moyenne prescrite était de 74 Gy EBR. A 5 ans, le contrôle local était de 81% et la survie globale de 89%. Aucune toxicité majeure n'a été observée (toutes de grade ≤ 2). (73)

L'IMPT offre l'avantage de délivrer peu de faibles doses aux tissus sains limitant ainsi le risque d'effets secondaires dus aux faibles doses, en particulier les cancers radio-induits, qualité primordiale d'un traitement pour les populations pédiatriques.

c) Protonthérapie en adjuvant ou à la rechute

La protonthérapie associée à l'exérèse chirurgicale en bloc est le traitement standard à la phase initiale du traitement.

Park et al. démontrèrent que la radiothérapie à base de protons et de photons associée à la chirurgie permettaient un meilleur contrôle local chez des patients atteints de chordomes sacrés lors du traitement initial que lors de rechute soulignant l'importance de la précocité de l'irradiation. En effet les premiers avaient à 10 ans un contrôle local et une survie globale de 90% et de 92,9% respectivement. En revanche, la radiothérapie de chordomes lors de récurrence permettait un contrôle local et une survie globale à 10 ans de 19,1 % et 44,4% respectivement. (74)

4. Ions carbone

a) Propriétés physiques

Les faisceaux d'ions carbone ont en commun certaines propriétés physiques avec les faisceaux de protons. En particulier, après avoir pénétré dans le corps, ils émettent seulement une faible dose de rayonnement le long de leur trajet. Ils livrent ensuite leur dose maximale à la fin de leur trajet au-delà duquel la dose d'irradiation diminue brusquement (Pic de Bragg).

Ce modèle d'irradiation facilite la délivrance d'une dose de rayonnement optimale à la tumeur tout en exposant les organes critiques avoisinants à des doses plus faibles. En revanche, les faisceaux de photons, y compris les faisceaux de rayons X, appliquent leurs doses maximales à proximité de la surface du corps et la dose diminue avec la profondeur dans le corps. Les ions carbone peuvent donc fournir une distribution de dose supérieure aux photons pour des tumeurs profondes.

Une propriété propre aux ions carbone par rapport aux faisceaux de protons est leur efficacité biologique élevée. (47) L'efficacité biologique relative des ions carbone est estimée de 1,5 à 3 fois supérieure à celle des photons, électrons et même des protons. Elle varie en fonction des tissus et des systèmes de délivrance. En effet, les faisceaux d'ions carbone déposent une plus grande énergie moyenne par unité de longueur parcouru que les photons et les protons (à savoir un plus grand transfert d'énergie linéaire = TEL) pour les tissus de l'organisme.

En outre, le TEL des ions carbone augmente régulièrement à partir de sa valeur initiale au point d'entrée pour atteindre sa valeur maximale à la fin de sa trajectoire.

Ces qualités physiques des ions carbone expliqueraient en partie leurs excellents résultats dans le traitement des chordomes sacrés. (47)

b) Résultats

Imai et al. dans un essai de phase 1-2 ont testés les ions carbonés dans le traitement de 38 chordomes sacrés inopérables. Sur les 38 patients, 30 n'avaient reçu aucun traitement antérieur et 8 avaient une tumeur localement récidivante après une première résection. La dose médiane de prescription était de 70.4 Gray EBR en 16 fractions sur 4 semaines. La limite supérieure de la tumeur était au niveau de S2 ou supérieure chez 31 patients (82 %). La médiane du volume cible clinique était de 523 cm³.

A 5 ans, le taux de contrôle local et la survie globale étaient respectivement de 89 % et de 86 %. Deux patients ont eu une toxicité cutanée sévère nécessitant des greffes de peau, 10 patients ont eu des complications neurologiques dont 3 graves et permanentes (échelle RTOG/EORTC) (47)

Nishida et al. dans une analyse rétrospective de 17 patients atteints de chordomes sacrés ont comparé la chirurgie à la radiothérapie par ions carbone.

Des taux plus élevés de contrôle local (taux de survie à 5 ans sans récurrence locale de 62.5% vs 100%) et une meilleure préservation des fonctions urinaire et ano-rectale était retrouvée dans le groupe radiothérapie par rapport au groupe chirurgie. (75)

Un patient après une dose totale de 73,6 Gy EBR a présenté une toxicité cutanée qui s'est surinfectée et qui a fini par entraîner le décès. Les 6 autres patients ont reçu des doses inférieures à 70,4 Gy EBR et n'ont pas présenté de complications cutanées. (75)

c) En situation préopératoire

Matsumoto et al. rapportent le cas de deux patients opérés par spondylectomie totale après une radiothérapie par ions carbone pour le traitement de chordomes du rachis lombaire. Lors de l'intervention, il restait à l'examen histologique du tissu tumoral viable dans les 2 cas.

Après 6.3 ans et 3.7 ans de suivi, les 2 patients n'avaient pas récidivé. (76)

Les études sur les ions carbone restent peu nombreuses, les résultats sont très prometteurs mais au prix d'une toxicité certaine.

5. Limites de l'hadronthérapie

a) Comparaison à la photonthérapie

La rareté des chordomes et la difficulté de randomisation des patients rendent difficile la réalisation d'essais de phase 3 entre les différentes techniques de radiothérapie.

Weber et al. ont comparé la qualité de planification entre un traitement par photons en IMRT et un traitement par protons en IMPT dans le traitement de 5 sarcomes para-vertébraux. La couverture du GTV (Volume tumoral macroscopique) était optimale et l'homogénéité de la

dose similaire avec les 2 techniques. En revanche, par rapport à l'IMRT, l'IMPT permettait une considérable réduction des doses aux OAR dans les faibles doses et les doses intermédiaires. Les doses moyennes et les D50 (doses que reçoit 50 % du volume) aux organes à risque étaient constamment réduits par un facteur de 1,3 à 25. L'augmentation des doses en IMPT à 92,9 Gy RBE au GTV étaient possible chez tous les patients sans dépasser les doses limites aux OAR. (77)

De part leurs propriétés physiques les protons et les ions carbone, par rapport aux photons, permettent une augmentation des doses à la tumeur tout en diminuant l'irradiation aux organes à risque. Cependant, en l'absence d'essai clinique randomisé, le doute sur le gain clinique persiste.

b) Coûts et disponibilité

Malheureusement la pratique de l'hadronthérapie est limitée par le coût de l'installation et du fonctionnement. (78)

Peeters et al. ont estimé les coûts totaux d'investissement pour l'installation de trois type de techniques de radiothérapie (79) :

- Techniques combinant les ions carbone et les protons = 138 Millions d'euros (M €)
- Techniques de protonthérapie seulement = 94,9 M €
- Photonthérapie = 23,4 M €.

Les coûts par fraction revenaient respectivement à 1128 €, 743€ et 233€.

Le Ratio de coûts entre hadronthérapie/ photonthérapie était de 4,8 pour le combiné et de 3.2 pour l'installation de protons seulement. Le coût dépendait également de la localisation tumorale. (79)

Il est à noter que le coût de la photonthérapie évalué dans cette étude semblait surestimé.

Ainsi l'hadronthérapie reste peu accessible dans le monde et notamment en France.

La protonthérapie est possible pour certaines localisations tumorales dans deux centres en France (Orsay à Paris et le centre Antoine Lacassagne à Nice) mais il est à noter que la protonthérapie des chordomes sacrés et de certaines localisations rachidiennes (cervicales

hautes et lombaires basses) ne sont possibles techniquement que depuis 2013 à Orsay. Le coût de la protonthérapie devrait diminuer permettant une augmentation de sa disponibilité.

A ce jour il n'existe pas de centre d'ions carbone en France.

Les centres d'ions carbone européens actuellement opérationnels sont situés en Allemagne et en Italie. Les autres centres dans le monde sont japonais. De nombreux projets sont en cours dans le monde dont un en France à Caen (Projet ARCHADE opérationnel en 2015-2016).

Les alternatives sont l'utilisation de techniques de photonthérapie en IMRT et en stéréotaxie.

6. Résultats des principales séries de radiothérapie

Les résultats des principales séries de radiothérapie de chordomes sont résumés ci-dessous.

Technique de radiothérapie	Auteurs	Année de parution	Nombre de patient et localisation	Doses (Gy ou Gy EBR)	Dose par fraction (Gy ou Gy EBR)	Médiane de Suivi (années)	Contrôle local			Survie globale non spécifique			Survvenue de métastases
							A 2ans	A 3 ans	A 5 ans	A 3 ans	A 5 ans	A 10 ans	
Hélium + photons ou Néons	Schoenthaler et al. (58)	1993	14 S	75.65	[2-2.25]	5					85 %	22 %	14 %
	Moojen et al. (60)	2011	15 S	[39-66]	2	7						42 %	27 %
Photons	Catton et al. (80)	1996	48 = 23 S + 20 BC + 5 R	CI = 50 HyperF = 40 HypoF = 24	2 Gy ; 1 Gy x 4/jour ; 8 Gy						54 %	20 %	
	Cummings et al.(81)	1983	26 = 12 S + 10 BC + 4 R	[40-55]	2						62 % ; spécifique = 83 %	28 %	
Photons en IMRT et IGRT	Zabel-du Bois et al. (62)	2010	34 S	66	[1,8-2]	4.5					70 % ; spécifique = 80 %		9 %
	Terezakis et al. (61)	2007	7 R	66	[1.8-2]	1.45							
Photons en stéréotaxie	Yanada et al. (63)	2013	24 = 10 S + 7 C + 4 T + 3 L	24 = Radiochirurgie	[18-24]	2							12,5 %
	Henderson et al. (64)	2009	18 = 8 R + 7 BC + 3 S	35	[6-8]	3.8					74.3 %		
RCC (Razoxane)	Rhomberg et al. (66)	2006	5	63	2	Minimum = 6.5					100 %		

Figure 21 : résultats des principales séries de radiothérapie de chordomes du rachis mobile et du sacrum

BC=Base du Crâne ; C=cervical ; T=Thoracique ; L=Lombaire ; S=sacré ; R=Rachis mobile ; RCC=Radio-chimiothérapie concomitante ; HypoF=Hypofractionné ; HyperF=Hyperfractionné

Technique de radiothérapie	Auteurs	Année de parution	Nombre de patient et localisation	Doses (Gy ou Gy EBR)	Dose par fraction (Gy ou Gy EBR)	Médiane de Suivi (années)	Contrôle local			Survie globale non spécifique			Survie de métastases
							A 2ans	A 3 ans	A 5 ans	A 3 ans	A 5 ans	A 10 ans	
Protons +/- photons	Delaney et al. (67) (68)	2014	29 R + S	76.6	1.8	7.3			84 %		87 %		
	Chen et al. (46)	2013	24 = 19 S + 2 C + 1 T + 2 L	77.4	[1.8-2.5]	4.7		90.4 %	79.8 %		78.1 %		
	Wagner et al. (72)	2008	25 R + S	70.4	1.8	2.65			73.3 %		64.3 %		
	Rutz et al. (70)	2006	26 = 9 C + 2 T + 8 L + 7 S	72	[1.8-2.5]	2.9		86 %		84 %			
Ions carbone	Rombi et al. (73)	2013	19 P = 12 BC + 5 C + 1 L + 1 S	74	[1.8-2]	3.8			81 %		89 %		
	Staab et al. (69)	2011	40 = 16 C + 4 T + 10 L + 11 S	72.5	[1.8-2]	3.6			62 %		80 %		
	Imai et al. (82)	2010	38 S	70.4	[4.4-4.6]	6,7		95 %	89 %	95 %	86 %		39 %
	Nishida et al. (75)	2011	17 S	70.4	4.4-4.6	4.1			100 %		53.3 %		14 %

Figure 21 (suite) : résultats des principales séries de radiothérapie de chordomes du rachis mobile et du sacrum

BC=Base du Crâne ; C=cervical ; T=Thoracique ; L=Lombaire ; S=sacré ; R=Rachis mobile ; RCC=Radiochimiothérapie concomitante ; HypoF=Hypofractionné ; HyperF=Hyperfractionné

VII. EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES

La survie des patients dépend plus de la progression locale de la maladie que des métastases. La récurrence locale est le plus important facteur prédictif de mortalité et l'extension de la résection le meilleur facteur de contrôle local.

Un suivi rapproché est essentiel pour détecter et traiter précocement les récurrences. (59)

Kayani et al. dans leur revue de la littérature désignent les marges de résection insuffisantes, l'extension crâniale de la tumeur, sa taille volumineuse, l'infiltration des articulations sacro-iliaques, l'infiltration musculaire ainsi que le caractère dédifférencié du chordome comme des facteurs de mauvais pronostic. (14)

Les principaux facteurs pronostiques retrouvés dans les études sont détaillés ci-dessous.

A. Liés à la prise en charge

1. Qualité de la chirurgie et des marges chirurgicales

Fuchhs et al. dans une série de 52 chordomes sacro-coccygiens opérés démontrèrent que des marges chirurgicales saines et larges était le facteur le mieux corrélé à la survie et à la récurrence locale. (15) L'analyse multivariée a identifié la marge chirurgicale ($p = 0,0001$) et de l'âge du patient ($p = 0,04$) comme des facteurs de survie indépendant. En revanche la taille tumorale, le niveau de résection et l'approche chirurgicale (voie postérieure ou combinée antéro-postérieure) n'influençaient pas la survie. (15)

Kayani et al. dans leur revue de la littérature retrouvent la sacrectomie avec des marges de résection larges comme le facteur offrant le meilleur pronostic à long terme. Malgré cela, il existe un haut risque de récurrence de la maladie et les métastases surviennent chez 5 à 40% des patients. (14)

Les chordomes sont encapsulés dans une pseudo-capsule contenant des lésions occultes satellites. Si cette pseudo-capsule n'est pas complètement excisée ces lésions occultes peuvent récidiver sous la forme d'une maladie fulminante après résection.

Des marges chirurgicales insuffisantes peuvent aussi conduire à l'ensemencement intra-opératoire ou la contamination de tissu sain par des cellules malignes ce qui favorise la récurrence de la maladie.

L' anatomie pelvienne complexe couplée à une mauvaise délimitation des chordomes sacrés permettent une résection large dans moins de la moitié des sacrectomies. (14)

Delaney et al. de manière contradictoire ne retrouvaient pas de différence significative dans le contrôle local et la survie entre les résections R0, R1 et R2 avec de la radiothérapie post-opératoire chez 29 patients atteints de chordomes rachidiens et sacrés. (67) (68)

2. Procédures de diagnostic histologique

Bergh et al. soulignent l'importance du type de procédure effectuée pour obtenir un diagnostic morphologique. En analyse univariée, une procédure de diagnostic invasive (c'est-à-dire biopsie chirurgicale ou chirurgie de réduction tumorale incomplète) a été associée à un risque accru de récurrence locale et de métastase ainsi qu'une diminution de la survie. La raison la plus probable est que cela diminue les possibilités d'obtenir de larges marges de résection à une deuxième intervention chirurgicale. De plus, une procédure diagnostique chirurgicale sous-optimale, par exemple avec des biopsies de tumeurs obtenues par le rectum ou le vagin, pourrait contaminer des zones saines et nécessiter une chirurgie radicale secondaire avec ablation du vagin ou du rectum qui auraient pu être épargnés.

Selon eux, le chirurgien qui pratique la chirurgie définitive doit effectuer ou décider de la procédure de biopsie et devrait être réalisée pour le diagnostic morphologique une cytoponction effectuée par un cytologiste expérimenté en consultation avec le chirurgien. (9)

B. Liés aux caractéristiques de la tumeur

1. La localisation de la tumeur primitive

La localisation anatomique du chordome dans le sacrum est un facteur pronostique important : l'extension céphalique de la tumeur est liée à une augmentation du risque de récurrence et une diminution de la survie. (14)

Yang et al. chez 22 patients opérés par sacrectomie ont trouvé une récurrence de la maladie chez 20 % des patients pour les tumeurs situées au niveau ou au-dessous de S3 et chez 50 % des patients lorsque les tumeurs étaient situées au dessus de S3. De la même manière les survies sans progression passaient de 82 mois à 52 mois. (54)

Cheng et al. ont retrouvé chez 23 patients opérés par sacrectomie une détérioration significative et progressive des survies globales, sans maladie et sans récurrence locale lorsqu'ils comparaient les localisations sacrées distales, sacrées proximales et lombaires. Dans la présente étude, la limite d'extension proximale de la tumeur était un facteur pronostique indépendant. (51)

Les chordomes ont une croissance caudo-craniale, ainsi une plus grande extension céphalique peut refléter une pénétration accrue dans le sacrum et une maladie primitive plus avancée ce qui favorise la récurrence de la maladie et qui diminue la survie. (54)

2. Taille de la tumeur primitive

Certaines études ont montré une augmentation du risque de récurrence et une réduction de la survie pour les tumeurs de plus de 5 cm de diamètre. (14)

Stacchiotti et al. dans une étude portant sur 138 chordomes du rachis mobile (22 %) et du sacrum (78 %) retrouvaient la taille tumorale comme le seul facteur pronostique indépendant à la fois pour les survies globales, sans rechute locale et sans métastase. (23)

3. Infiltration musculaire et des articulations sacro-iliaques

L'atteinte des articulations sacro-iliaques et des muscles adjacents est associée à un risque accru de récurrence de la maladie malgré un traitement par chirurgie large.

Hanna et al. sur une série de 18 patients traités par sacrectomie ont observé une récurrence de la maladie chez 90% des patients qui avaient une invasion des articulations sacro-iliaques et chez 86 % des patients qui avaient une infiltration des muscles piriformes et grands fessiers. L'ensemble des douze récurrences a eu lieu à la partie postérieure du sacrum dans les tissus mous. (29)

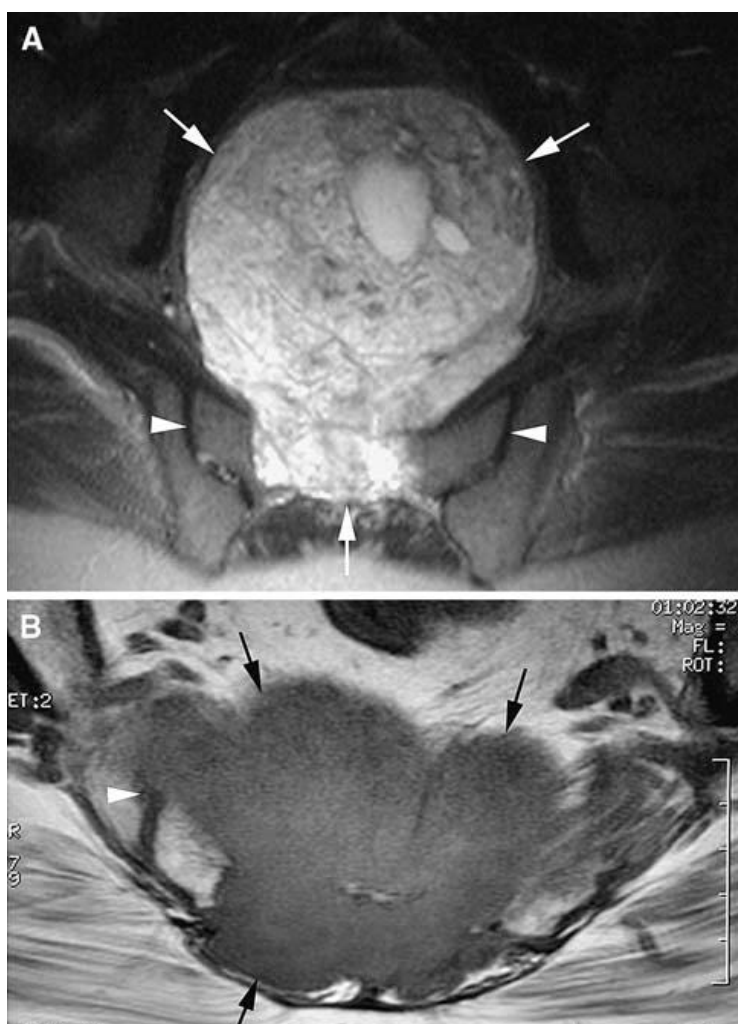
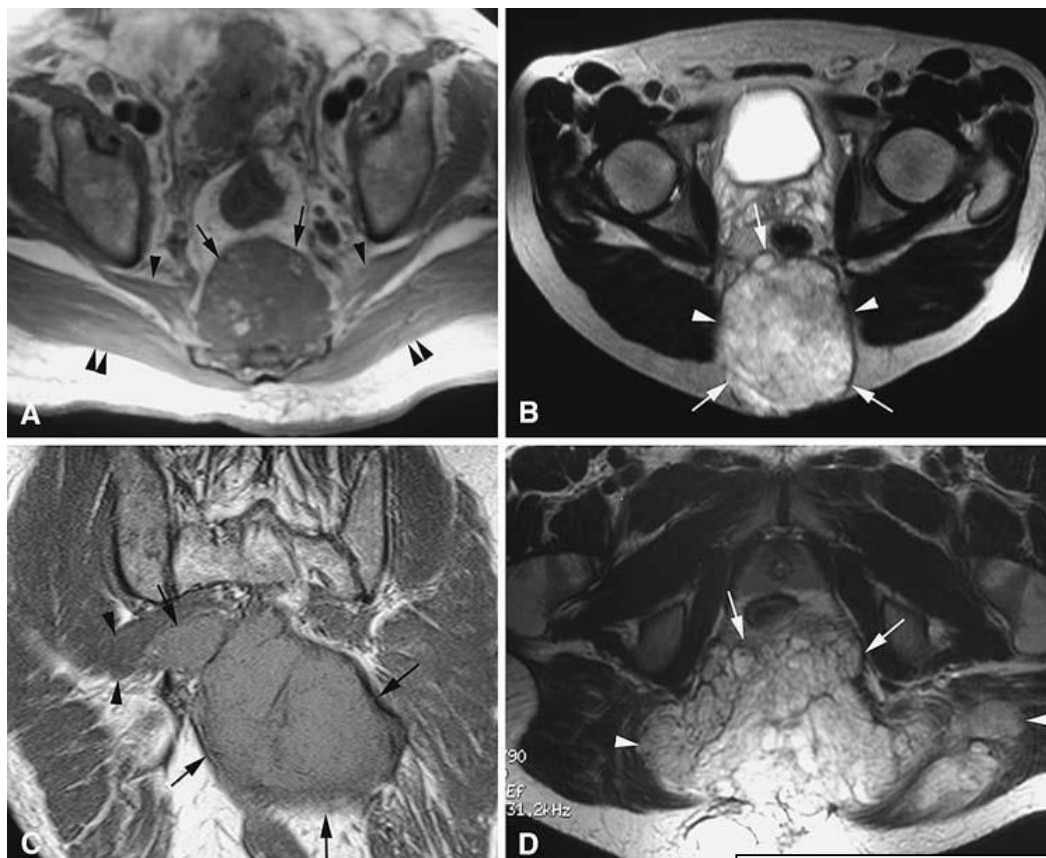


