



**HAL**  
open science

## Mise en place de l'IRM-linac (MRIdian -Viewray) à l'Institut du Cancer de Montpellier

Morgan Michalet

► **To cite this version:**

Morgan Michalet. Mise en place de l'IRM-linac (MRIdian -Viewray) à l'Institut du Cancer de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02968985

**HAL Id: dumas-02968985**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02968985v1>**

Submitted on 16 Oct 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Morgan MICHALET**

Le 25 septembre 2020

TITRE

**Mise en place de l'IRM-linac (MRIdian<sup>®</sup> - Viewray) à l'Institut du Cancer de  
Montpellier**

Directeur de thèse : Dr Olivier RIOU

JURY

Président : Pr David AZRIA, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Assesseurs : Dr Olivier RIOU, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Pr Marc YCHOU, oncologie médicale, Institut du Cancer de Montpellier

Pr Ingrid MILLET, radiologie, CHU Lapeyronie, Montpellier



UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Morgan MICHALET**

Le 25 septembre 2020

TITRE

**Mise en place de l'IRM-linac (MRIdian<sup>®</sup> - Viewray) à l'Institut du Cancer de  
Montpellier**

Directeur de thèse : Dr Olivier RIOU

JURY

Président : Pr David AZRIA, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Assesseurs : Dr Olivier RIOU, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Pr Marc YCHOU, oncologie médicale, Institut du Cancer de Montpellier

Pr Ingrid MILLET, radiologie, CHU Lapeyronie, Montpellier

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO- GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

### **Professeurs Emérites**

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philipp	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale



VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

---

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophtalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique Parasitologie et
LACHAUD Laurence	mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Neurochirurgie
LONJON Nicolas	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Rhumatologie
LUKAS Cédric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MAURY Philippe	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PARIS Françoise	Cardiologie
PASQUIE Jean-Luc	Histologie, embryologie et cytogénétique
PELLESTOR Franck	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PEREZ MARTIN Antonia	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
POUDEROUX Philippe	Anatomie et cytologie pathologiques
RIGAU Valérie	
RIVIER François	Neurologie pédiatrique
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie

STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

#### **2<sup>ème</sup> classe :**

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe

#### **2<sup>ème</sup> classe :**

AMOUYAL Michel

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

---

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

---

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

#### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

# REMERCIEMENTS

- ◆ **A mes maîtres pour leur aide à la réalisation et à la relecture de ce travail**
- ◆ **A ma famille**
- ◆ **A ma moitié**
- ◆ **A mes amis**
- ◆ **A mes collègues**

# SOMMAIRE

I.	ABREVIATIONS .....	17
II.	INTRODUCTION .....	18
A.	Bases de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	18
B.	Fonctionnement d'un IRM-linac - MRIdian® de Viewray.....	19
C.	Preuves du concept – Efficacité et reproductibilité du traitement par IRM-linac ..	21
1.	Pré-clinique.....	21
2.	Clinique .....	22
D.	Premières indications à l'ICM.....	23
1.	Tumeurs du pancréas .....	23
2.	Tumeurs du foie.....	29
3.	Cancers de prostate non préalablement irradiés .....	37
4.	Récidives tumorales intraprostatiques isolées .....	39
5.	Récidives tumorales abdomino-pelviennes .....	40
III.	MATERIELS ET METHODES.....	42
A.	Sélection des patients.....	42
B.	Simulation.....	42
C.	Prescription du traitement.....	43
D.	Contraintes de doses .....	43
E.	Description de la procédure de traitement .....	45
1.	Traitement non adaptatif.....	45
2.	Traitement adaptatif.....	45
F.	Evaluation clinique et paraclinique .....	46
G.	Evaluation dosimétrique .....	46
IV.	RESULTATS.....	47
A.	Population de l'étude .....	47
B.	Tumeurs pancréatiques .....	47
1.	Résultats dosimétriques .....	48
2.	Tolérance aiguë du traitement .....	53
3.	Résultats cliniques .....	54
C.	Récidives intra-prostatiques .....	54
1.	Résultats dosimétriques .....	56
2.	Tolérance du traitement .....	59
3.	Résultats cliniques .....	61
D.	Tumeurs hépatiques .....	61

1.	Résultats dosimétriques .....	63
2.	Tolérance du traitement .....	64
3.	Résultats cliniques .....	64
E.	Cancer de prostate (primo-traitement).....	65
1.	Résultats dosimétriques .....	65
2.	Tolérance du traitement .....	66
3.	Résultats cliniques .....	66
F.	Récidives abdomino-pelviennes .....	66
1.	Résultats dosimétriques .....	67
2.	Tolérance du traitement .....	70
3.	Résultats cliniques .....	70
V.	DISCUSSION .....	71
VI.	CONCLUSION .....	75
VII.	REFERENCES .....	76

## I. ABBREVIATIONS

- CBCT = Cone beam computed tomography
- CTCAE = Common terminology criteria for adverse events
- Dmax = Dose maximale
- GTV = Gross tumor volume
- Gy = Gray
- HIFU = High intensity focused ultrason
- IGRT = Image guided radiotherapy
- IMRT = Intensity modulated radiotherapy
- IRM = Imagerie par résonance magnétique
- kV = Kilovolt
- Linac = Lineal accelerator
- MLC : Multileaf collimator
- MV = Megavolt
- MVCT = Megavolt computed tomography
- MRgRT = Magnetic resonance guided radiotherapy
- OAR = Organe à risque
- PSA = Prostate specific antigen
- PTV = Planning target volume
- PTVopti = PTV optimisé
- RILD = Radiation Induced Liver Disease
- RMN = Résonance magnétique nucléaire
- SBRT = Stereotactic body radiotherapy
- SMART = Stereotactic magnetic resonance guided adaptive radiotherapy
- TPS = Treatment planning system
- V<sub>x</sub> = Volume recevant x Gy

## II. INTRODUCTION

### A. Bases de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) a été démontré expérimentalement la première fois en 1946 par *Purcell et al.* (1). La RMN repose sur l'existence d'une propriété physique particulière de certaines particules, le *spin*, caractéristique réservée aux atomes avec un nombre impairs de protons ou neutrons (2). Le *spin* d'une particule est son moment angulaire intrinsèque, c'est-à-dire la mesure de sa rotation sur elle-même. Dans le corps humain, pour l'imagerie par résonance magnétique, c'est principalement l'atome d'hydrogène (ou proton) qui intervient dans la génération du signal (avec également le sodium et le phosphore en plus faibles proportions). Pour résumer, l'IRM est basée sur l'observation de la RMN des protons de l'eau des tissus. En l'absence d'aimantation, les spins ne sont pas orientés. Lors de l'aimantation produite dans l'IRM, les spins s'orientent parallèlement à l'axe du champ de l'aimant (*voir figure 1*). Si l'on soumet ces particules à un second champ magnétique plus faible (impulsion radiofréquence) orienté perpendiculairement au premier champ magnétique principal, on apporte de l'énergie aux noyaux qui passent à un état excité. Lorsque la fréquence de rotation de ces ondes radiofréquences est égale à la fréquence de précession des spins, il y a résonance. Le vecteur de magnétisation principal s'écarte de son axe principal. Après arrêt de l'impulsion radiofréquence, il regagne sa position initiale (déphasage). Ceci se fait de manière exponentielle, de façon différente selon la composition des tissus, et engendre un courant induit dans une bobine. La transformée de Fourier permet de rendre le signal temporel recueilli dans la bobine en signal fréquentiel, ce qui servira à la traduction de ce signal en images anatomiques (2).