Figure 22 A-B (A) Coupe axiale T2 montrant un chordome sacré avec une extension aux parties molles antérieures (flèches) mais sans atteinte des articulations sacro-iliaques (pointes de flèches). (B) Coupe axiale montrant un chordome sacré (flèches) avec invasion de l'articulation sacro-iliaque droite (pointe de flèche). (29)

D'après Hanna (29)



D'après Hanna (29)

Figure 23 A-D (A) Coupe axiale IRM T1 montrant un chordome sacré (flèches) sans atteinte du muscle piriforme (pointes de flèches) ou du muscle grand fessier (têtes de flèches doubles).
 (B) Coupe axiale IRM T2 montrant un chordome sacré (flèches) en contact mais sans envahir le muscle grand fessier (pointes de flèches).
 (C) Coupe coronale IRM T1 montrant un volumineux chordome sacré (flèches) envahissant le muscle piriforme droit (pointes de flèches).
 (D) Coupe axiale T2 montrant un chordome sacré (flèches) envahissant les deux muscles grand fessier (pointes de flèches). (29)



Figure 24 : coupe axiale IRM T2 avec suppression du signal de la graisse montrant une récurrence locale multifocale au sein des tissus mous (flèches). (29)

D'après Hanna (29)

Pour Chen et al. la survie sans maladie chutait de 52 mois à 21 mois lorsque le muscle était envahi. Dans leur étude, l'infiltration musculaire ($p = 0,024$) était un facteur pronostique péjoratif indépendant pour la survie sans maladie. (50)

L'infiltration des articulations sacro-iliaques et des muscles adjacents traduisent un stade avancé de la maladie et un risque accru de lésions satellites microscopiques, non vues à l'IRM et favorisant la récurrence. Les articulations sacro-iliaques peuvent aussi agir comme une barrière cloisonnant la maladie au sacrum et limitant sa dissémination. La violation de cette barrière peut permettre une extension de la maladie et également augmenter le risque per-opératoire d'ensemencement. La résection des tumeurs envahissant les articulations sacro-iliaques correspond à des chirurgies complexes, avec parfois la pose de matériel, engendrant des complications de la statique et de la mobilisation du bassin. (14)

4. Dédifférenciation

Le caractère dédifférencié de la tumeur est présent chez 2% à 8% des chordomes et présente une évolution clinique fulminante avec l'apparition de métastases et / ou la survenue du décès dans l'année suivant le diagnostic pour la majorité des patients. (14)

Dans la série d' Hanna et al. les deux seuls patients avec tumeurs dédifférenciées sont décédés de leur maladie dans l'année qui a suivi la chirurgie avec pour tout deux la présence d'une volumineuse récurrence locale et l'apparition de métastases. (29)

Dans la série de Bergh. le seul patient avec une forme dédifférenciée est décédé avec des métastases un an après la chirurgie. (9)

5. Nécrose tumorale et Ki-67

Dans la série de Bergh. les deux seuls facteurs histologiques pronostiques étaient la nécrose tumorale macroscopique et un indice de prolifération tumorale élevé ($Ki-67 > 5\%$).

La nécrose tumorale a été associée à une augmentation significative du risque de récurrence locale et de métastases alors que $Ki-67 > 5\%$ était en corrélation avec un risque accru de métastases. Une valeur élevée de Ki-67 semble également être associée à une survenue plus

précoce de métastases. En effet 55% des patients avec Ki-67 > 5% ont développé des métastases en moyenne 2 ans après la chirurgie contre 17% des patients avec Ki-67 <5% qui devenaient métastatiques en moyenne 9 ans après. (9)

VIII. TRAITEMENTS A LA RECIDIVE ET PROGRESSION

Malgré l'intensification du traitement initial, la majorité des chordomes vont rechuter ou progresser. L'agressivité locale et le fort taux de récurrence pourraient s'expliquer, entre autres facteurs, par la présence de digitations tumorales microscopiques retrouvées à distance de la tumeur initiale dans l'os macroscopiquement normal et le tissu sain.

Cela serait un argument en faveur de la radiothérapie postopératoire même lors d'exérèse complète.

Il y a peu de données concernant les protocoles et les résultats de traitements des chordomes en progression. Différents traitements ont été décrits à la progression, incluant la reprise chirurgicale, la ré-irradiation, la radiofréquence et le traitement médical.

A. Chirurgie

Le traitement chirurgical de la maladie récurrente est lourd avec la morbidité associée à une réintervention en particulier si le champ opératoire a déjà été irradié. Les réinterventions sont complexes et la morbidité élevée. (83)

Stacchiotti et al. ne trouvaient pas de différence en terme de survie globale pour les patients qui étaient opérés de leur première rechute locale et ceux qui ne l'étaient pas. (23)

B. Radiothérapie

Les toxicités limitent souvent la possibilité de ré irradiation, la dose administrée dépend fortement de la situation de la lésion, du volume tumoral ainsi que de l'état général du patient.

McDonald et al. présentent les résultats d'une étude portant sur la réirradiation par protonthérapie de 16 patients atteints de chordomes crâniens et extra-crâniens lors de progression ou de récurrence avec ou sans chirurgie de rattrapage. La dose médiane de la première radiothérapie était de 75,2 Gy et celle de la réirradiation de 75.6 Gy EBR avec un volume médian de 71 cm³. A 2 ans, le contrôle local était de 85 %, la survie globale de 80%, la survie spécifique de 88% et la probabilité de métastases de 20 %. La probabilité à 2 ans de toxicités de grade 3/4 était de 19 % et des toxicités sévères ont été observées dont une radionécrose bi-temporale de grade 3, une fuite de LCR avec méningite de grade 4 ainsi qu'un AVC ischémique du tronc cérébral de grade 4. (84)

Jensen et al. ne retrouvaient pas de toxicité sévère aiguë à la réirradiation en protons et ions carbone de 16 patients dont 4 chordomes. (85)

C. Radiofréquence

La radiofréquence est une technique peu invasive pouvant être efficace sur les douleurs et pouvant faire diminuer la taille tumorale. (86) (87) (88)

D. Traitement médical

1. Chimiothérapies

Les chordomes sont résistants aux chimiothérapies conventionnelles.

Les Anthracycline, le Cisplatine, les agents alkylants et les analogues de la Camptothécine ont été évalués avec une efficacité limitée. Certaines formes anatomopathologiques dont les formes dédifférenciées sont plus chimiosensibles.

2. Thérapies ciblées

L'interprétation de l'efficacité clinique dans les essais est limitée par le faible nombre de patients et le court suivi.

a) Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI)

i. Imatinib

L'Imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant PDGFR β (Platelet-Derived Growth Factor β), BCR-ABL et KIT. Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'Imatinib dans le traitement des chordomes. (89)

Stacchiotti et al. retrouvèrent dans un essai de phase II, sur 56 chordomes traités par de l'Imatinib à la dose de 800 mg/jour, avec un suivi médian de 26.4 mois, une stabilité de la maladie chez 70 % des patients, un bénéfice clinique chez 64% des patients et une médiane de survie sans progression de 9 mois. (90)

La voie mTOR peut être également impliquée dans les chordomes et l'ajout à l'Imatinib d'un inhibiteur de mTOR, le Sirolimus, peut être efficace dans les chordomes résistants à l'Imatinib. (91)

ii. Sunitinib

Le Sunitinib est un TKI avec de nombreuses cibles dont VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

George et al. dans un essai de phase 2 multicentrique évaluant le Sunitinib dans le traitement de sarcomes de type non GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) dont 9 chordomes, ont retrouvé chez 44% des patients atteints de chordome une stabilisation de la maladie pendant au moins 16 semaines et une diminution de la densité tumorale, caractéristique de réponse possible sous anti-VEGF. (92)

iii. Lapatinib

Lapatinib est un TKI ciblant EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et HER2neu.

Stacchiotti et al. dans un essai de phase 2 ont retrouvé une activité anti-tumorale modeste du Lapatinib pour des chordomes évolués EGFR +. En effet, la médiane de survie sans progression était de 6 mois selon les critères Choi et 8 mois selon les critères RECIST. (93)

b) Anti-EGFR

Dans une étude un patient a répondu à l'association Cetuximab-Gefitinib, deux médicaments destinés à inhiber la voie EGFR. (94)

Un autre inhibiteur de l'EGFR, l'Erlotinib, a entraîné une réponse clinique et radiologique chez un patient réfractaire à l' Imatinib. (95)

c) STAT3

Une récente analyse de 70 échantillons de chordomes a montré l'activation de STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription), un facteur de transcription connu pour être actif dans plusieurs cancers humains et associé à un mauvais pronostic. (96)

L'utilisation d'inhibiteurs de STAT3 de lignées cellulaires de chordome in vitro a montré une forte inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire. (97)

d) Voie PI3K/AKT/m-TOR

De hauts niveaux d'activation d'AKT et mTOR ont été détectés pour les chordomes humains. Un essai de phase II est en cours testant l'Everolimus, un inhibiteur de m-Tor, seul ou en association avec l'Imatinib pour les chordomes avancés. (98)

De nombreuses autres drogues ont été testées, seules ou en association avec des résultats restant modestes.

En conséquence, la thérapie médicamenteuse est une option de traitement en cas d'échec de tous les traitements locaux ou dans le cadre de la maladie métastatique.

IX. RECHERCHES ACTUELLES ET ORIENTATIONS FUTURES

A. Radiothérapie

Une étude de phase 3 est en cours comparant l'efficacité de la protonthérapie par rapport aux ions carbones dans les chordomes de la base du crâne. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée prospective monocentrique à Heidelberg en Allemagne. Les patients atteints de chordome de la base du crâne seront randomisés pour recevoir soit des protons soit des ions carbone. L'objectif primaire de l'étude est la survie sans progression locale et les objectifs secondaires la toxicité et la survie globale. Le but de cette étude est d'évaluer si les avantages biologiques des ions carbone se traduisent cliniquement par un meilleur contrôle local des chordomes. (99)

Cette étude concerne les localisations crâniennes mais une sur les localisations sacrées devrait suivre. (cf. ci-dessous).

Un essai de phase II est ouvert aux inclusions depuis janvier 2013, randomisé, monocentrique, comparant les ions carbone aux protons en schéma hypofractionné chez des patients atteints de chordomes sacro-coccygiens. L'objectif primaire de cette étude est la tolérance et la faisabilité de l'irradiation hypofractionnée en traitement primaire ou en adjuvant d'une résection R2. Les objectifs secondaires sont la survie sans progression locale, la survie globale et la qualité de vie. Par la suite, un essai randomisé de phase III est prévu. (100)

B. Autres

Des études s'intéressent à l'efficacité du TEP scanner (capacité de détecter l'hypoxie tumorale relative) dans l'aide à la délinéation des volumes cibles en radiothérapie pour surmonter la résistance aux rayonnements (NCT00713037).

De nombreuses études sont en cours sur les différentes voies de signalisation et l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des chordomes.

Brachyury fait également l'objet de nombreuses recherches à la fois sur le versant diagnostique et thérapeutique (« Anti-Brachyury »).

« **Chordoma Foundation** » est une organisation aidant les patients atteints de chordome et soutenant la recherche et recense sur leur site internet les essais en cours :



www.chordomafoundation.org

CONCLUSION

Le chordome est une tumeur maligne rare, à croissance lente mais a fort pouvoir récidivant dont l'objectif premier est le contrôle local de la maladie, principal facteur pronostique de survie.

La résection chirurgicale en bloc avec marges saines reste le traitement de première intention des chordomes du rachis mobile et du sacrum et la qualité de cette chirurgie reste le facteur pronostique principal du contrôle local.

La radiothérapie a une place majeure dans la prise en charge de cette pathologie.

A la fois en postopératoire en cas de résidu tumoral ou en traitement exclusif lors de maladie inopérable, elle trouve certainement aussi des indications en adjuvant d'exérèse complète en cas de facteurs de mauvais pronostiques.

La protonthérapie et les ions carbone permettent de délivrer de fortes doses à la tumeur tout en épargnant les organes à proximité mais la faible accessibilité de ces techniques rend difficile leur pratique courante.

Des techniques de radiothérapie photoniques innovantes en IMRT et IGRT seraient une alternative à l'hadronthérapie et des études comparatives entre les différentes techniques sont nécessaires bien que difficiles à mettre en place.

PARTIE II

Nous présentons dans cette deuxième partie notre étude portant sur la tomothérapie hélicoïdale de 30 chordomes du rachis et du sacrum.

TOMOTHERAPIE HELICOIDALE DE CHORDOMES RACHIDIENS : ETUDE FRANCAISE MULTICENTRIQUE DE 30 CAS

CONTEXTE : Le chordome est une tumeur osseuse primitive rare localement agressive avec une forte propension à la récurrence locale après résection chirurgicale et une résistance connue aux doses de rayonnement classiques. La tomothérapie hélicoïdale permet la délivrance de fortes doses aux volumes tumoraux tout en épargnant les tissus sains.

MATERIELS ET METHODES : Entre 2007 et 2013, 30 patients atteints de chordomes ont été traités par tomothérapie dans 5 centres français. Les taux de survie sans évolution locale, globale et sans métastase ont été recueillis. L'efficacité clinique, la toxicité et la qualité du traitement ont été évaluées. Une étude dosimétrique comparative a été réalisée avec une simulation en protonthérapie.

RESULTATS : A 2 ans, les survies sans évolution locale, globale et sans métastase étaient respectivement de 69.9 %, 96.7 % et 76.4 %. La tomothérapie a été bien tolérée avec une efficacité relative sur les douleurs et aucune toxicité de grade 4 ou 5. La tomothérapie permettait de délivrer des doses de 68 Gy en moyenne en respectant les contraintes de doses aux organes à risque en particulier la moelle épinière et la queue de cheval. La comparaison avec la protonthérapie a mis en évidence des indices de conformité et d'homogénéité optimaux et comparables entre les 2 techniques, la protonthérapie permettait de diminuer les doses minimales et moyennes aux organes à risque et tissus sains.

CONCLUSION : La tomothérapie est une alternative à la protonthérapie pour le traitement de chordomes rachidiens.

HELICAL TOMOTHERAPY OF SPINAL CHORDOMAS : A FRENCH MULTICENTRIC STUDY OF 30 CASES

BACKGROUND : Chordomas are rare, locally aggressive, primary bone cancers with a high recurrence rate after surgical resection and a known resistance to standard radiation dose regimes. Helical tomotherapy allows the delivery of high doses to tumor volumes while sparing healthy tissues.

MATERIALS AND METHODS : Between 2007 and 2013, 30 patients with chordomas were treated with tomotherapy in 5 French institutions. Survival rates without local recurrence, global recurrence and without metastasis were collected. Clinical efficacy, toxicity and treatment quality were evaluated. A comparative dosimetric study was realized for proton therapy.

RESULTS : Two-year survival rates without local recurrence, global recurrence and without metastasis were 69.9 %, 96.7 % and 76.4 %, respectively. Tomotherapy treatments were well tolerated with a relative efficacy on pain relief and no grade 4 or 5 toxicities. Tomotherapy allowed the delivery of a mean dose of 68 Gy while respecting organ at risk (OAR) dose constraints, in particular spinal cord and cauda equina. The comparison with proton therapy demonstrated optimal conformity and homogeneity indices, which were comparable in the two techniques. Proton therapy allowed the reduction of minimum and mean doses to OARs and non-target tissues.

CONCLUSION : Tomotherapy is a good alternative to proton therapy for the treatment of spinal chordomas.

INTRODUCTION

Le Chordome est une tumeur maligne rare, représentant 1 à 4% des tumeurs osseuses primitives avec une incidence globale de 8.4 pour 10 millions d'habitants. (2)

Il s'agit d'une tumeur localement agressive avec une forte propension à la récurrence locale après résection chirurgicale et une résistance connue aux doses de rayonnement classiques ainsi qu'à la chimiothérapie.

La résection chirurgicale en bloc avec des marges saines est le traitement de référence et est corrélé avec le meilleur taux de contrôle local. Malheureusement, il est rarement possible en raison du contact de la tumeur avec les structures nerveuses (moelle épinière, queue de cheval, racines nerveuses), digestives et urinaires.

La radiothérapie à hautes doses et notamment la protonthérapie et les ions carbonés permettent d'augmenter le contrôle local de la maladie. Malheureusement, l'accessibilité à ces techniques est limitée, notamment en France, et reste onéreuse.

La tomothérapie hélicoïdale est une technique de radiothérapie associant de l'IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) et de l'IGRT (Image-Guided Radiation Therapy) et permet une augmentation de la dose prescrite aux volumes tumoraux tout en diminuant les doses aux organes à risque (OAR).

Nous rapportons les résultats d'une étude multicentrique française, rétrospective, portant sur la faisabilité technique, la qualité et la toxicité de la tomothérapie hélicoïdale dans le traitement de 30 chordomes du rachis mobile et du sacrum ainsi que le suivi de ces 30 patients.

L'objectif primaire de l'étude était la survie sans évolution locale de la maladie, les objectifs secondaires étaient les survies globale et sans métastase ainsi que l'efficacité clinique et la toxicité de la tomothérapie.

Nous présentons également une étude dosimétrique comparative entre 28 de ces traitements par tomothérapie et une simulation en protonthérapie de type IMPT (Intensity-Modulated Proton Therapy).

MATERIELS ET METHODES

Cette étude rétrospective a été réalisée après obtention des accords du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) (cf. annexes)

Description des patients

Entre 2007 et 2013, 30 patients atteints de chordome ont été traités par tomothérapie dans 5 centres français différents (Bordeaux N= 14, Nantes N= 7, Strasbourg N = 6, la Pitié-Salpêtrière à Paris N= 2, Lille N= 1).

L'âge moyen en début de tomothérapie était de 62.7 ans [36.7-83.1].

18 hommes (60 %) et 12 femmes (40 %) atteints de chordomes du rachis cervical N = 3 (10 %), lombaire N = 5 (17 %) et sacro-coccygien N = 22 (73 %) ont été traités avec un suivi médian de 30 mois IC 95% [19,8 – 40].

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic anatomo-pathologique était de 19.2 mois [0-175].

Le mode de révélation de la maladie était des douleurs isolées dans 60 % des cas, des troubles vésico-sphinctériens dans 13 % des cas et l'association des deux dans 7 % des cas. Notons qu'un chordome de localisation sacrée fut révélé par un syndrome de la queue de cheval d'évolution subaiguë. A l'inverse, 2 chordomes furent découvert de manière fortuite lors de bilan d'imagerie, de tuberculose pour l'un et de diverticulose colique pour l'autre.