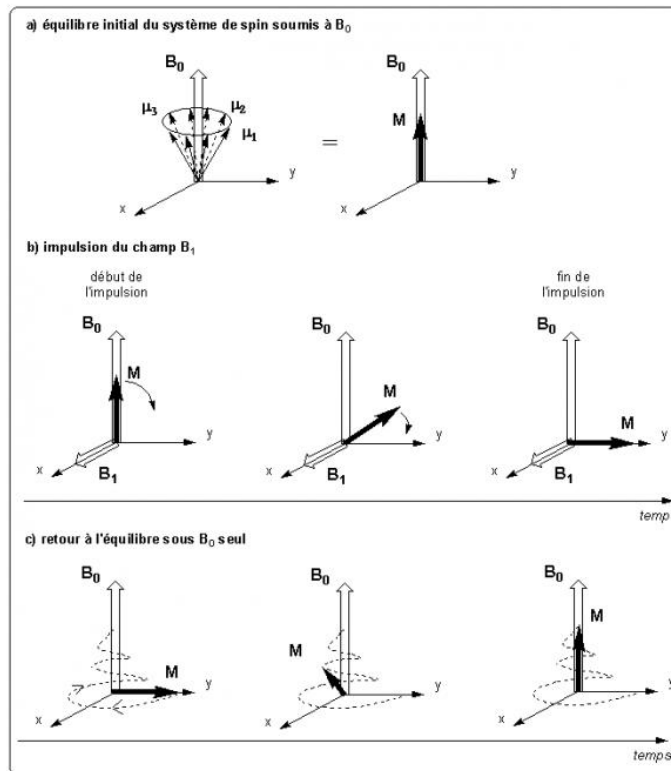


Figure 1 : schématisation de la résonance magnétique nucléaire. Lors d'une impulsion par un champ  $B_1$  (aimantation), tous les spins s'orientent dans l'axe du champ d'impulsion. A la fin de l'impulsion, les spins retrouvent leur état d'équilibre et leur vectorisation sous un champ  $B_0$ .  
D'après Dermidjian, les origines de l'IRM, [www.culturesciences.chimie.ens.fr](http://www.culturesciences.chimie.ens.fr)

## B. Fonctionnement d'un IRM-linac - MRIdian<sup>®</sup> de Viewray

Un linac (Lineal Accelerator ou Accélérateur Linéaire) est un accélérateur d'électrons. Ces électrons, sont accélérés et projetés sur une cible en tungstène, entraînant la production de rayons X par rayonnement de freinage. Ce sont ces rayons X qui pénètrent dans le corps du patient et sont responsables des effets de la radiothérapie. Avec un accélérateur conventionnel, des images sont réalisées via ces rayons X, soit par un imageur embarqué (OBI pour On Board Imager), ce sont les images dites kV ou CBCT, soit par le linac lui-même (images dites MV), ceci pour vérifier le positionnement du patient avant les séances et/ou les faisceaux d'irradiations. La difficulté de coupler dans une même machine imageur IRM et faisceau de rayons X provient de 2 problèmes physiques. Le champ magnétique de l'IRM va perturber les électrons accélérés dans le linac, tandis que les ondes radiofréquence (RF) du linac vont perturber les séquences d'imagerie de l'IRM. Des cages de Faraday ont été créées autour du linac pour isoler les deux systèmes. Ainsi Viewray a développé une machine associant une IRM 0,35 T (Tesla) et un linac 6 MV (MRIdian<sup>®</sup>) (voir *figure 2*). Il s'agit de la seconde génération du MRIdian<sup>®</sup>, la machine de première génération était



composée de sources de Cobalt associées à l'IRM 0,35 T. Le passage de la première à la seconde génération de MRIdian® a permis d'améliorer la balistique du traitement et donc les performances dosimétriques, avec un traitement réalisé en modulation d'intensité mode *step and shoot*. Cette modalité de modulation d'intensité utilise des incidences multiples du bras sans irradiation lors du mouvement du bras entre deux positions, avec une modulation par l'utilisation de segments dans chaque position de bras, c'est-à-dire des mini faisceaux avec une position déterminée des lames du MLC (définir). Contrairement à l'irradiation en « sliding window », il n'y a pas d'irradiation lors du déplacement des lames mais uniquement une fois le segment constitué. Pour cela, le linac est équipé d'un double collimateur multilames permettant de moduler l'intensité des faisceaux de rayons X. Cela permet avec une même machine d'obtenir, en plus du linac qui servira au traitement, une image de simulation IRM de haute définition, un TPS (Treatment Planning System, voir définition par la suite) spécifique permettant d'adapter le plan de traitement à l'anatomie du jour (image IRM réalisée lors de chaque séance), et un suivi en direct et en continu de la cible en cours d'irradiation (gating) via des acquisitions ciné-IRM (voir figure 3).