Le diagnostic de chordome a été confirmé à l'examen anatomo-pathologique chez les 30 patients. Le type (conventionnel, chondroïde ou dédifférencié) n'était pas précisé et la recherche de Brachyury pas réalisée.

Au diagnostic, sur les 23 patients évalués, ces derniers étaient OMS 0 dans 35 % des cas, OMS 1 dans 52 % des cas, OMS 2 dans 9 % des cas et OMS 3 dans 4 % des cas (1 patient). Aucun patient n'était métastatique lors du traitement par Tomothérapie, il s'agissait d'un critère d'exclusion de notre étude tout comme les localisations de la base du crâne.

Traitements antérieurs

Sur les 30 patients, 22 ont été opérés (73 %) et 8 n'ont pas été opérés (27 %).

Sur les 22 patients opérés, 10 (45 %) ont eu l'implantation de matériel d'ostéosynthèse.

L'exérèse chirurgicale a été jugée RO pour 5 patients (23 %), R1 pour 11 patients (50 %), R2 pour 5 patients (23%) et non renseignée pour 1 patient (4 %).

6 patients ont eu une reprise chirurgicale (27 %) jugée RO pour 1 patient, R1 pour 2 patients et R2 pour 3 patients.

2 patients ont eu un traitement néo-adjuvant, le premier à base d'Imatinib et le second une association d'Imatinib et de Cyclophosphamide.

Tomothérapie

Le délai médian entre le diagnostic initial anatomopathologique et le début de la tomothérapie était de 4.6 mois [1,7-93,7]. Un seul patient avait un antécédent de radiothérapie, 30 ans auparavant pour une maladie de Hodgkin de localisation sus et sous diaphragmatique et qui n'a pas interféré avec son traitement par tomothérapie.

Une demande de traitement par protonthérapie a été faite pour 20 patients et tous ont été refusés pour les raisons suivantes : présence de matériel d'ostéosynthèse, problème d'accessibilité et de délais, raisons techniques en lien avec la localisation, mauvais état général du patient, taille trop volumineuse de la lésion.

Les indications de la tomothérapie étaient les suivantes :

- Tumeur initiale non opérée = 8/30 (27 %)
- Tumeur initiale opérée sans résidu = 4/30 (13 %)
- Tumeur initiale opérée avec résidu R1 = 7/30 (23 %) et R2 = 5/30 (17 %)
- Récidive tumorale = 6/30 (20%)

La radiothérapie hélicoïdale s'est faite sur un accélérateur de Tomothérapie Inc. (ACCURAY®) en techniques de type IMRT et IGRT avec des photons de 6 MV. La planification a été effectuée en utilisant un algorithme de calcul de dose par convolution des kernels précalculés de photons (101) et un algorithme d'optimisation basé sur la méthode de minimisation chi-square. (102) (103)

Des images MVCT de repositionnement étaient faites avant chaque séance de manière systématique.

Pour des raisons techniques, pour 2 patients les plans de traitement et la dosimétrie n'ont pas pu être récupérés et donc l'analyse dosimétrique de la tomothérapie et l'étude comparative avec l'IMPT ont été faites sur les 28 autres patients. L'étalement était en moyenne de 58 jours [39-82].

10 patients avaient 2 PTV définis, les 18 autres en avaient qu'un seul.

Pour les patients qui en avaient 2, le PTV 1 correspondait à un supplément de doses (sur le volume tumoral macroscopique) dont 9 effectués selon la technique de Boost intégré.

Le PTV 2 correspondait au volume tumoral macroscopique et ses éventuelles extensions microscopiques.

Les protocoles de doses étaient les suivants (valeurs médianes qui correspondaient aux valeurs moyennes) :

- Pour le PTV 1
 - Dose totale = 68 Gy [61.2-74]
 - Dose par fraction = 2 Gy [1.8-2.5]
 - Nombre de séances = 35 [25-39]
- Pour le PTV 2
 - Dose totale = 59.6 Gy [46-66.5]
 - Dose par fraction = 1.9 Gy [1.8-2]
 - Nombre de séances = 31 [23-35]

La prescription de la dose était faite à la médiane du PTV autrement dit 50 % du volume devait recevoir la dose de prescription (selon les recommandations des rapports ICRU 62 et 83).

Les contraintes de doses aux OAR étaient conformes aux recommandations publiées dans Cancer/radiothérapie et dans l'International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113).

18 patients n'ont eu aucune interruption de traitement, 7 patients en ont eu une de 1 à 5 jours, 2 patients de 10 à 15 jours et 2 en ont eu une supérieure à 20 jours, enfin pour un patient cette donnée n'était pas disponible.

Analyses de survie

- Les analyses de survie ont été réalisées par le logiciel STATA v.11.
- Le recul médian de la série a été calculé selon la méthode de Kaplan Meier inversée ou les décès sont censurés. (114)
- La survie globale a été calculée selon la méthode de Kaplan Meier.

Tous les décès quel qu'en soit la cause ont été considérés comme des événements, le temps de participation pour les patients décédés allait de la date du diagnostic histologique ou à défaut la date des premiers symptômes à la date du décès pour les patients dont la tomothérapie faisait partie de la prise en charge initiale.

Pour les patients dont la tomothérapie était réalisée à la rechute du chordome, le temps de participation débutait à la date de la rechute.

Les patients vivants aux dernières nouvelles étaient censurés avec un délai allant de la date du diagnostic ou de la rechute à la date des dernières nouvelles.

- La survie sans évolution locale a été calculée selon la méthode de Kaplan Meier.

Les progressions et rechutes locales ont été considérées comme des événements, le temps de participation allait de la date de début de la tomothérapie à la date de diagnostic de la progression ou de la rechute locale, les patients vivants aux dernières nouvelles ou décédés sans évolution étaient censurés avec un délai allant de la date de début de la tomothérapie à la date des dernières nouvelles.

- La survie sans métastase a été calculée selon la méthode de Kaplan Meier.

Le diagnostic d'un site de métastase était considéré comme un événement, le temps de participation allait de la date de début de la tomothérapie à la date du diagnostic de la métastase, les patients vivants aux dernières nouvelles ou décédés sans diagnostic de métastase étaient censurés avec un délai allant de la date de début de la tomothérapie à la date des dernières nouvelles ou du décès.

- La survie sans événement

Les événements considérés étaient la progression, la rechute locale ou l'apparition de métastases.

Le délai de participation allait de la date de début de la tomothérapie à la date du premier de ces événements.

Les patients vivants ou décédés sans aucun de ces événements étaient censurés avec un délai de participation allant de la date de début de tomothérapie à la date des dernières nouvelles ou du décès.

Suivi clinique des patients

Cliniquement, les données suivantes ont été recueillies :

- au diagnostic initial, avant la tomothérapie puis régulièrement dans le suivi :
 - L'état général du patient évalué à l'aide de l'échelle OMS.
 - La présence ou non de douleurs (cotées de 0 à 10 à l'aide d'échelle numérique ou visuelle analogique) et le type d'antalgiques utilisés selon les paliers OMS.
 - La présence de troubles vésico-sphinctériens inclus ou non dans le cadre d'un syndrome de la queue de cheval, cotés comme suit :
 - 0 : aucun
 - 1 : occasionnels ne nécessitant pas de sondage
 - 2 : intermittents pouvant nécessiter des sondages ponctuels
 - 3 : constants nécessitant un sondage permanent
- L'évaluation de la maladie était faite par IRM de façon systématique, tous les 3 à 6 mois les 2 premières années puis tous les ans si l'imagerie était stable. Une nouvelle IRM était réalisée en cas d'apparition ou d'aggravation de signes cliniques.

L'évaluation locale du chordome (rémission ; régression ; stabilité ; progression ; rechute) était réalisée cliniquement et par IRM. Des imageries du corps entier type scanner thoraco-abdomino-pelvien étaient réalisées si suspicion clinique de métastase, en bilan de progression de la maladie ou en systématique pour certains centres.

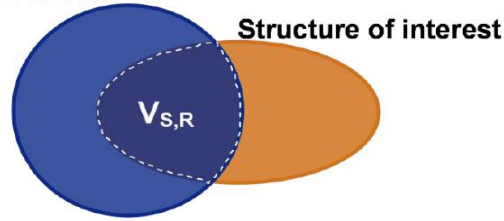
Toxicité de la tomothérapie

Les toxicités aiguës (définies comme survenant dans les 90 premiers jours après le début de la tomothérapie) ou tardives (survenant au-delà des 90 premiers jours) ont été cotées selon l'échelle CTCAE version 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Recueil dosimétrique des traitements de tomothérapie

- L'ensemble des données dosimétriques a été recueilli en accord avec les critères ICRU 83 : (115)
 - Pour les PTV : les volumes en cc, les indices de conformité de l'isodose 95 % et de l'isodose 98 % et les indices d'homogénéité.
 - Pour les organes à risques : les doses maximales à la moelle, au canal médullaire, à la queue de cheval, aux racines sacrées, au rectum, à la vessie et à l'appareil digestif (regroupant intestin grêle et côlon).
 - Pour les tissus sains : les doses moyennes (en Gy) et intégrales (en Joules).
Les tissus sains étaient définis comme la différence entre le corps entier et le PTV
- Définitions des indices (Cf. Figure 25)

Reference isodose



- VS (orange) : volume de la structure d'intérêt (volume cible soit PTV1 ou PTV2)
- VR (bleu) : volume de l'isodose de référence (pour cette étude la 95 % ou la 98 %)
- $V_{S,R}$ (pointillés blancs) : volume de la structure d'intérêt couverte par l'isodose de référence (i.e. $S \cap R$)
- Dose maximale (Dmax) : dose maximale reçue par la structure
- Dose minimale (Dmin) : dose minimale reçue par la structure
- Dose moyenne (Dmoy) : quantité d'énergie reçue par la structure divisée par la masse de la structure.
- Dose (DX%) : dose reçue par X % du volume de la structure exprimée en Gray
- Dose médiane (D50 %) : dose reçue par 50 % du volume.
- Doses intégrales (DI) aux tissus sains : Energie reçue par les tissus sains du patient exprimé en joules.
 - Elle reflète l'irradiation des tissus sains
 - Optimum = aussi bas que possible
 - Pour l'obtenir, nous avons calculé :

$$DI(\text{Joules})[\text{Contour externe} - \text{PTV}] = \frac{V(cc) \times \text{Dose moyenne (Gy)}}{1000}$$

- Index d'homogénéité (HI) : différence entre la Dnear max (D2%) et la Dnear min (D98 %) divisée par la D50 %

$$HI = \frac{D2\% - D98\%}{D50\%}$$

- Optimum = 0

- Index de conformité (CI) : Rapport entre le Volume de l'isodose de référence et le volume cible

$$CI = \frac{VR}{VS}$$

- Optimum = 1
- L'isodose de référence est la 95 % pour le CI95 % et la 98% pour le CI98 %.

Figure 25 : Définition des indices utilisés

Simulation d'un traitement par protonthérapie et étude dosimétrique comparative avec la tomothérapie

- Simulation de dosimétrie en protonthérapie

Les études dosimétriques de simulation en protonthérapie ont été réalisées par un seul physicien et validées par un seul radiothérapeute.

Comme pour la tomothérapie, les doses étaient prescrites à la médiane du PTV (D50 %).

Les mêmes doses de prescription et contraintes de doses aux OAR ont été utilisées pour permettre une comparaison directe entre les deux modalités.

Les dosimétries en protons ont été calculées avec le logiciel Eclipse v.11 (Varian Medical Systems, "Proton algorithm reference guide"). La dose a été calculée avec un algorithme de convolution-superposition (116) et l'optimisation pour les traitements des spot-scanning a été effectuée en utilisant l'algorithme décrit par Lomax. (117)

Le traitement par protonthérapie ne nécessitait pas l'utilisation de faisceaux opposés et le nombre de faisceaux utilisés a été réduit au maximum. Sur les 29 dosimétries calculées (avec 1 Boost non intégré), 17 avaient 2 faisceaux, 8 avaient 3 faisceaux, 4 avaient 4 faisceaux et 1 avait 6 faisceaux.

Le traitement comportait au minimum 2 faisceaux pour minimiser la dose à la peau et les incertitudes de doses suite à une éventuelle erreur de repositionnement du patient.

La présence de matériel d'ostéosynthèse entraînait la présence de points chauds et froids et nous a contraint à utiliser plusieurs faisceaux (4 ou 6) afin d'homogénéiser au maximum la dose au PTV.

- Comparaison entre les deux techniques

Pour la comparaison dosimétrique nous avons utilisés l'ensemble des indices de qualité précédemment décrits.

RESULTATS

Analyses de survie

- Le recul médian était de 30 mois IC 95% [19,8 – 40].

- La survie sans évolution locale

10 patients (33%) ont présenté une évolution locale de leur maladie (rechute ou progression).

La survie sans évolution locale à 1 an était de 92.7 % IC95% [73.7-98.13]

La survie sans évolution locale à 2 ans était de 69.9 % IC95% [46-84.8]

La survie sans évolution locale à 3 ans était de 49.91 % IC95% [24.9-70.7]

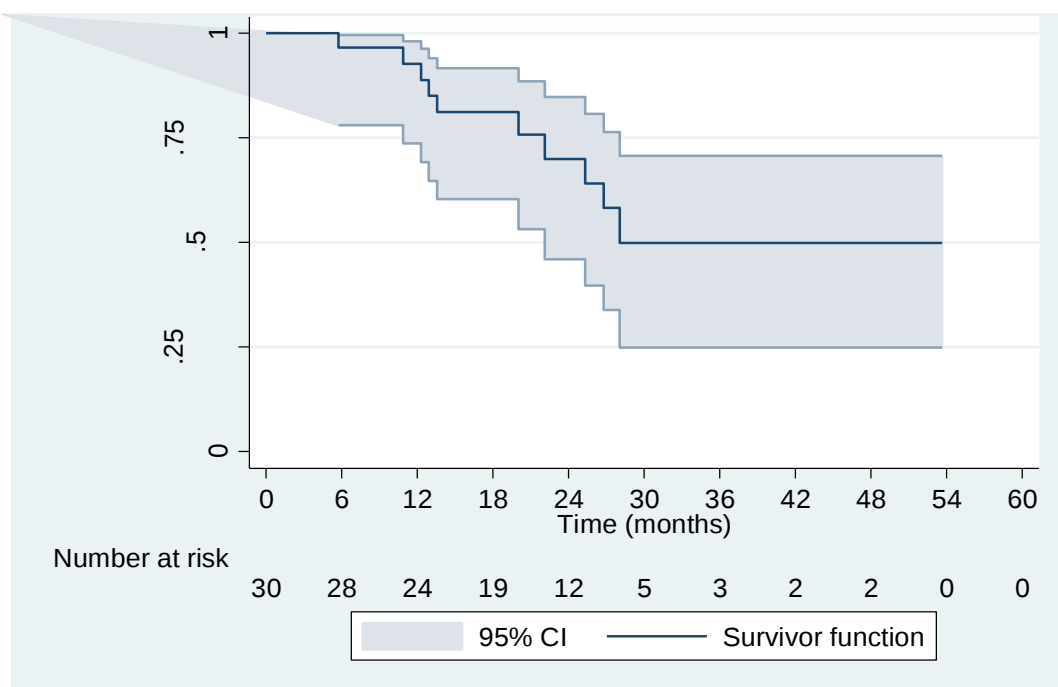


Figure 26 : Courbes de survie sans évolution locale en noir, l'IC95% est représenté en gris.

- La survie globale

Aux dernières nouvelles, 5 patients étaient décédés sur les 30 suivis (17%), les 5 décès étaient imputables à l'évolution du chordome.

La survie globale à 1 an était de 96.7 % IC95 % [78.6-99.5]

La survie globale à 2 ans était de 96.7 % IC95 % [78.6-99.5]

La survie globale à 3 ans était de 90.6% IC95 % [65.7-97.7]

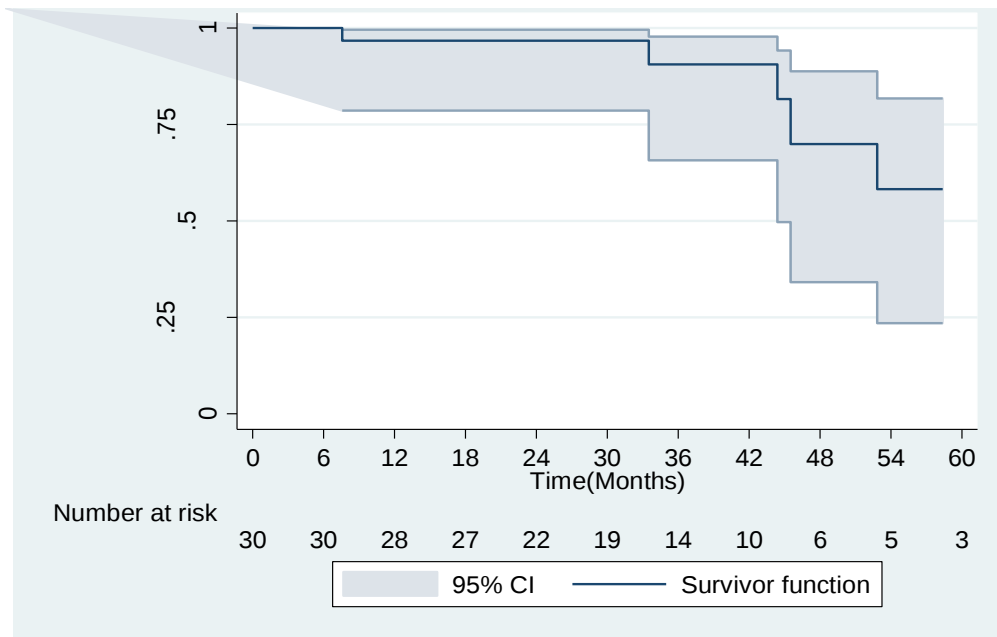


Figure 27 : Courbes de survie globale en noir, l'IC95% est représenté en gris.

- La survie sans métastase

8 patients (27%) vont présenter une évolution métastatique de leur maladie.

La survie sans métastase à 1 an était de 96.5 % IC95% [77.9-99.5]

La survie sans métastase à 2 ans était de 76.4 % IC95% [51.2-89.7]

La survie sans métastase à 3 ans était de 70.5 % IC95% [44.7-85.9]

Les localisations secondaires étaient par ordre de fréquence :

- Osseuses avec 1 cas d'épidurite
- Pulmonaires et pleurales
- Cutanées, sous cutanées et musculaires
- Ganglionnaires notamment inguinales et médiastinales
- Hépatiques
- 1 cas exceptionnel de métastase au niveau de glandes salivaires accessoires a été confirmé par l'examen anatomopathologique.

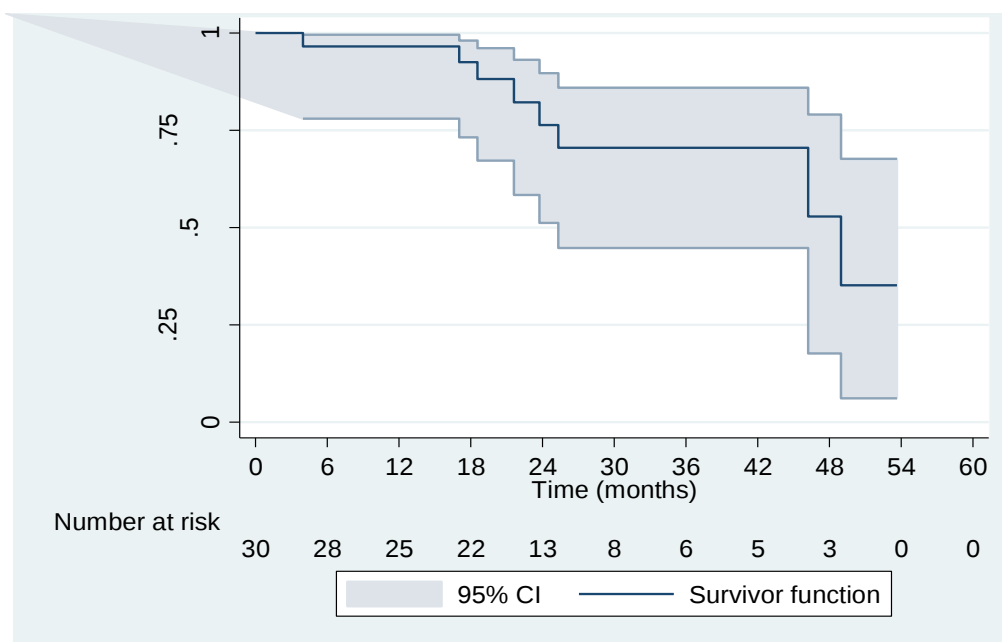


Figure 28 : Courbes de survie sans métastase en noir, l'IC95% est représenté en gris.

- La survie sans évènement

La survie sans évènement à 1 an était de 89.2 % IC95% [70.1-96.4]

La survie sans évènement à 2 ans était de 61.2 % IC95 % [37.3-78.4]

La survie sans évènement à 3 ans était de 39,2 % IC95% [15.8-62.2]

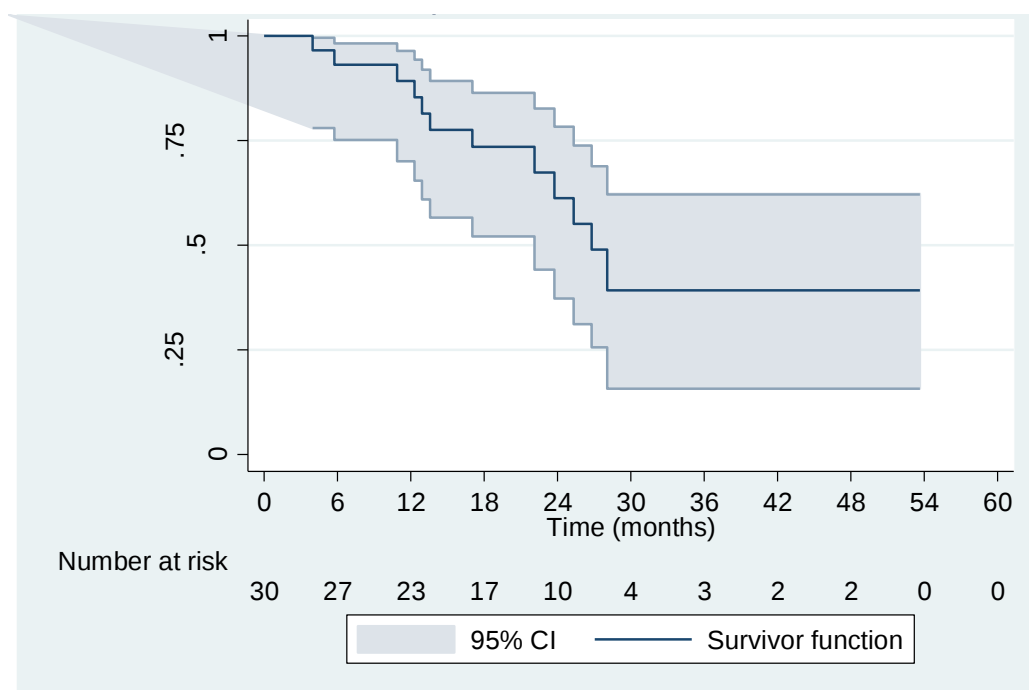


Figure 29 : Courbes de survie sans évènement en noir, l'IC95% est représenté en gris.

Suivi clinique des patients

- **Etat général :**

Les patients sont restés globalement stables durant la tomothérapie sauf 1. Il s'agissait d'un patient de 82 ans atteint d'un volumineux chordome sacré inopérable, OMS 3 au diagnostic avec syndrome de la queue de cheval de grade 3, traité de manière palliative par tomothérapie et qui est décédé dans le mois après la fin du traitement.

- **Douleurs :**

Au diagnostic, 85 % des patients évalués étaient douloureux, pour la plupart (79 % des cas) avec des douleurs $\leq 5/10$ et seulement 21 % des patients avec des douleurs entre 6 et 7/10. Ces douleurs étaient principalement des rachialgies de type mécanique ainsi que des douleurs de type radiculaires et des sciatalgies. Lors de l'évaluation à la fin de la tomothérapie, sur les 17 patients évalués, 6 n'étaient pas douloureux (35%), 6 présentaient des douleurs de 1 à 5/10 et 5 patients avaient des douleurs entre 6 et 9/10 (30%)

La consommation d'antalgiques est globalement restée stable tout le long du suivi des patients, avec une légère augmentation des antalgiques de palier 3 en fin de traitement (de 25 % à 43 % des patients évalués) et qui a rediminué dans les mois suivant la tomothérapie. A 1an de la fin de la radiothérapie, quasi la moitié des patients évalués n'étaient pas douloureux.

- **Troubles vésico-sphinctériens – syndrome de la queue de cheval**

Au diagnostic, respectivement 4 patients (17 %) et 2 patients (9 %) sur les 23 évalués avaient des troubles vésico-sphinctériens de grade 2 et 3. En post-opératoire, sur les 21 patients évalués, 6 (29 %) et 3 (14 %) avaient des troubles de grade 2 et 3 respectivement.

Ces troubles vésico-sphinctériens n'ont pas été majorés par la tomothérapie.

A 1 an de la fin de la radiothérapie, respectivement 16% et 11% des patients évalués présentaient des troubles vésico-sphinctériens de grade 2 et 3.

Toxicité de la tomothérapie

- **Toxicité aigue**

Les deux tiers des toxicités aigues étaient cutanées et digestives de grades 1 et 2.

4 toxicités de grade 3 ont été décrites :

- 3 toxicités cutanées (à type de radioépithélite dont une ayant nécessité une interruption de traitement de 26 jours)
- 1 toxicité digestive à type de diarrhées glaireuses avec déshydratation ayant nécessité une hospitalisation.

- Toxicité tardive

2 toxicités tardives de grade 3 ont été décrites :

- 1 cutanée à type de nécrose cutanée au niveau de la cicatrice survenue chez le patient ayant eu la radioépithélite de grade 3 et l'interruption de traitement de 26 jours.
- 1 digestive à type de rectite radique responsable de rectorragies ayant nécessité une hospitalisation et un traitement endoscopique par Plasma Argon.

Aucun cas de myélite radique ou de neuropathie radique, y compris sur les racines de la queue de cheval n'a été décrit. Aucune toxicité de grade 4 ou 5 n'a été décrite.

Traitements de rattrapage

Aucun traitement adjuvant spécifique n'a été délivré après la Tomothérapie.

Les traitements de rattrapage ont été multiples :

- Chirurgicaux :
 - A visée curative parfois, associés à de la radiothérapie adjuvante
 - A visée palliative décompressive (lors d'épidurite ou de compression de racines nerveuses)
- De radiothérapie
 - A visée curative : stéréotaxie, 1 tomothérapie sur localisation secondaire osseuse
 - A visée palliative lors d'épidurite ou de douleurs
- Généraux : à type de thérapies ciblées (Imatinib ; Sorafénib ; Géfitinib) ou de Chimiothérapie (Doxorubicine).

# PATIENT	AGE EN DEBUT DE TOMOTHERAPIE	SEXE	CHIRURGIE	INDICATION DE LA TOMOTHERAPIE	RECHUTE OU PROGRESSION LOCALE	TEMPS A LA RECHUTE LOCALE (MOIS)	APPARITION DE METASTASE	TEMPS A L'APPARITION DE METASTASE (MOIS)	ETAT AUX DERNIERES NOUVELLES	SUIVI (MOIS)
1	70	F	OUI	RECIDIVE	NON		NON		VIVANT	71,1
2	58	M	OUI	RECIDIVE	NON		NON		VIVANT	57,4
3	70	M	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R1	NON		NON		VIVANT	39,2
4	36	F	OUI	T.INITIALE OPEREE SANS RESIDU	NON		NON		VIVANT	11,8
5	42	F	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R1	OUI	12,9	NON		VIVANT	28,2
6	42	F	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R1	NON		NON		VIVANT	58,4
7	74	F	NON	T.INITIALE NON OPEREE	OUI	5,7	OUI	21,6	VIVANT	44,6
8	41	M	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R2	NON		NON		VIVANT	32,7
9	64	M	NON	T.INITIALE NON OPEREE	OUI	25,3	OUI	25,3	DECEDE	44,4
10	55	M	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R1	NON		NON		VIVANT	25,5
11	72	M	NON	T.INITIALE NON OPEREE	NON		NON		VIVANT	31,8
12	38	M	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R1	OUI	22,1	OUI	46,2	VIVANT	71,7
13	62	F	NON	T.INITIALE NON OPEREE	NON		OUI	17,0	DECEDE	33,5
14	57	M	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R2	NON		NON		VIVANT	21,4
15	46	F	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R1	NON		OUI	23,8	VIVANT	41,6
16	71	M	OUI	RECIDIVE	OUI	20,0	OUI	4,0	VIVANT	45,0
17	79	M	OUI	RECIDIVE	NON		NON		VIVANT	16,2
18	65	M	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R2	OUI	10,9	OUI	49,0	DECEDE	52,8
19	71	M	OUI	RECIDIVE	OUI	13,6	OUI	18,6	VIVANT	144,9
20	61	M	OUI	T.INITIALE OPEREE SANS RESIDU	NON		NON		VIVANT	22,7
21	76	M	NON	T.INITIALE NON OPEREE	NON		NON		VIVANT	20,8
22	53	F	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R2	NON		NON		VIVANT	39,8
23	65	M	NON	T.INITIALE NON OPEREE	OUI	28,1	NON		VIVANT	35,5
24	83	M	NON	T.INITIALE NON OPEREE	NON		NON		DECEDE	7,6
25	69	F	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R2	OUI	26,8	NON		DECEDE	45,5
26	62	M	NON	T.INITIALE NON OPEREE	NON		NON		VIVANT	22,2
27	59	F	OUI	T.INITIALE OPEREE SANS RESIDU	NON		NON		VIVANT	37,0
28	46	F	OUI	RECIDIVE	OUI	12,3	NON		VIVANT	33,0
29	52	F	OUI	T.INITIALE OPEREE AVEC RESIDU R1	NON		NON		VIVANT	20,6
30	66	M	OUI	T.INITIALE OPEREE SANS RESIDU	NON		NON		VIVANT	26,7

Figure 30 : caractéristiques des 30 patients de l'étude

Recueil dosimétrique des traitements de tomothérapie

- **Pour les PTV**

- PTV1 :

- La médiane des volumes était de 374 cc avec un volume moyen de 610 cc [7 - 2211]
 - La médiane des CI95% était de 1.25 [0,83 - 4,13]
 - La médiane des CI98% était de 1.05 [0,64 - 2,12]
 - La médiane des indices d'homogénéité était de 0,13 [0,03 ; 0,62]

- PTV2 :

- La médiane des volumes était de 497 cc avec un volume moyen de 659 cc [27 - 1894]
 - La médiane des CI95% était de 1.49 [0,89 – 4.12]
 - La médiane des CI98 % était de 1.23 [0,63 – 3.59]
 - La médiane de l'indice d'homogénéité était de 0,18 [0,06 - 0,49]

- **Pour les organes à risque**

- La médiane des doses maximales à la moelle épinière était de 30.6 Gy [1.8-51.9]
 - La médiane des doses maximales au canal médullaire était de 50.6 Gy [28.9 – 62.8]
 - La médiane de la dose maximale au canal lombosacré était de 49.4 Gy [4.0-73.4]
 - La médiane des doses maximales à la vessie était de 54.8 Gy [17.7-68.3]
 - La médiane des doses maximales au rectum était de 66.2 Gy [51.1-76.1]
 - La médiane des doses maximales à l'appareil digestif était de 63.4 Gy [12.8-72.6]
 - La médiane des doses maximales aux têtes fémorales était de 41.4 Gy [13.4- 61.9]
 - La médiane des doses maximales à la peau était de 66.4 Gray [57.5-73]

Comparaison avec la simulation en protonthérapie

- **Pour les PTV**

- Les indices de conformité CI95 % et CI98 % obtenus avec la protonthérapie étaient les suivants :
 - PTV1

- La médiane des CI95% était de 1.08 [0,88 - 5,97]
- La médiane des CI98 % était de 0.93 [0,71- 1,62]
- PTV2
 - La médiane des CI95% était de 1.17 [0,87 - 3,34]
 - La médiane des CI98 % était de 1.01 [0,42 - 3,15]

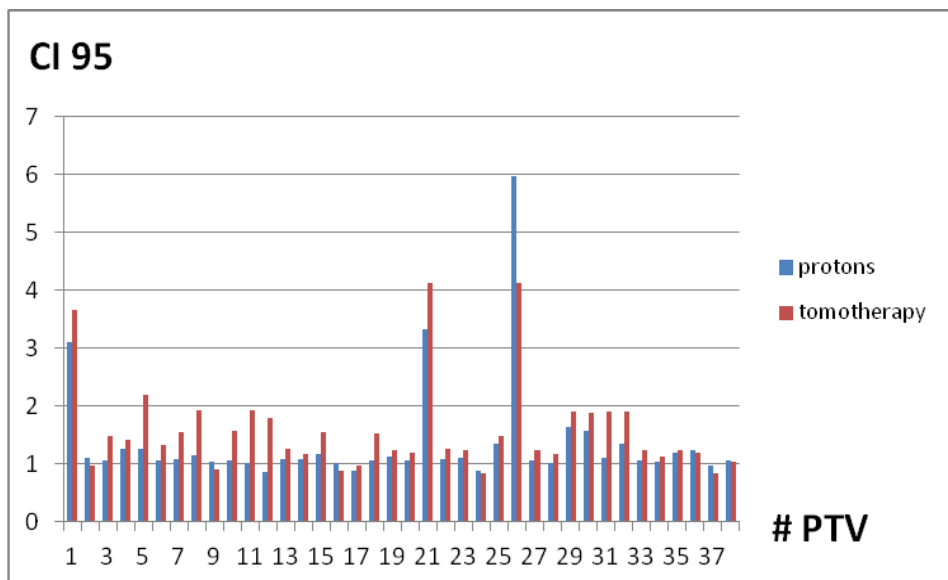


Figure 31 : comparaison des CI95% pour les 38 PTV entre la tomothérapie (Médiane = 1.30) et la protonthérapie (Médiane = 1.08)

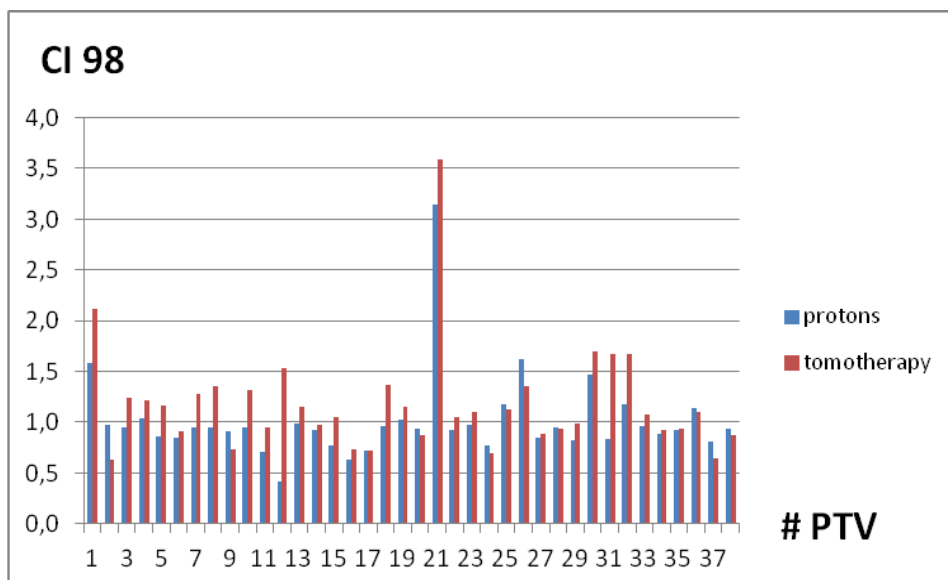


Figure 32 : comparaison des CI98% pour les 38 PTV entre la tomothérapie (Médiane = 1.09) et la protonthérapie (Médiane = 0.94)

L'optimum pour les CI étant 1, nous avons calculé la différence absolue entre le CI et 1.
 Puis nous avons fait la différence du chiffre obtenu entre les protons et la tomothérapie et
 avons obtenu les schémas ci-dessous :

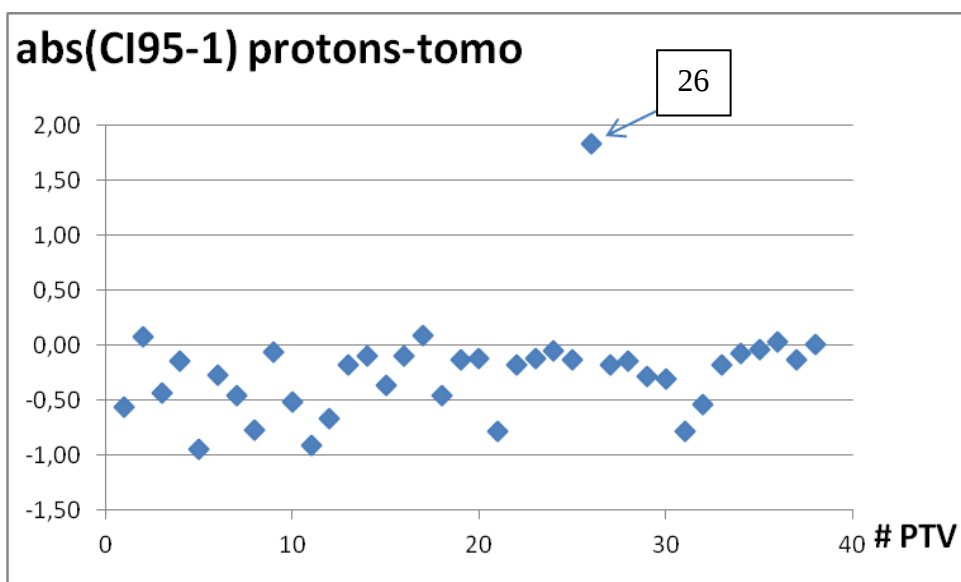


Figure 33 : différence entre la protonthérapie et la tomothérapie des écarts absolus entre les CI95% et 1.

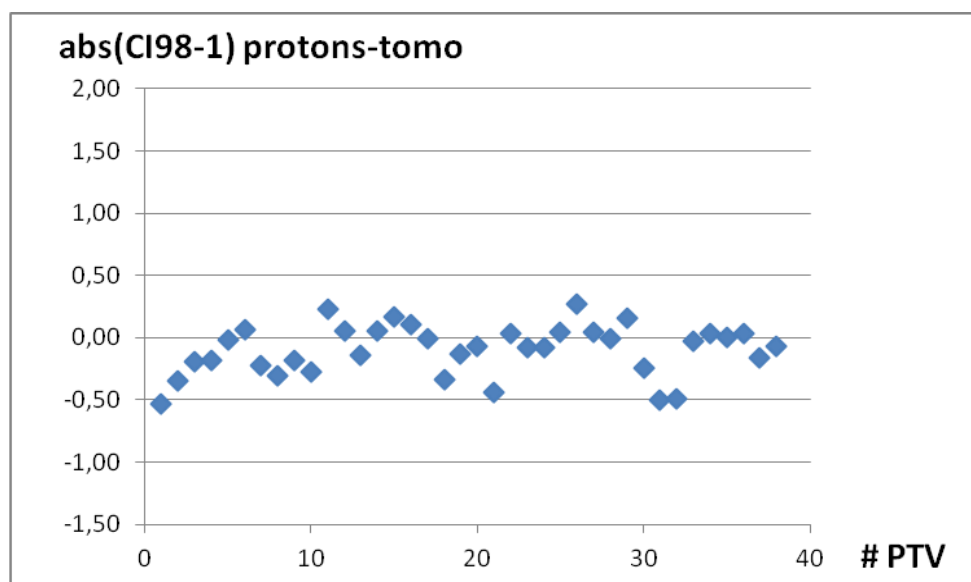


Figure 34 : différence entre la protonthérapie et la tomothérapie des écarts absolus entre les CI98% et 1.

Tous les chiffres négatifs témoignent de meilleurs CI pour les protons, les chiffres positifs au contraire témoignent de meilleurs CI pour la tomothérapie.