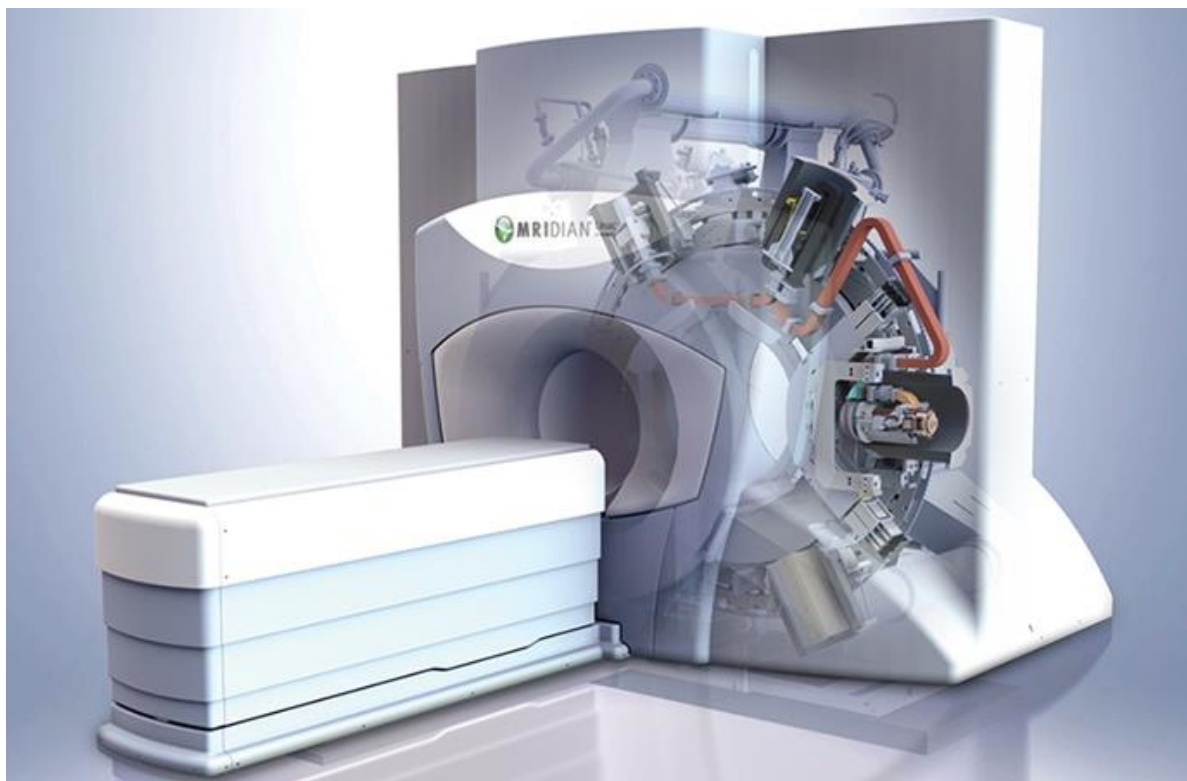


Figure 2 : Représentation du MRIdian®, Viewray, d'après [www.qualimedis.fr](http://www.qualimedis.fr)

## CINÉTIQUE

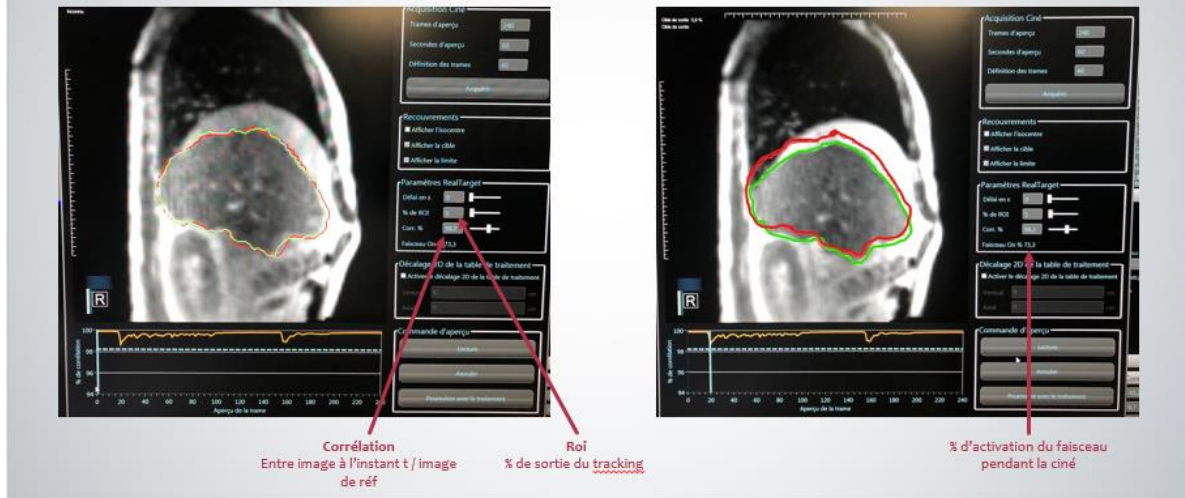


Figure 3 : Gating du foie lors du traitement d'une métastase hépatique par radiothérapie stéréotaxique guidée par IRM : à gauche, le foie (en vert) ne sort pas des limites prédéfinies (en rouge, dites « boundary »), le faisceau d'irradiation est donc actif. A droite, plus de 5% du foie sort des limites, le faisceau est donc inactif, et ce jusqu'à ce que le foie entre à nouveau dans les limites.

### C. Preuves du concept – Efficacité et reproductibilité du traitement par IRM-linac

#### 1. Pré-clinique

Des modèles de souris développant des adénocarcinomes pancréatiques (KPC) ou des neuroblastomes (SK-N-SH) ont été utilisés. Des souris saines, témoins, ont été irradiées au niveau des glandes surrénales. Toutes les étapes de validation des plans de traitement et d'assurance qualité étaient vérifiées in vitro par dosimétrie sur fantômes (BANG gel), montrant une exactitude du ciblage lors de l'irradiation de 0,56 mm. Ceci était confirmé au niveau de l'irradiation des surrénales par marquage avec les  $\gamma$ H2AX et au niveau des tumeurs pancréatiques et des neuroblastomes par régression des tumeurs sur les imageries post-traitement. (3)

## 2. Clinique

Une série de 5 patients traités par MR-IG-IMRT pour métastases lombaires a été publiée en 2017 afin de démontrer la faisabilité clinique du traitement par un IRM-linac commercialisé par Elekta (Unity®) (4). Cette localisation a été choisie pour démontrer la faisabilité car la visualisation des vertèbres est excellente, que cela soit sur l'IRM de simulation, le scanner (CT) de simulation ou les imageries portales par MVCT, permettant une vérification *in vivo* de l'exactitude géométrique de la délivrance du traitement via l'imageur portal. L'assurance qualité dosimétrique était obtenue par une comparaison gamma des distributions de dose obtenues via le logiciel TPS Monaco v5.19.02 utilisé pour la création du plan par IRM-linac et via un autre TPS (Oncentra). Un TPS (Treatment Planning System) est un logiciel permettant aux dosimétristes et aux physiciens d'élaborer un plan dosimétrique pour chaque patient. C'est ce plan qui sera ensuite validé par l'oncologue-radiothérapeute.

La précision géométrique du traitement guidé par IRM était vérifiée par comparaison *offline* des images MV (imageur portal) acquises pendant la délivrance du traitement, et les images de projection calculées du CT « voilé » pré-traitement, images de projection basées sur l'IRM du jour. Huit grays en séance unique ont été délivrés sur les corps vertébraux en entier à visée antalgique. La concordance dosimétrique variait de 0,0 à 1,7% et la concordance géométrique de 0,2 à 0,4 mm, démontrant la faisabilité clinique.

Une autre équipe a publié une série de 5 patients traités pour des néoplasies abdomino-pelviennes, par une machine composée d'une IRM 0,35 T couplée à un accélérateur avec 3 têtes de cobalt équipées de collimateurs multilames (MRIdian System, Viewray, Inc, Cleveland OH) (5). Les patients étaient traités soit en néoadjuvant pour un cancer colorectal (3 patients), soit pour un cancer gastrique non résécable (1 patient), soit pour un phéochromocytome non résécable. La dose prescrite allait de 20 à 60 Gy en 5 à 28 fractions. Avant chaque séance, une IRM en position de traitement était réalisée grâce au système MR-IGRT. D'autres études d'expériences cliniques initiales seront développées dans les chapitres suivants (5–7).

## D. Premières indications à l'ICM

### 1. *Tumeurs du pancréas*

#### a) Intérêt de la SBRT dans les adénocarcinomes pancréatiques

L'adénocarcinome pancréatique est la 10<sup>e</sup> cause de cancer en Europe et aux USA et la 4<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer. La survie globale à 5 ans est de 7% tous stades confondus, principalement du fait d'une dissémination métastatique rapide (8).