Un patient (PTV 26) avait un meilleur CI95% (mais pas CI98%) en tomothérapie, il s'agissait d'un Boost intégré de seulement 4.9 Gy. **(Figure 35)**

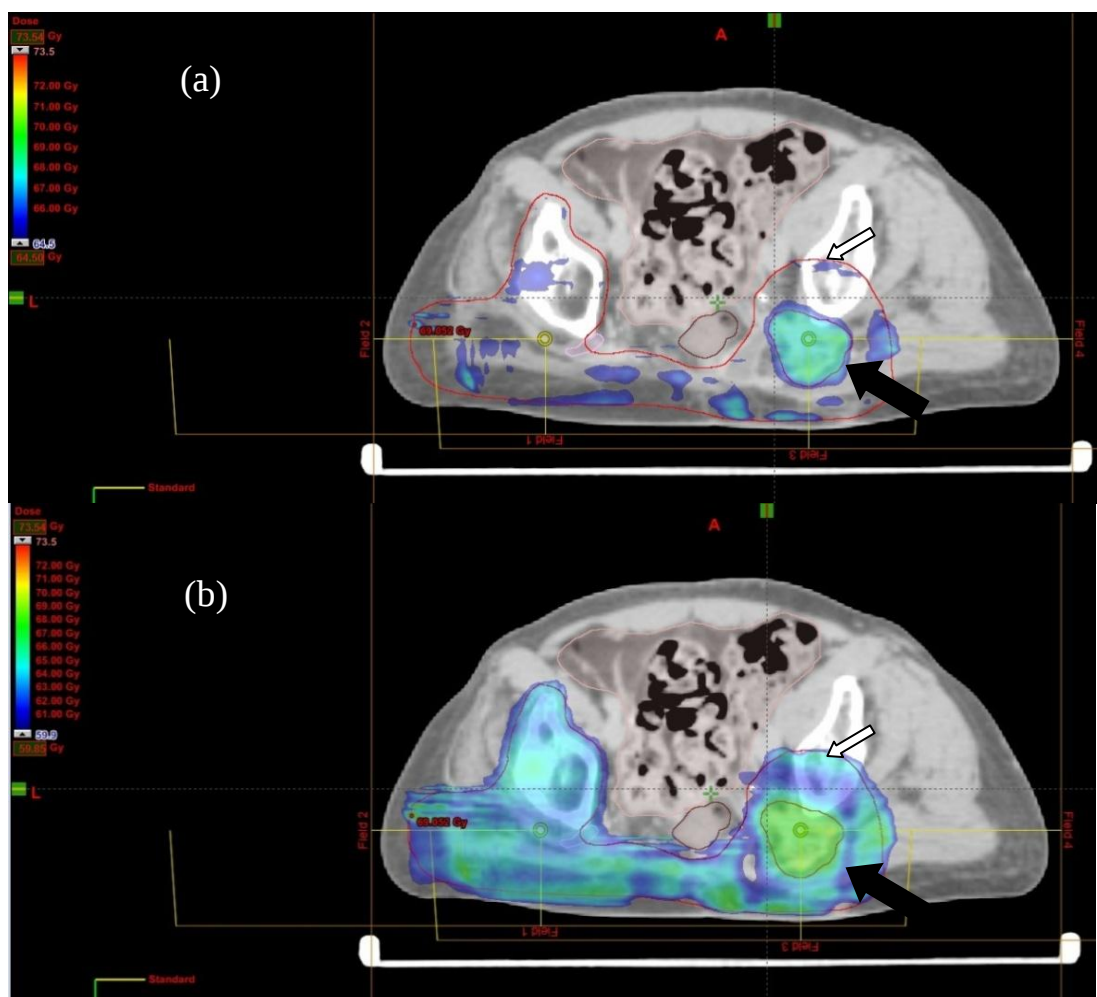


Figure 35 : (a) Isodose 95% du boost et (b) Isodose 95% du volume primaire pour une dosimétrie protons en boost intégré. Le PTV 1 est indiqué par la flèche noire, le PTV 2 par la flèche blanche. Les directions des 4 faisceaux de traitement sont également indiquées.

Cette optimisation a nécessité la définition de 2 isocentres pour les faisceaux de protons. Nous remarquons que l'isodose 95% du PTV1 couvrait une partie du PTV2.

- Les indices d'homogénéité obtenus avec la protonthérapie étaient les suivants :
 - La médiane des HI pour les PTV1 était de 0,07 [0,03 -0,91]
 - La médiane des HI pour les PTV2 était de 0,09 [0,03 - 0,27]

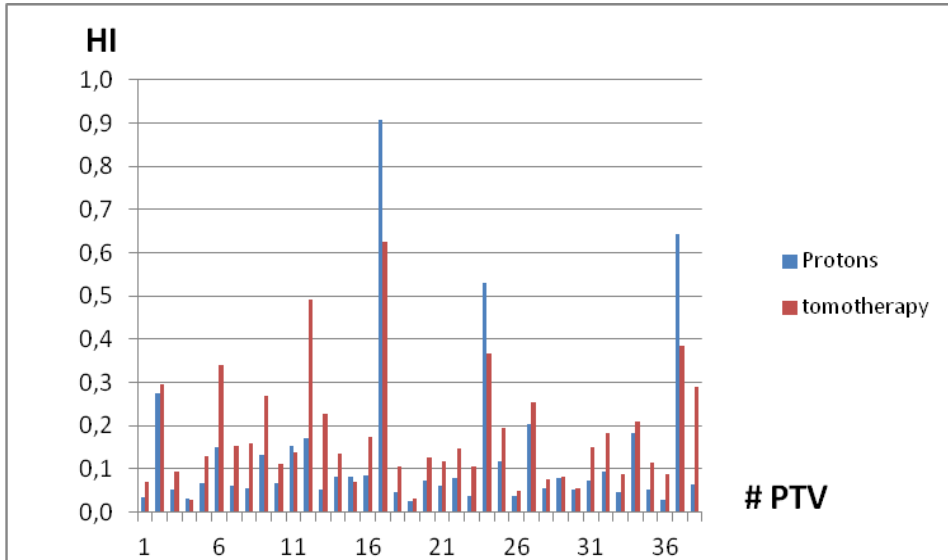


Figure 36 : comparaison des HI pour les 38 PTV entre la tomothérapie (Médiane = 0.136) et la protonthérapie (Médiane = 0,070)

La protonthérapie offrait de meilleurs HI sauf lorsque des structures critiques étaient au centre du PTV (moelle épinière ou queue de cheval).

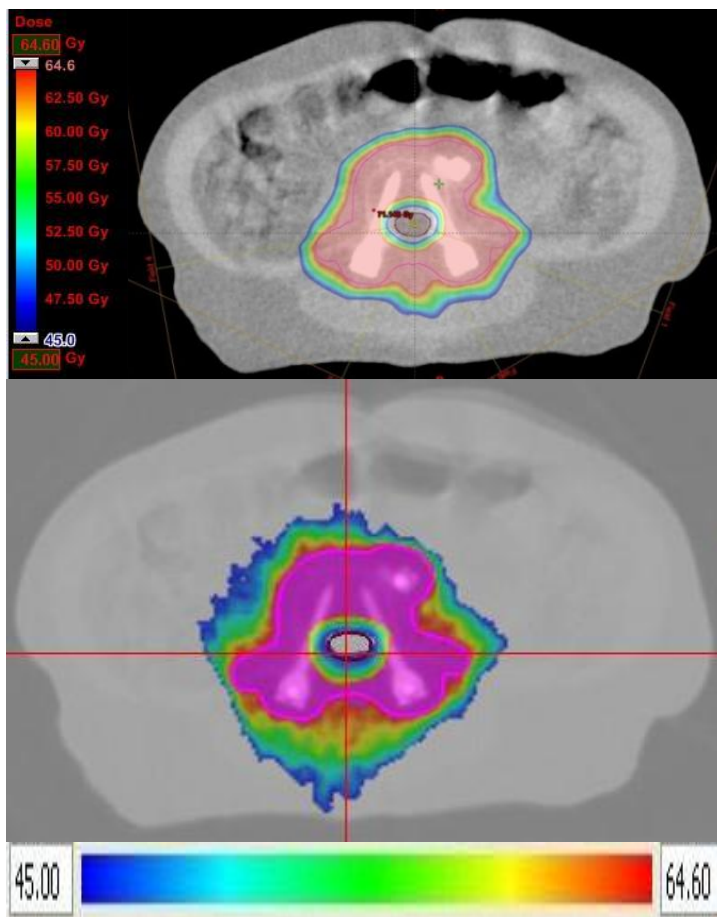


Figure 37 : Intervalle de doses entre la 45 Gy (bleu) et 95% de la dose de prescription (rouge) pour un volume qui inclut en son centre les racines de la queue de cheval (Dmax = 45 Gy), en haut en protonthérapie et en bas en tomothérapie. La tomothérapie permet un meilleur gradient de doses au centre.

Notons que lorsque les patients avaient du matériel d'ostéosynthèse, ce dernier créait des points chauds dans le PTV en protonthérapie. Néanmoins, en rajoutant des faisceaux, on arrivait à homogénéiser la dose et à obtenir des HI et CI comparables à ceux des patients qui n'avaient pas de matériel.

- Doses aux OAR

Les doses minimales, moyennes et maximales ont été comparées par patient et par technique dans les figures suivantes (p=protonthérapie ; tomo=tomothérapie) :

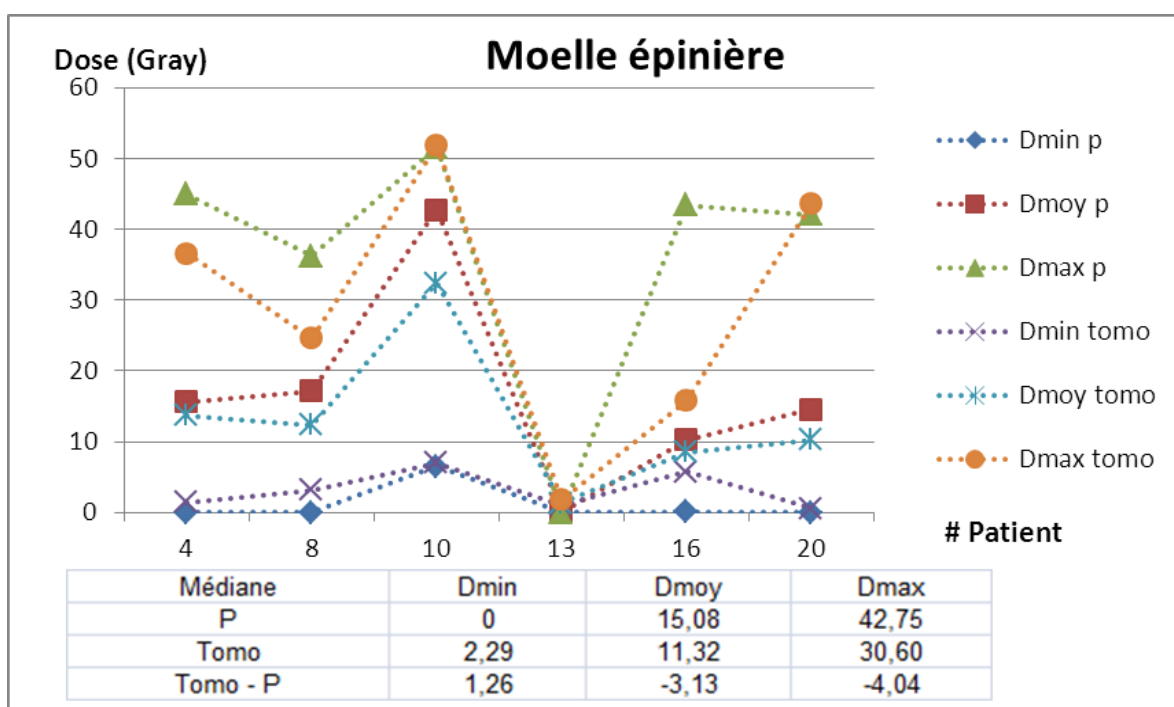


Figure 38 : comparaison des doses minimales, moyennes et maximales reçues par la moelle épinière entre la simulation par protonthérapie (p) et la tomothérapie (tomo).

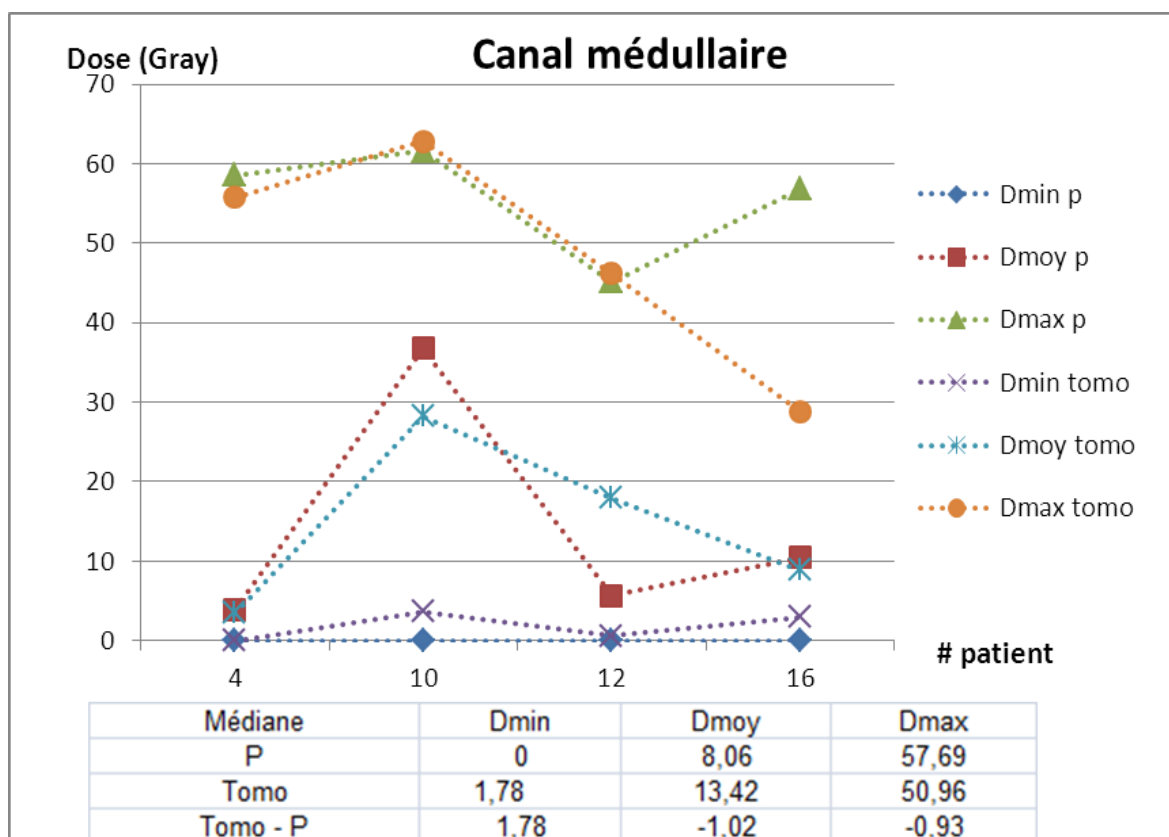


Figure 39 : comparaison des doses minimales, moyennes et maximales reçues par le canal médullaire entre la simulation par protonthérapie (p) et la tomothérapie (tomo).

Notons que les doses à la moelle épinière et au canal médullaire sont plus faibles en tomothérapie qu'en protonthérapie pour les Dmoy et Dmax mais pas pour les Dmin.

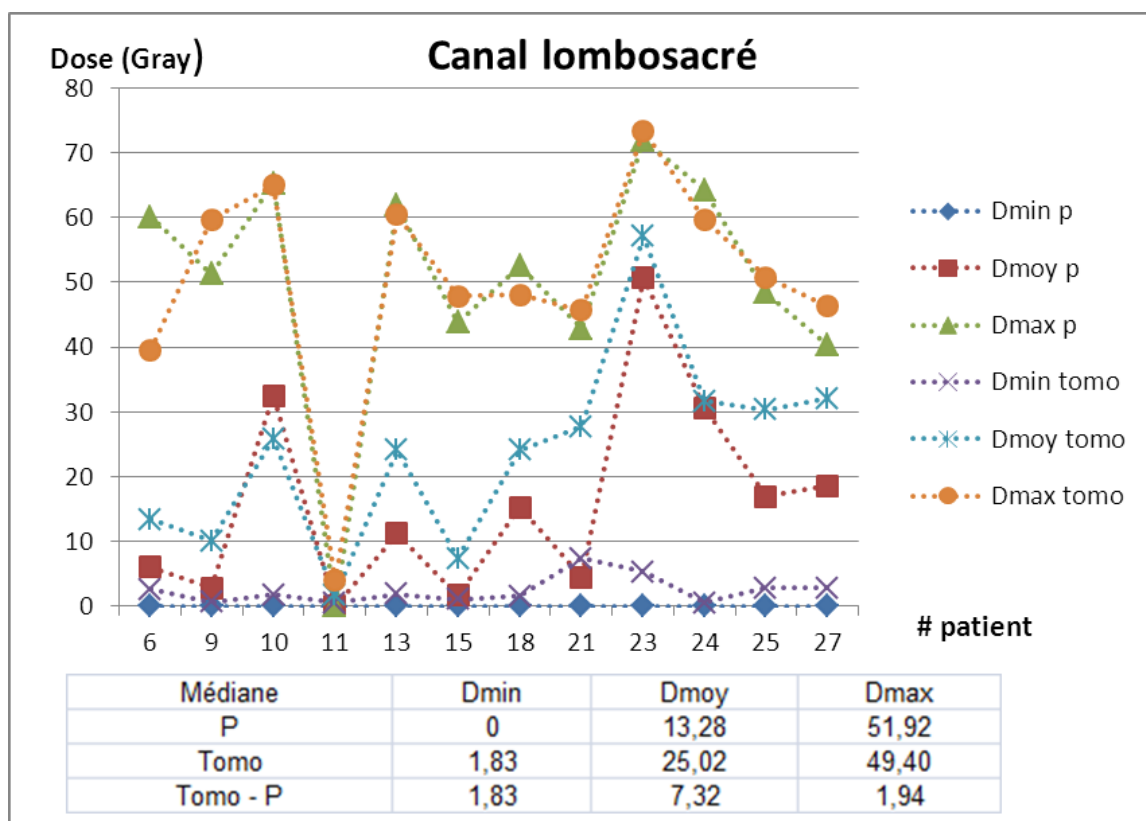


Figure 40 : comparaison des doses minimales, moyennes et maximales reçues par le canal lombo-sacré entre la simulation par protonthérapie (p) et la tomothérapie (tomo).

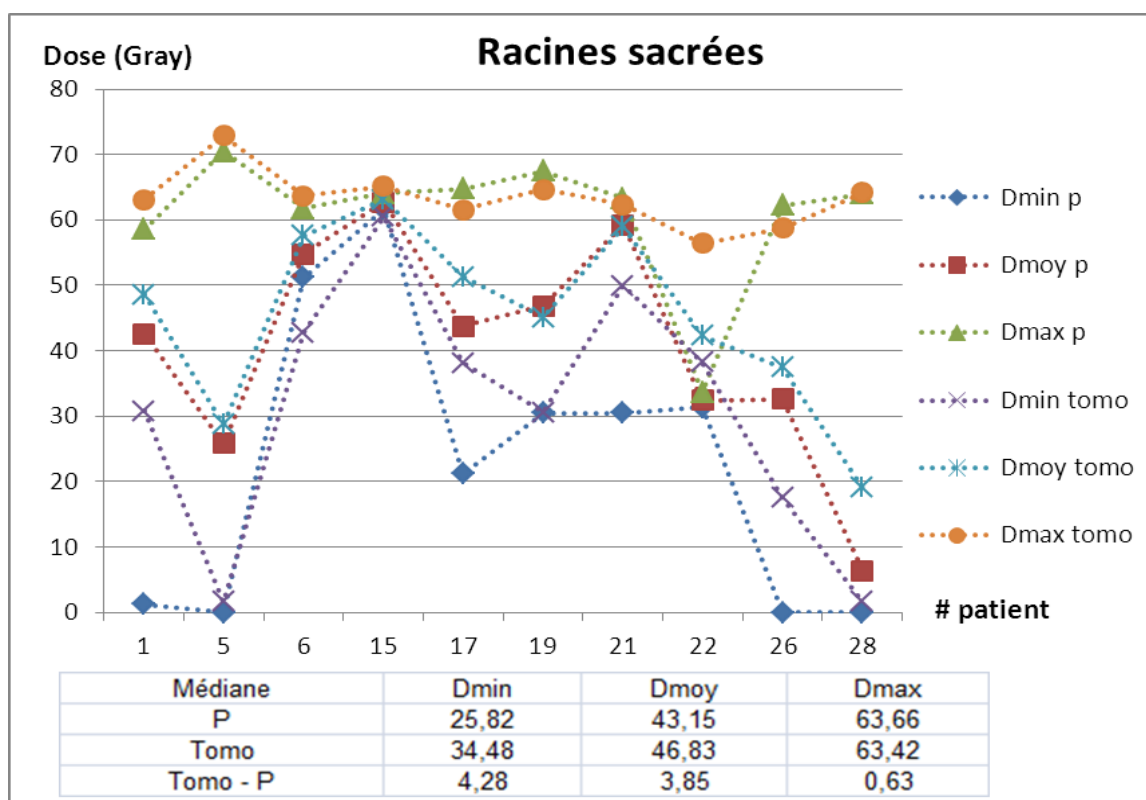


Figure 41 : comparaison des doses minimales, moyennes et maximales reçues par les racines sacrées entre la simulation par protonthérapie (p) et la tomothérapie (tomo).

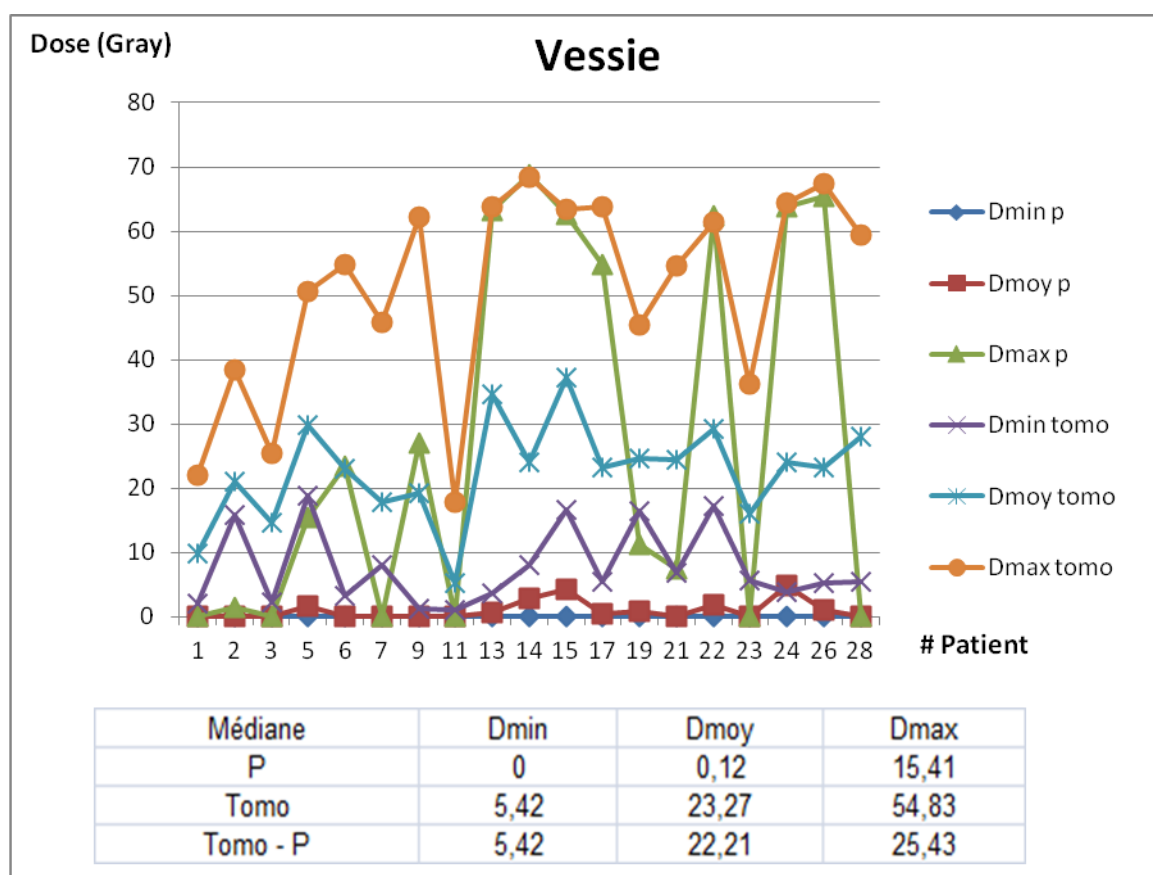


Figure 42 : comparaison des doses minimales, moyennes et maximales reçues par la vessie entre la simulation par protonthérapie (p) et la tomothérapie (tomo).

Notons que pour le canal lombosacré, les racines sacrées et la vessie, les doses étaient moins élevées en protonthérapie et ceci surtout pour les Dmin et les Dmoy.

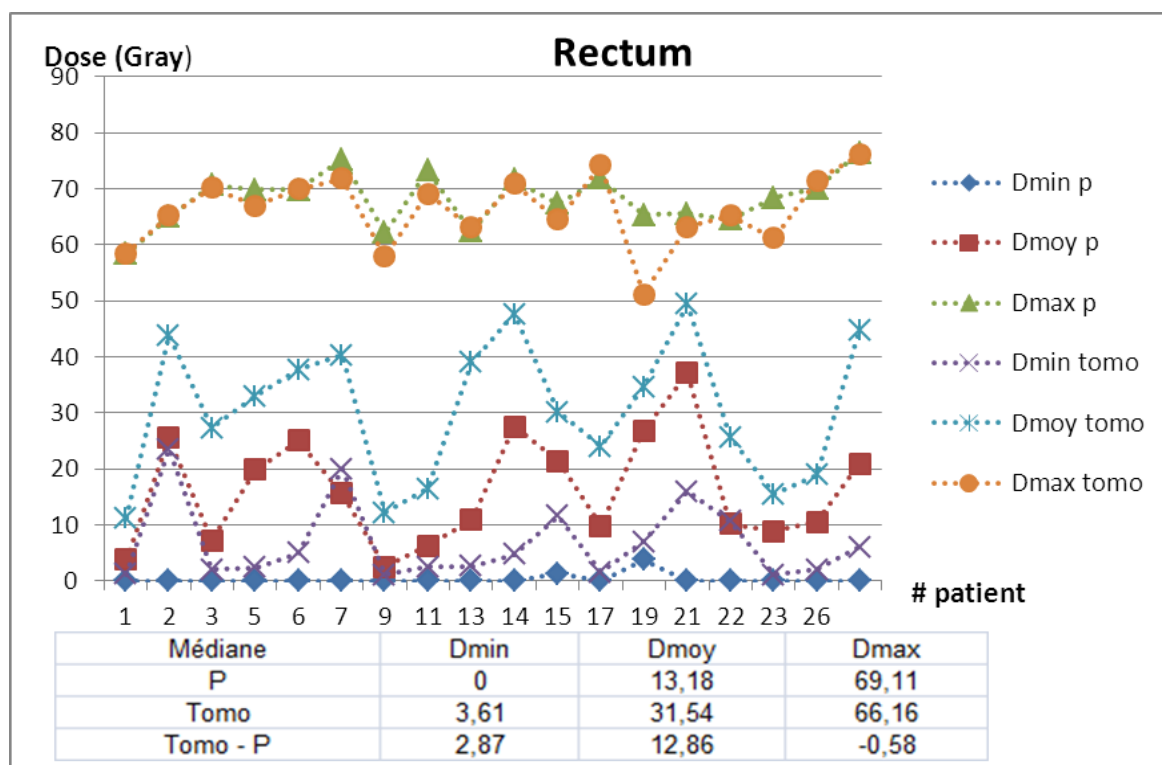


Figure 43 : comparaison des doses minimales, moyennes et maximales reçues par le rectum entre la simulation par protonthérapie (p) et la tomothérapie (tomo).

Pour le rectum, notons que les doses maximales étaient plus importantes en protonthérapie qu'en tomothérapie.

En revanche, encore une fois la protonthérapie permettait de délivrer des doses moindres concernant les faibles doses et les doses moyennes.

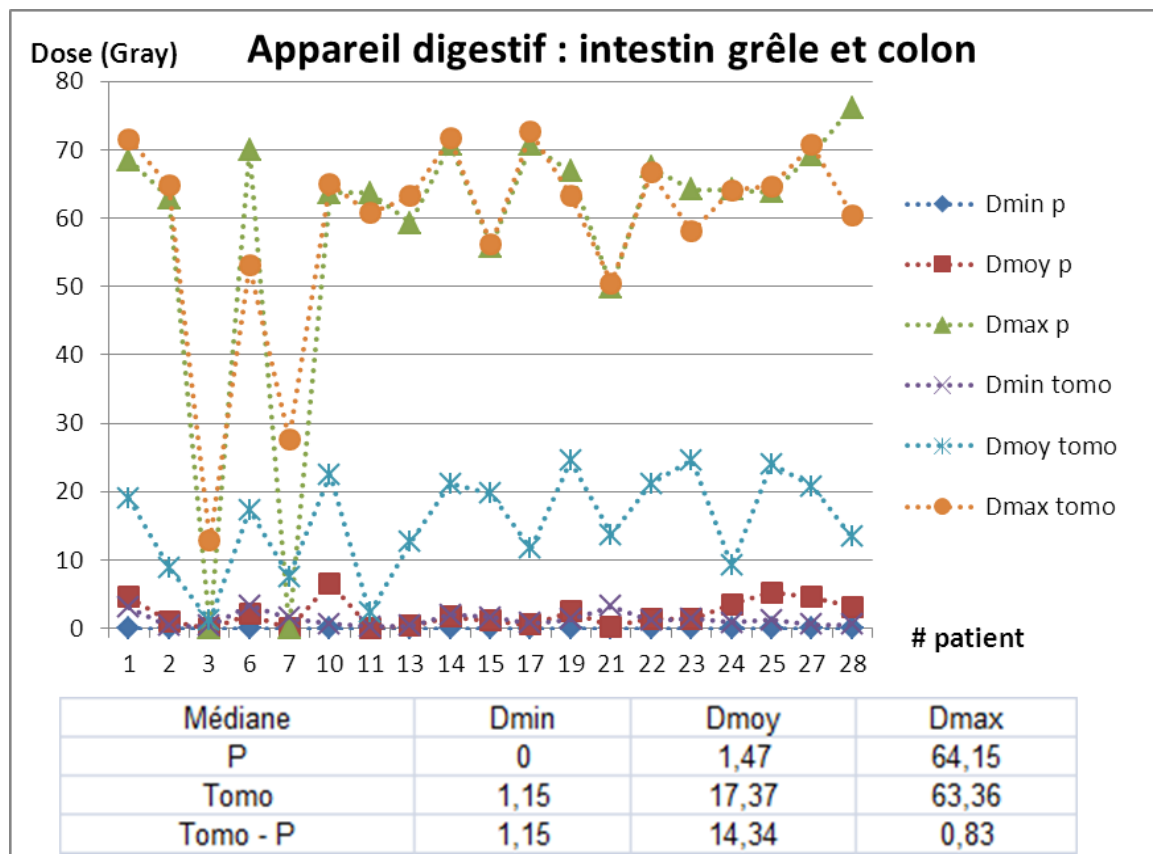


Figure 44 : comparaison des doses minimales, moyennes et maximales reçues par l'appareil digestif entre la simulation par protonthérapie (p) et la tomothérapie (tomo).

Pour l'intestin grêle et le colon, les doses minimales et maximales étaient comparables entre les 2 techniques. En revanche, les doses moyennes étaient très différentes en faveur de la protonthérapie (médiane des différences de 14.3 Gy).

- Doses aux tissus sains

Pour les tissus sains, les doses sont présentées en joules et en doses moyennes reçues par patient et par technique :

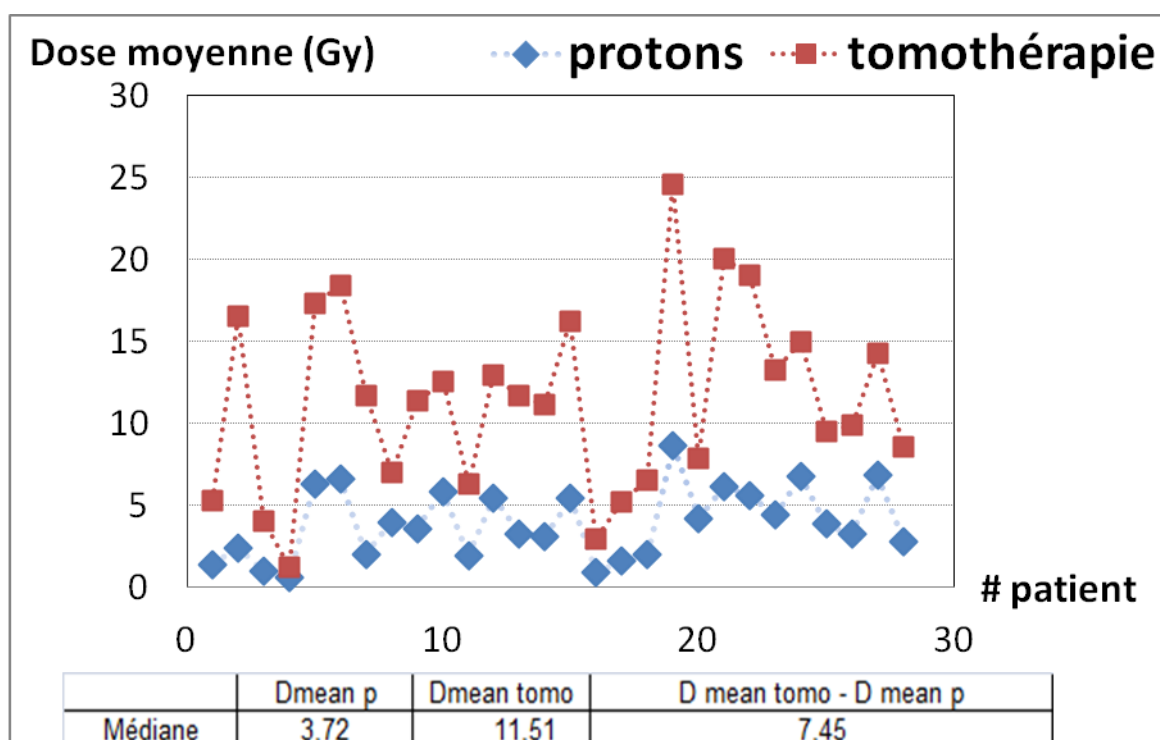


Figure 45 : comparaison des doses moyennes reçues par les tissus sains entre la simulation par protonthérapie et la tomothérapie.

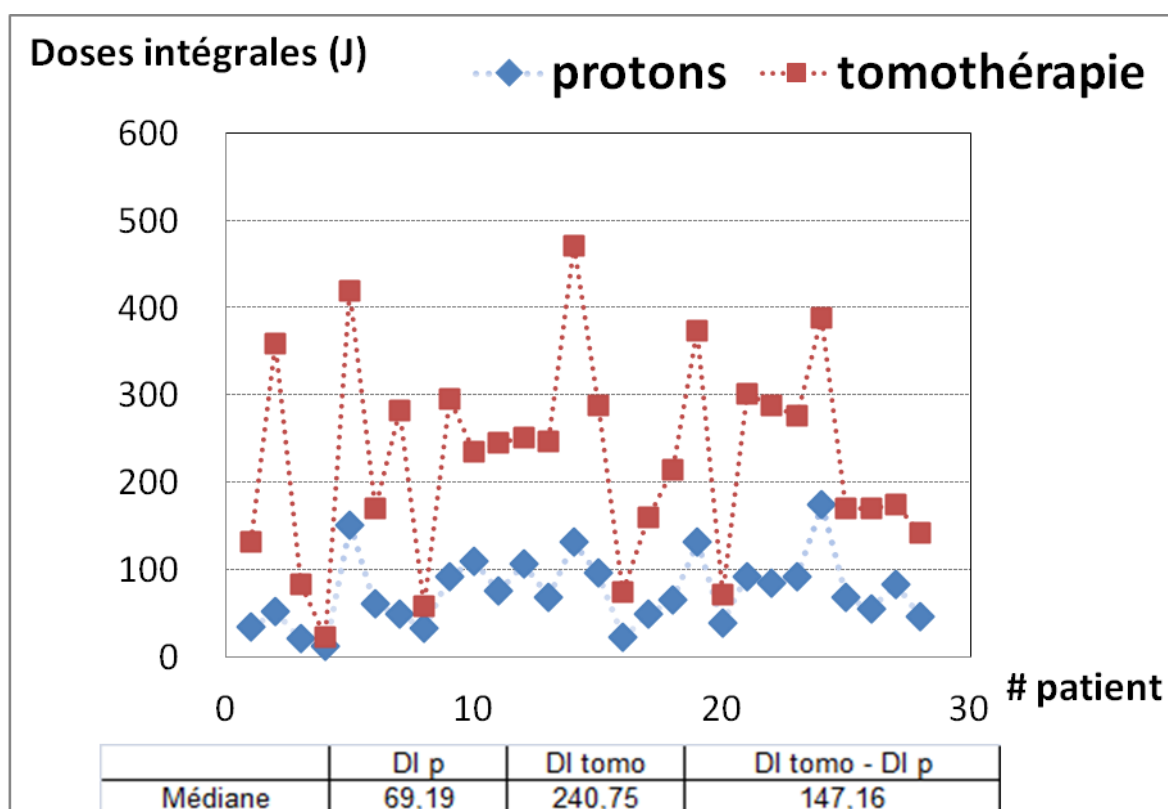


Figure 46 : comparaison des doses intégrales en joules reçues par les tissus sains entre la simulation par protonthérapie et la tomothérapie.

Pour les doses intégrales aux tissus sains, notons que la moitié des patients en tomothérapie recevaient 7.45 Gy soit 147.16 Joules de plus qu'en protonthérapie

Un cas de réduction tumorale après tomothérapie exclusive (patient 28)

Nous présentons le cas d'un homme âgé de 61 ans qui présentait depuis 6 mois des douleurs sacrées, insomniantes, avec fessalgie droite nécessitant un traitement par morphiniques et Prégabaline. Le patient était OMS 1 et présentait une difficulté à l'exonération des selles et une constipation secondaire.

Une IRM révélait la présence d'une masse pelvienne latéralisée à droite, intéressant les vertèbres sacrées S3, S4, S5 et le coccyx, mesurant plus de 8 cm dans les 3 plans, hétérogène, avec infiltration des parties molles antérieures, refoulant le rectum sans l'envahir, en hyposignal T1, hypersignal T2 et se rehaussant après injection de Gadolinium.

Une biopsie confirmait la présence d'un chordome sacré.

La tumeur étant jugé inopérable fut décidé en RCP d'un traitement par tomothérapie exclusive.

Une dose de 66.5 Gy en 35 fractions de 1.9 Gray chacune a été délivré sur un premier volume comprenant la tumeur macroscopique et ses éventuelles extensions microscopiques et une surimpression a été réalisée sur la tumeur macroscopique jusqu'à la dose de 70 Gray en 35 fraction de 2 Gray en Boost intégré. **(Figure 47)**

La tolérance du traitement a été excellente sans toxicité aigue ni tardive.

La symptomatologie rectale s'est vite améliorée et une disparition quasi complète des douleurs a permis l'arrêt des antalgiques dès le 2ème mois après la tomothérapie.

Les IRM de contrôle réalisées ont retrouvé une réduction tumorale à 12 mois et 18 mois, dans tous les axes mais principalement dans le plan antéro-postérieur passant de 83 mm à 38 mm.

(Figure 48)

Ce cas traduit une efficacité à la fois clinique et radiologique de la tomothérapie d'un volumineux chordome sacré jugé inopérable.

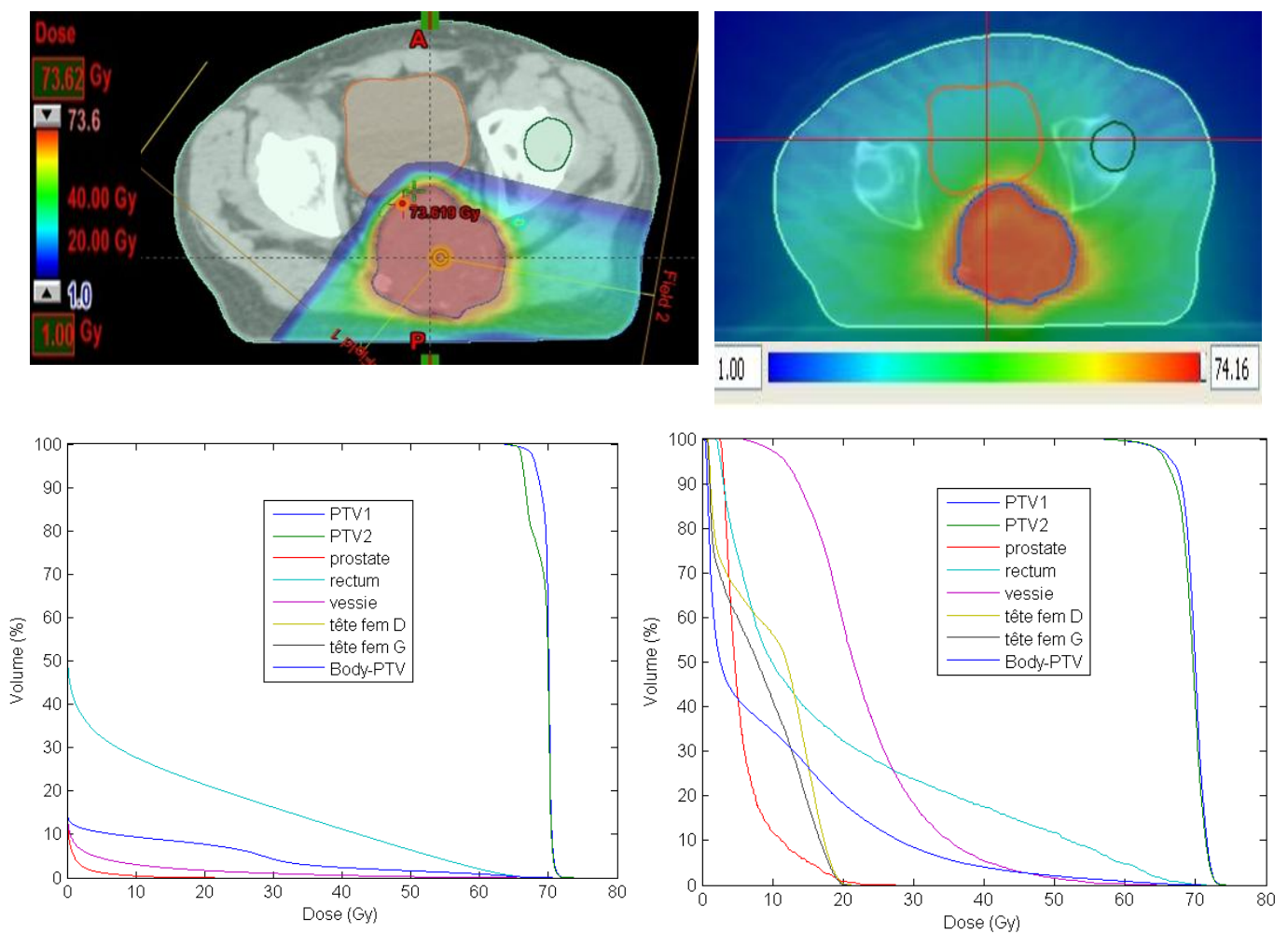


Figure 47 : comparaison des 2 plans de traitement (à gauche en protonthérapie, à droite en tomothérapie). En haut comparaison des doses basses reçues (1 Gray) et en bas HDV (Histogramme Dose-Volume) des 2 traitements.

Notons que 2 faisceaux obliques postérieurs ont été utilisés pour la protonthérapie.
Nous voyons sur cette figure la différence des propriétés physiques des faisceaux.

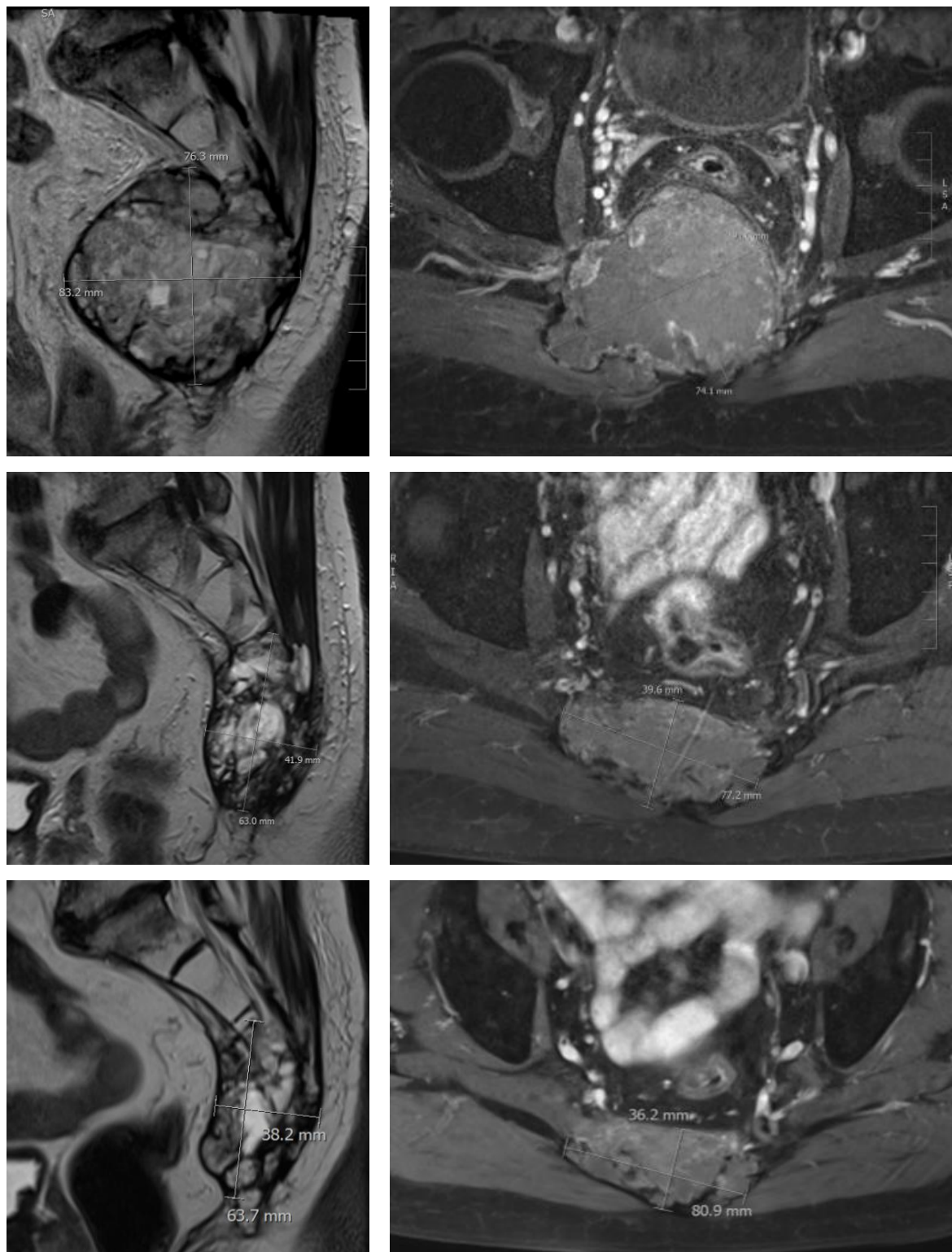


Figure 48 : IRM sagittales séquence T2 à gauche, axiales T1 avec injection de Gadolinium à droite
On note une régression de la tumeur entre l'évaluation avant tomothérapie (en haut), à 1.5 an au milieu et à 3 ans en bas.

DISCUSSION

Analyses de survie (Cf. figure 21)

Différentes techniques de radiothérapie ont été évaluées dans le traitement de chordomes rachidiens parmi lesquelles en photons la radiothérapie conformationnelle, les techniques de type IMRT/IMPT et la stéréotaxie.

Les techniques d'hadronthérapie (protonthérapie et ions carbone) sont celles donnant les meilleurs chiffres de contrôle local et de survie.

Notre recul médian de 30 mois est encore insuffisant pour une tumeur d'évolution lente comme le chordome pour laquelle les plus grandes séries de radiothérapie ont un suivi plutôt de l'ordre de 5 ans.

Le taux de contrôle local à 2 ans de 70 % est légèrement en deca des meilleures séries de protonthérapie ou d'ions carbone qui présentent des taux à 3 ans et 5 ans respectivement de l'ordre de 90% et 85%.

La survie globale à 3 ans de 90.6% est comparable aux séries de protonthérapie et d'ions carbone.

27 % des patients de notre étude présentaient une évolution métastatique de leur maladie, ces données sont comparables avec les résultats des autres séries bien que leur suivi médian soit plus long.

La radiothérapie conventionnelle à des doses de 40 à 60 Gy permet un contrôle local à 5 ans de seulement 10 à 40%. (59)

Terezakis et al. en radiothérapie par photons en IMRT et IGRT à la dose de 66 Gy obtenaient un contrôle local à 2 ans de 65 % et une survie globale à 2 ans de 79 % comparables à nos résultats. (61)

Yamada et al. en radiothérapie stéréotaxique avec une seule fraction de 24 Gy obtenaient une stabilité ou une régression de la tumeur à 2 ans chez 95 % des patients traités. (63)

Delaney et al. en protonthérapie retrouvaient des taux de contrôle local à 5 et 8 ans de 81% et 74% pour l'ensemble du groupe. (67) (68)

Imai et al. en traitement par ions carbone obtenaient un contrôle local à 5 ans de 89% chez 38 chordomes sacrés non opérables. (47)

Il est à signaler que dans cette série, le volume tumoral était de 88 ml (26-859 ml).

Notre moins bon contrôle local que dans certaines séries peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- Une majorité de localisations sacrées volumineuses (73 %) dont on sait qu'elles sont associées à un pronostic plus péjoratif.
- Une radiothérapie en situation non optimale : 87 % des patients avaient de la maladie résiduelle lors de la tomothérapie (traitement en post-opératoire avec résidu, tomothérapie exclusive ou en situation de rechute).

Dans la série de **Staab et al.** le taux de contrôle local à 5 ans chutait de 66 % à 47 % lors de résidu macroscopique. (69)

De la même manière dans la série de **Rutz et al.**, un résidu tumoral de plus de 30 ml était associé avec de moins bonnes survie globale ($p = 0,013$) et sans progression ($p = 0,025$). (70)

- Des tumeurs volumineuses avec des volumes cibles importants (PTV en moyenne de 640 cc avec une médiane de 421 cc).
- La présence de matériel d'ostéosynthèse chez un tiers des patients.
- Patients récusés pour la protonthérapie pour 2/3 d'entre eux.

Dans notre série, l'effectif, le peu d'évènements et le recul insuffisant n'ont pas permis de mettre en évidence des différences significatives en terme de survie sans récurrence locale et globale entre les différentes indications de la tomothérapie et entre les patients qui avaient du matériel d'ostéosynthèse et ceux qui n'en avaient pas.

La présence de matériel d'ostéosynthèse est une des limites de la protonthérapie par rapport à la photonthérapie.

En effet, dans la série de **Staab et al.** en protonthérapie, les taux de contrôle local à 5 ans chutaient de 100 % à 30 % lorsqu'il y avait du matériel.

Dans la série de **Rutz et al.** les implants étaient associés à un moins bon contrôle local ($p = 0,034$). (70)

Les auteurs citent plusieurs facteurs pouvant expliquer le moins bon contrôle local obtenu chez les patients porteurs d'implants dont les principaux, dus aux protons mêmes, sont les inhomogénéités de doses causées par ces implants avec la présence de points chauds et froids et la nécessité de réduction de doses totales et par fraction. (70)

En outre, en présence de matériel d'ostéosynthèse, **Verburg et al.** ont démontré une incertitude d'environ 1cm dans le parcours des protons après la traversée du matériel. (71)

Suivi clinique des patients

Les caractéristiques cliniques des patients de notre étude étaient comparables aux données de la littérature. (1) (2) (4)

La symptomatologie était dominée par des douleurs comme décrit dans les autres séries. (9)
Une diminution voire une disparition des douleurs était observée pour les données accessibles, malheureusement, des données étaient manquantes et les douleurs pas toujours cotées.
Les troubles vésico-sphinctériens, lorsqu'ils étaient présents avant la tomothérapie n'étaient pas majorés par le traitement.

Toxicité de la tomothérapie

Seulement 6 cas de toxicités de grade 3 sont survenus et le traitement a été réalisé sans interruption dans la majorité des cas.

Aucun cas de myélite radique ou de neuropathie radique, y compris sur les racines de la queue de cheval n'a été décrit de même qu'aucune toxicité de grade 4 ou 5 n'a été décrite.

Les toxicités dans les séries de protons et d'ions carbone sont plus sévères.

En effet, **Delaney et al.** observaient 3 neuropathies sacrées après des doses de 76,6 à 77,4 Gy EBR et retrouvaient un risque de survenue de complications de grade 3-4 à 8 ans de 13%. (67) (68)

Chen et al. retrouvaient 8 fractures du sacrum, 1 cancer secondaire, 1 déficit du pied, 1 dysfonction érectile et 1 perte de la sensibilité périnéale. (46)

Rutz et al. rapportent eux 4 complications sévères : 1 neuropathie sensorielle de grade 2, 1 nécrose sous-cutanée de grade 3, 1 ostéonécrose de grade 3 et 1 cancer secondaire (grade 5). (70)

Imai et al. décrivent chez deux de leurs patients des réactions cutanées tardives de grade 4 ayant nécessité des greffes de peau et 6 complications neurologiques dont une aggravation transitoire incomplète de la paralysie des nerfs sciatiques. (47)

Recueil dosimétrique des traitements de tomothérapie et comparaison avec la simulation en protonthérapie

La tomothérapie est une technique de radiothérapie permettant de délivrer des faisceaux de photons de manière circulaire en même temps que la table du patient se déplace en longitudinal pour créer un faisceau hélicoïdal autour du patient.

La tomothérapie, comparée autres accélérateurs linéaires de même énergie, permet une meilleure conformité des doses délivrées aux PTV et c'est pour cette raison qu'elle a été choisie pour traiter ces tumeurs complexes par leur taille, leur forme, leur proximité aux organes critiques et leur radiorésistance.

De plus, la réalisation en systématique de coupes scanographiques avant chaque séance permet une grande précision du repositionnement du patient.

La protonthérapie est la technique de radiothérapie donnant les meilleurs résultats de contrôle local et de survie pour le traitement des chordomes rachidiens.

Les propriétés physiques des protons permettent de déposer une forte dose (jusqu'à 77.4 Gy EBR) dans le volume cible avec des doses acceptables aux organes à risque à proximité, principalement la moelle épinière, les racines nerveuses et la queue de cheval.

Nous avons donc comparé la qualité de nos traitements en tomothérapie avec la meilleure technique référencée dans cette indication.

- **Comparaison dosimétrique pour les PTV**

Globalement les CI95% et CI98% étaient comparables entre les 2 techniques avec un léger avantage en faveur des protons.

Nous avons constaté que l'optimisateur des protons n'était pas aussi performant dans le cas de Boost intégré que pour la tomothérapie mais rappelons que dans la pratique clinique les Boost intégrés en protons ne sont pas habituels.

Un seul patient (PTV 26) avait un meilleur CI en tomothérapie, il s'agissait d'un Boost intégré de seulement 4.9 Gy dans un volume important traité en protonthérapie uniquement avec des faisceaux latéraux et postérieurs pour éviter la région abdominale.

Le résultat était que l'optimisateur des protons ne séparait pas convenablement les HDV des deux volumes et l'isodose 95% du boost couvrait une partie du volume primaire.

De plus, le volume tumoral primaire était très large et ce genre de tumeur est contre-indiqué pour les traitements en protons.

De la même manière, les HI étaient comparables entre les 2 techniques avec un avantage pour la protonthérapie.

De part son irradiation hélicoïdale, la tomothérapie permettait une meilleure homogénéité de dose lorsque les organes à risque (moelle ou queue de cheval) était au centre du PTV.

Notons que la principale contrainte de dose utilisée dans notre étude pour la moelle ($D_{max} = 45$ Gray) est plus stricte que celles utilisées dans les études de protonthérapie (63 Gy EBR à la surface de la moelle et 54 Gy EBR au centre de la moelle.) (67) (77)

- **Comparaison dosimétrique pour les organes à risque et les tissus sains**

Weber et al. dans leur étude comparative entre un traitement par photons en IMRT et un traitement par protons en IMPT retrouvaient une couverture du GTV optimale et une homogénéité de dose similaire entre les 2 techniques. En revanche, par rapport à l'IMRT, l'IMPT permettait une considérable réduction des doses aux OAR dans les faibles doses et les doses intermédiaires d'un facteur de 1,3 à 25. (77)

De la même manière, dans notre étude la protonthérapie permettait de délivrer moins de doses faibles et intermédiaires aux OAR et aux tissus sains.

En revanche, pour certains patients, la tomothérapie permettait de délivrer des doses maximales aux organes à risque plus faibles lorsqu'ils étaient situés au contact des volumes cibles. C'est le cas du rectum et cela s'explique notamment par l'utilisation de faisceaux postérieurs et latéraux en protonthérapie afin d'éviter le passage des protons par l'abdomen.

CONCLUSION

Cette étude multicentrique inclue un nombre important de patients eu égard à la rareté de la pathologie et par rapport aux autres séries. Il s'agit de la plus grande étude publiée sur la tomothérapie de chordomes.

La comparaison dosimétrique avec le traitement de référence qu'est la protonthérapie souligne bien la qualité de notre traitement.

Un suivi plus long est nécessaire à la fois pour les analyses de survie à long terme mais également pour les éventuelles toxicités tardives.

La tomothérapie a permis de délivrer des doses élevées à la tumeur avec une toxicité tout à fait acceptable. Par rapport à la protonthérapie, elle présente moins de difficultés techniques chez les patients porteurs de matériel d'ostéosynthèse.

Son coût moins élevé et sa plus grande disponibilité, notamment en France en font une alternative à la protonthérapie dans le traitement des chordomes rachidiens.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans J-V, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol.* févr 2012;13(2):e69-76.
2. Smoll NR, Gautschi OP, Radovanovic I, Schaller K, Weber DC. Incidence and relative survival of chordomas. *Cancer.* 1 juin 2013;119(11):2029-37.
3. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, Ishibe N, Parry DM. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973–1995. *Cancer Causes Control.* 1 janv 2001;12(1):1-11.
4. George B, Bresson D, Bouazza S, Froelich S, Mandonnet E, Hamdi S, et al. Les chordomes. *Neurochirurgie.* juin 2014;60(3):63-140.
5. Salisbury JR. Embryologie et pathologie de la notochorde humaine. *Annales de pathologie.*Décembre 2001.Vol 21, N° 6 pp. 479-488
6. Yamaguchi T, Suzuki S, Ishiwa H, Ueda Y. Intraosseous benign notochordal cell tumours: overlooked precursors of classic chordomas? *Histopathology.* 1 juin 2004;44(6):597-602.
7. Yamaguchi T, Suzuki SM, Ishiwa HM, Shimizu K, Ueda Y. Benign Notochordal Cell Tumors: A Comparative Histological Study of Benign Notochordal Cell Tumors, Classic Chordomas, and Notochordal Vestiges of Fetal Intervertebral Discs. *J Surg Pathol* June 2004. 2004;28(6):756-61.
8. Vujovic S, Henderson S, Presneau N, Odell E, Jacques T, Tirabosco R, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol.* 1 juin 2006;209(2):157-65.
9. Bergh P, Kindblom L-G, Gunterberg B, Remotti F, Ryd W, Meis-Kindblom JM. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine. *Cancer.* 1 mai 2000;88(9):2122-34.
10. Wippold FJ, Koeller KK, Smirniotopoulos JG. Clinical and imaging features of cervical chordoma. *Am J Roentgenol.* 1 mai 1999;172(5):1423-6.
11. Saqi A, LiVolsi V, Mandel SJ, Baloch Z. Cervical chordoma masquerading as a thyroid neoplasm: A case report. *Diagn Cytopathol.* 1 mai 2005;32(5):296-8.
12. Ni M, Paul S, Lee PC. An Unusual Case of Pleural Chordoma. *Ann Thorac Surg.* avr 2014;97(4):1421-3.

13. Tharmabala M, LaBrash D, Kanthan R. Acute cauda equina syndrome secondary to lumbar chordoma: case report and literature review. *Spine J.* nov 2013;13(11):e35-43.
14. Kayani B, Hanna SA, Sewell MD, Saifuddin A, Molloy S, Briggs TWR. A review of the surgical management of sacral chordoma. *Eur J Surg Oncol EJSO.*
15. Fuchs B, Dickey ID, Yaszemski MJ, Inwards CY, Sim FH. Operative Management of Sacral Chordoma. *J Bone Jt Surg.* 1 oct 2005;87(10):2211-6.
16. O'Donnell P, Tirabosco R, Vujovic S, Bartlett W, Briggs TWR, Henderson S, et al. Diagnosing an extra-axial chordoma of the proximal tibia with the help of brachyury, a molecule required for notochordal differentiation. *Skeletal Radiol.* 1 janv 2007;36(1):59-65.
17. Bumber Z, Krizanac S, Janjanin S, Bilic M, Bumber B. Extranotochordal extralaryngeal chordoma: A case report. *Auris Nasus Larynx.* févr 2009;36(1):116-9.
18. Lynn-Macrae A, Haines GK 3rd, Altman KW. Primary chordoma of the lateral nasal wall: case report and review. *Ear Nose Throat J.* sept 2005;84(9):593-5.
19. Loughran S, Badia L, Lund V. Primary chordoma of the ethmoid sinus. *J Laryngol Otol.* août 2000;114(8):627-9.
20. Salazar Guilarte JX, Sancho Mestre M, Gras Albert JR. Extraosseous chordoma of nasopharynx in paediatric age. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* août 2012;63(4):321-3.
21. Köybaşıoğlu F, Simşek GG, Onal BU, Han U, Adabağ A. Oropharyngeal chordoma diagnosed by fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol.* avr 2005;49(2):173-6.
22. Bjornsson J, Wold LE, Ebersold MJ, Laws ER. Chordoma of the mobile spine. A clinicopathologic analysis of 40 patients. *Cancer.* 1 févr 1993;71(3):735-40.
23. Stacchiotti S, Casali PG, Vullo SL, Mariani L, Palassini E, Mercuri M, et al. Chordoma of the Mobile Spine and Sacrum: A Retrospective Analysis of a Series of Patients Surgically Treated at Two Referral Centers. *Ann Surg Oncol.* 1 janv 2010;17(1):211-9.
24. Zukerberg LR, Young RH. Chordoma metastatic to the ovary. *Arch Pathol Lab Med.* févr 1990;114(2):208-10.
25. Malone TJ, Folberg R, Nerad JA. Lumbosacral chordoma metastatic to the eyelid. *Ophthalmology.* août 1987;94(8):966-70.
26. Oda Y, Takada R, Koitabashi K, Kurasawa T, Inoue T, Suzuki H, et al. Isolated Cardiac Metastasis From Sacral Chordoma. *Jpn Circ J.* 2000;64(8):627-30.
27. Maclean F, Soo M, Ng T. Chordoma: Radiological-pathological correlation. *Australas Radiol.* 1 août 2005;49(4):261-8.
28. Farsad K, Kattapuram SV, Sacknoff R, Ono J, Nielsen GP. Sacral Chordoma. *RadioGraphics.* 1 sept 2009;29(5):1525-30.

29. Hanna SA, Aston WJS, Briggs TWR, Cannon SR, Saifuddin A. Sacral Chordoma: Can Local Recurrence After Sacrectomy Be Predicted? Clin Orthop. sept 2008;466(9):2217-23.
30. C. Hannedouche, X. Leroy, C. Dabbèche, C. Canella, F. Durand, A. Cotten. Chordome. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale - Musculosquelettique-Neurologique-Maxillofaciale. 2009;4(3)1
31. Kumar S, Hasan R. Chordoma: A rare presentation as solitary ivory vertebra. J Postgrad Med. 2008;54(1):37.
32. Mammar H, Kerrou K, Nataf V, Pontvert D, Clemenceau S, Lot G, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging of Residual Skull Base Chordoma Before Radiotherapy Using Fluoromisonidazole and Fluorodeoxyglucose: Potential Consequences for Dose Painting. Int J Radiat Oncol. 1 nov 2012;84(3):681-7.
33. Riopel C, Michot C. Les chordomes. Annales de Pathologie. Février 2007. Vol 27, N° 1- pp. 6-15
34. Chugh R, Tawbi H, Lucas DR, Biermann JS, Schuetze SM, Baker LH. Chordoma: The Nonsarcoma Primary Bone Tumor. The Oncologist. 11 janv 2007;12(11):1344-50.
35. Shen J, Shi Q, Lu J, Wang D-L, Zou T-M, Yang H-L, et al. Histological Study of Chordoma Origin From Fetal Notochordal Cell Rests: Spine. déc 2013;38(25):2165-70.
36. Oakley GJ, Fuhrer K, Seethala RR. Brachyury, SOX-9, and podoplanin, new markers in the skull base chordoma vs chondrosarcoma differential: a tissue microarray-based comparative analysis. Mod Pathol. 26 sept 2008;21(12):1461-9.
37. Sangoi AR, Karamchandani J, Lane B, Higgins JP, Rouse RV, Brooks JD, et al. Specificity of brachyury in the distinction of chordoma from clear cell renal cell carcinoma and germ cell tumors: a study of 305 cases. Mod Pathol. 2011;24(3):425-9.
38. Almefty K, Pravdenkova S, Colli BO, Al-Mefty O, Gokden M. Chordoma and chondrosarcoma: Similar, but quite different, skull base tumors. Cancer. 1 déc 2007;110(11):2467-77.
39. Fournier DR, Rhines LD, Hentschel SJ, Skibber JM, Wolinsky J-P, Weber KL, et al. En bloc resection of primary sacral tumors: classification of surgical approaches and outcome. J Neurosurg Spine. 1 août 2005;3(2):111-22.
40. Hsieh PC, Xu R, Sciubba DM, McGirt MJ, Nelson C, Witham TF, et al. Long-Term Clinical Outcomes Following En Bloc Resections for Sacral Chordomas and Chondrosarcomas: A Series of Twenty Consecutive Patients. Spine. sept 2009;34(20):2233-9.
41. Kaiser TE, Pritchard DJ, Unni KK. Clinicopathologic study of sacrococcygeal chordoma. Cancer. 1 juin 1984;53(11):2574-8.

42. Osaka S, Kodoh O, Sugita H, Osaka E, Yoshida Y, Ryu J. Clinical significance of a wide excision policy for sacrococcygeal chordoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1 avr 2006;132(4):213-8.
43. Baratti D, Gronchi A, Pennacchioli E, Lozza L, Colecchia M, Fiore M, et al. Chordoma: Natural History and Results in 28 Patients Treated at a Single Institution. *Ann Surg Oncol.* 1 avr 2003;10(3):291-6.
44. Ruggieri P, Angelini A, Ussia G, Montalti M, Mercuri M. Surgical Margins and Local Control in Resection of Sacral Chordomas. *Clin Orthop Relat Res.* 1 nov 2010;468(11):2939-47.
45. Schwab JH, Healey JH, Rose P, Casas-Ganem J, Boland PJ. The Surgical Management of Sacral Chordomas: Spine. nov 2009;34(24):2700-4.
46. Chen Y-L, Liebsch N, Kobayashi W, Goldberg S, Kirsch D, Calkins G, et al. Definitive High-Dose Photon/Proton Radiotherapy for Unresected Mobile Spine and Sacral Chordomas: Spine. juill 2013;38(15):E930-6.
47. Imai R, Kamada T, Tsuji H, Sugawara S, Serizawa I, Tsujii H, et al. Effect of Carbon Ion Radiotherapy for Sacral Chordoma: Results of Phase I-II and Phase II Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol.* août 2010;77(5):1470-6.
48. Boriani S, Bandiera S, Biagini R, Bacchini P, Boriani L, Cappuccio M, et al. Chordoma of the Mobile Spine: Fifty Years of Experience: Spine. févr 2006;31(4):493-503.
49. Ahmed AR. Safety margins in resection of sacral chordoma: analysis of 18 patients. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1 avr 2009;129(4):483-7.
50. Chen KW, Yang HL, Lu J, Liu JY, Chen XQ. Prognostic factors of sacral chordoma after surgical therapy: a study of 36 patients. *Spinal Cord.* févr 2010;48(2):166-71.
51. Cheng EY, Ozerdemoglu RA, Transfeldt EE, Thompson RCJ. Lumbosacral Chordoma: Prognostic Factors and Treatment. *Spine* August 15 1999;24(16):1639-45.
52. Hulen CA, Temple HT, Fox WP, Sama AA, Green BA, Eismont FJ. Oncologic and Functional Outcome Following Sacrectomy for Sacral Chordoma. *J Bone Jt Surg.* 1 juill 2006;88(7):1532-9.
53. Osaka S, Osaka E, Kojima T, Yoshida Y, Tokuhashi Y. Long-term outcome following surgical treatment of sacral chordoma. *J Surg Oncol.* 1 mars 2014;109(3):184-8.
54. Yang H, Zhu L, Ebraheim NA, Liu X, Castillo S, Tang T, et al. Analysis of risk factors for recurrence after the resection of sacral chordoma combined with embolization. *Spine J.* déc 2009;9(12):972-80.
55. Yonemoto T, Tatezaki S, Takenouchi T, Ishii T, Satoh T, Moriya H. The surgical management of sacrococcygeal chordoma. *Cancer.* 15 févr 1999;85(4):878-83.

56. York JE, Kaczaraj A, Abi-Said D, Fuller GN, Skibber JM, Janjan NA, et al. Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center. *Neurosurgery*. janv 1999;44(1):74-9; discussion 79-80.
57. Berson AM, Castro JR, Petti P, Phillips TL, Gauger GE, Gutin P, et al. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: The lawrence berkeley laboratory experience. *Int J Radiat Oncol*. sept 1988;15(3):559-65.
58. Schoenthaler R, Castro JR, Petti PL, Baken-Brown K, Hillips TL. Charged particle irradiation of sacral chordomas. *Int J Radiat Oncol*. 20 mai 1993;26(2):291-8.
59. Uhl M, Debus J. Chordoma: an assessment of future treatment and management strategies. *Expert Opin Orphan Drugs*. 16 avr 2014;1-9.
60. Moojen WA, Vleggeert-Lankamp CLA, Krol ADG, Dijkstra SPD. Long-term Results: Adjuvant Radiotherapy in En Bloc Resection of Sacrococcygeal Chordoma is Advisable. *Spine*. mai 2011;36(10):E656-61.
61. Terezakis SA, Lovelock DM, Bilsky MH, Hunt MA, Zatcky J, Yamada Y. Image-Guided Intensity-Modulated Photon Radiotherapy Using Multifractionated Regimen to Paraspinal Chordomas and Rare Sarcomas. *Int J Radiat Oncol*. 1 déc 2007;69(5):1502-8.
62. Zabel-du Bois A, Nikoghosyan A, Schwahofer A, Huber P, Schlegel W, Debus J, et al. Intensity modulated radiotherapy in the management of sacral chordoma in primary versus recurrent disease. *Radiother Oncol*. déc 2010;97(3):408-12.
63. Yamada Y, Laufer I, Cox BW, Lovelock DM, Maki RG, Zatcky JM, et al. Preliminary Results of High-Dose Single-Fraction Radiotherapy for the Management of Chordomas of the Spine and Sacrum. [Miscellaneous Article]. *Neurosurg Oct 2013*. 2013;73(4):673-80.
64. Henderson FC, McCool K, Seigle J, Jean W, Harter W, Gagnon GJ. Treatment of chordomas with CyberKnife : Georgetown university experience and treatment recommendations. *Neurosurg Febr 2009*;64:A44-53
65. Wu AJ, Bilsky MH, Edgar MA, Yamada Y. Near-complete pathological response of chordoma to high-dose single-fraction radiotherapy: case report. *Neurosurgery*. févr 2009;64(2):E389-90.
66. Rhomberg W, Eiter H, Böhler F, Dertinger S. Combined Radiotherapy and Razoxane in the Treatment of Chondrosarcomas and Chordomas. *Anticancer Res*. 5 janv 2006;26(3B):2407-11.
67. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Dean S, Yeap BY, et al. Phase II Study of High-Dose Photon/Proton Radiotherapy in the Management of Spine Sarcomas. *Int J Radiat Oncol*. 1 juill 2009;74(3):732-9.
68. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Weyman EA, Yeap BY, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol*. 1 avr 2014;n/a - n/a.

69. Staab A, Rutz HP, Ares C, Timmermann B, Schneider R, Bolsi A, et al. Spot-Scanning-Based Proton Therapy for Extracranial Chordoma. *Int J Radiat Oncol*. 15 nov 2011;81(4):e489-96.
70. Rutz HP, Weber DC, Sugahara S, Timmermann B, Lomax AJ, Bolsi A, et al. Extracranial chordoma: Outcome in patients treated with function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 1 févr 2007;67(2):512-20.
71. Verburg JM, Seco J. Dosimetric accuracy of proton therapy for chordoma patients with titanium implants. *Med Phys*. 2013 Jul; 40(7):071727.
72. Wagner TD, Kobayashi W, Dean S, Goldberg SI, Kirsch DG, Suit HD, et al. Combination Short-Course Preoperative Irradiation, Surgical Resection, and Reduced-Field High-Dose Postoperative Irradiation in the Treatment of Tumors Involving the Bone. *Int J Radiat Oncol*. 1 janv 2009;73(1):259-66.
73. Rombi B, Ares C, Hug EB, Schneider R, Goitein G, Staab A, et al. Spot-Scanning Proton Radiation Therapy for Pediatric Chordoma and Chondrosarcoma: Clinical Outcome of 26 Patients Treated at Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol*. 1 juill 2013;86(3):578-84.
74. Park L, DeLaney TF, Liebsch NJ, Hornicek FJ, Goldberg S, Mankin H, et al. Sacral chordomas: Impact of high-dose proton/photon-beam radiation therapy combined with or without surgery for primary versus recurrent tumor. *Int J Radiat Oncol*. 1 août 2006;65(5):1514-21.
75. Nishida Y, Kamada T, Imai R, Tsukushi S, Yamada Y, Sugiura H, et al. Clinical Outcome of Sacral Chordoma With Carbon Ion Radiotherapy Compared With Surgery. *Int J Radiat Oncol*. 1 janv 2011;79(1):110-6.
76. Matsumoto T, Imagama S, Ito Z, Imai R, Kamada T, Shimoyama Y, et al. Total spondylectomy following carbon ion radiotherapy to treat chordoma of the mobile spine. *Bone Jt J*. 10 janv 2013;95-B(10):1392-5.
77. Weber DC, Trofimov AV, Delaney TF, Bortfeld T. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol*. 1 avr 2004;58(5):1596-606.
78. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol*. 1 janv 2005;44(8):850-61.
79. Peeters A, Grutters JPC, Pijls-Johannesma M, Reimoser S, De Ruyscher D, Severens JL, et al. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiother Oncol*. avr 2010;95(1):45-53.
80. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, et al. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol*. 1996;41(1):67-72.

81. Cummings BJ, Ian Hodson D, Bush RS. Chordoma: The results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* mai 1983;9(5):633-42.
82. Imai R, Kamada T, Tsuji H, Sugawara S, Serizawa I, Tsujii H, et al. Effect of Carbon Ion Radiotherapy for Sacral Chordoma: Results of Phase I-II and Phase II Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol.* 1 août 2010;77(5):1470-6.
83. Matsumoto M, Watanabe K, Ishii K, Tsuji T, Takaishi H, Nakamura M, et al. Complicated Surgical Resection of Malignant Tumors in the Upper Cervical Spine After Failed Ion-Beam Radiation Therapy: Spine. *avr* 2010;1.
84. McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton Therapy for Reirradiation of Progressive or Recurrent Chordoma. *Int J Radiat Oncol.* 1 déc 2013;87(5):1107-14.
85. Jensen AD, Nikoghosyan A, Ellerbrock M, Ecker S, Debus J, Mütter MW. Re-irradiation with scanned charged particle beams in recurrent tumours of the head and neck: Acute toxicity and feasibility. *Radiother Oncol.* déc 2011;101(3):383-7.
86. Neeman Z, Patti JW, Wood BJ. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Chordoma. *AJR Am J Roentgenol.* nov 2002;179(5):1330-2.
87. Anis N, Chawki N, Antoine K. Use of Radio-Frequency Ablation for the Palliative Treatment of Sacral Chordoma. *Am J Neuroradiol.* 10 janv 2004;25(9):1589-91.
88. Teichgräber V, Aubé C, Schmidt D, Jehle E, König C, Claussen CD, et al. Percutaneous MR-Guided Radiofrequency Ablation of Recurrent Sacrococcygeal Chordomas. *Am J Roentgenol.* 1 août 2006;187(2):571-4.
89. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, Tamborini E, Crippa F, Gronchi A, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer.* 1 nov 2004;101(9):2086-97.
90. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, et al. Phase II Study of Imatinib in Advanced Chordoma. *J Clin Oncol.* 20 mars 2012;30(9):914-20.
91. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, Palassini E, Virdis E, Messina A, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol.* 1 nov 2009;20(11):1886-94.
92. George S, Merriam P, Maki RG, Abbeele ADV den, Yap JT, Akhurst T, et al. Multicenter Phase II Trial of Sunitinib in the Treatment of Nongastrointestinal Stromal Tumor Sarcomas. *J Clin Oncol.* 7 janv 2009;27(19):3154-60.
93. Stacchiotti S, Tamborini E, Vullo SL, Bozzi F, Messina A, Morosi C, et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol.* 7 janv 2013;24(7):1931-6.
94. Hof H, Welzel T, Debus J. Effectiveness of Cetuximab/Gefitinib in the Therapy of a Sacral Chordoma. *Onkologie.* 2006;29(12):572-4.

95. Singhal N, Kotasek D, Parnis FX. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anticancer Drugs*. nov 2009;20(10):953-5.
96. Yang C, Schwab JH, Schoenfeld AJ, Hornicek FJ, Wood KB, Nielsen GP, et al. A novel target for treatment of chordoma: signal transducers and activators of transcription 3. *Mol Cancer Ther*. 9 janv 2009;8(9):2597-605.
97. Yang C, Hornicek FJ, Wood KB, Schwab JH, Choy E, Mankin H, et al. Blockage of Stat3 With CDDO-Me Inhibits Tumor Cell Growth in Chordoma: Spine. août 2010;35(18):1668-75.
98. Clinical Trials - Chordoma Foundation. <http://www.chordomafoundation.org/clinical-trials/>
99. Nikoghosyan AV, Karapanagiotou-Schenkel I, Münter MW, Jensen AD, Combs SE, Debus J. Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the skull base, clinical phase III study HIT-1-Study. *BMC Cancer*. 5 nov 2010;10(1):607.
100. Uhl M, Edler L, Jensen AD, Habl G, Oelmann J, Röder F, et al. Randomized phase II trial of hypofractionated proton versus carbon ion radiation therapy in patients with sacrococcygeal chordoma-the ISAC trial protocol. *Radiat Oncol*. 29 avr 2014;9(1):100.
101. Mackie TR, Bielajew AF, Rogers DWO, Battista JJ. Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Phys Med Biol*. 1 janv 1988;33(1):1.
102. Olivera GH, Shepard DM, Reckwerdt PJ, Ruchala K, Zachman J, Fitchard EE, et al. Maximum likelihood as a common computational framework in tomotherapy. *Phys Med Biol*. 1 nov 1998;43(11):3277.
103. Shepard DM, Olivera GH, Reckwerdt PJ, Mackie TR. Iterative approaches to dose optimization in tomotherapy. *Phys Med Biol*. 1 janv 2000;45(1):69.
104. Kantor G, Mahé M-A, Giraud P, Alapetite C, Durdux C, Fourquet A, et al. Évaluation nationale de la tomothérapie hélicoïdale : description des indications, des contraintes de dose et des seuils de repositionnement. *Cancer/Radiothérapie*. nov 2007;11(6-7):331-7.
105. Habrand J-L, Drouet F. Tolérance à l'irradiation des tissus sains : moelle épinière. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):269-76.
106. Henriques de Figueiredo B, Huchet A, Dejean C, Mamou N, Sargos P, Loiseau H, et al. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les nerfs périphériques. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):405-10.
107. Blanchard P, Chapet O. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le rectum. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):354-8.
108. Pointreau Y, Atean I, Durdux C. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : la vessie. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):363-8.

109. Martin É, Pointreau Y, Roche-Forestier S, Barillot I. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : intestin grêle. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4–5):350-3.
110. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation Dose–Volume Effects in the Spinal Cord. *Int J Radiat Oncol*. 1 mars 2010;76(3, Supplement):S42-9.
111. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *Int J Radiat Oncol*. 1 mars 2010;76(3, Supplement):S123-9.
112. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation Dose–Volume Effects of the Urinary Bladder. *Int J Radiat Oncol*. 1 mars 2010;76(3, Supplement):S116-22.
113. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *Int J Radiat Oncol*. 1 mars 2010;76(3, Supplement):S101-7.
114. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1991;9(1):191-2.
115. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Contents. *J ICRU*. 4 janv 2010;10(1):NP - NP.
116. Schaffner B, Pedroni E, Lomax A. Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation. *Phys Med Biol*. 1 janv 1999;44(1):27.
117. Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys Med Biol*. 1 janv 1999;44(1):185.

ANNEXES

Autorisation obtenue du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) pour notre étude multicentrique.



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 14.479

Intitulé de la demande : Etude multicentrique du contrôle local après traitement par Tomothérapie de patients atteints de Chordome axial.

Responsable scientifique : Guy KANTOR
Institut Bergonié
229 Cours de l'Argonne
33076 BORDEAUX Cedex

Demandeur : Josy REIFFERS
Institut Bergonié
Direction Générale
229 Cours de l'Argonne
33076 BORDEAUX Cedex

Dossier reçu le : 12.05.14

Dossier examiné le : 3 juillet 2014

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Toutefois, dans la lettre d'information, la notion d'anonymat doit être supprimée et remplacée par celle de confidentialité avec codage des informations identifiantes. Le droit d'accès aux résultats globaux de l'étude doit être ajouté.

Fait à Paris, le 10 juillet 2014

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure
d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la
santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté,
sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur
intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de
l'humanité.*

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances
pour forcer les consciences.*

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront
confiés.*

*Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira
pas à corrompre les mœurs.*

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

*Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront
demandés.*

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

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