La seule modalité curative est la chirurgie, mais seulement 20% de ces cancers sont résécables d'emblée. En revanche, 40% d'entre eux se présentent à un stade non résécable d'emblée ou localement avancés (9). Dans ces maladies localement avancées, la radio-chimiothérapie est fréquemment utilisée après chimiothérapie d'induction pour essayer de rendre ces malades opérables ou pour renforcer le contrôle local de la maladie, qui est un élément important de contrôle des symptômes pour les patients. Le schéma classique associe une radiothérapie de 50 à 54 Gy en 25 à 30 fractions à une chimiothérapie à base de 5-FU (10) ou Gemcitabine (11). L'objectif de ce traitement local est aussi d'assurer un meilleur contrôle local, car 30% des patients vont décéder d'une progression locale, fréquemment douloureuse. Les résultats de l'essai de phase 3 GERCOR LAP 07, essai évaluant l'intérêt de cette radio-chimiothérapie dans les cancers du pancréas localement avancés, ont retrouvé un avantage en contrôle local, mais pas en survie globale, en comparaison avec une chimiothérapie seule à base de Gemcitabine (12). Le temps sans traitement était également significativement augmenté, ce qui est un résultat d'autant plus important que les patients présentent fréquemment des toxicités liées au traitement systémique limitant leur utilisation prolongée. *Wan et al.* ont publié une revue des essais de radio-chimiothérapie (13). Ces résultats confirment l'activité de la radiothérapie dans cette pathologie, même si l'absence de bénéfice en survie ne permet pas d'inscrire aujourd'hui la radio-chimiothérapie comme standard thérapeutique. Il faut donc rechercher des voies d'amélioration de la radiothérapie pour qu'elle puisse renforcer sa place dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer du pancréas.

Depuis quelques années, la radiothérapie stéréotaxique a alors vu son intérêt se développer dans cette indication, et cela pour trois raisons principales : radiobiologie différente dans ces tumeurs réputées radio-résistantes avec possibilité de délivrer une dose biologique équivalente (BED) supérieure, traitements réalisés selon des modalités techniques optimisées permettant de mieux cibler la tumeur tout en épargnant les tissus sains, et diminution du nombre de séances chez ces patients à l'espérance de vie limitée. *Panje et al.* ont publié une revue de la littérature sur la SBRT

(Stereotactic Body Radiotherapy) des cancers du pancréas (14). Sept essais prospectifs ont été publiés, présentant chacun des modalités de traitement différentes (dose totale, fractionnement, association ou non à une chimiothérapie). Tous retrouvaient un excellent contrôle local. Globalement les meilleurs résultats étaient obtenus dans la série d'*Herman et al.* avec une médiane de survie de 13,9 mois (15). Les principaux résultats de ces essais sont présentés dans le *tableau 1*.

*Tableau 1 : principaux essais prospectifs ayant évalué la SBRT dans les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés*

Auteurs	Année	Nbre patients	Dose totale (Gy)	Nbre fractions	Contrôle local	Survie globale
Koong et al. (16)	2004	15	15-25	1	100% si 25 Gy (à date du suivi)	11 mois
Koong et al. (17)	2005	19	70 (45 + 25)	25 + 1	94% (à date du suivi)	7,7 mois
Hoyer et al. (18)	2005	22	45	3	57% (à date du suivi)	5,4 mois
Schellenberg et al. (19)	2008	16	25	1	100% à 1 an	11,4 mois
Schellenberg et al. (20)	2011	20	25	1	94% à 1 an	11,8 mois
Herman et al. (15)	2015	49	33	5	83% à 1 an	13,9 mois
Comito et al. (21)	2017	45	45	6	90% à 1 an	13

## b) Intérêt de la SBRT dans les métastases pancréatiques

Les métastases pancréatiques de primitif rénal constituent une entité rare et très particulière (22). En effet, il s'agit de métastases situées dans le pancréas et survenant des années (8 ans en moyenne) après le traitement chirurgical d'un cancer du rein (néphrectomie totale ou partielle). Elles sont le plus souvent limitées au pancréas, sans extension systémique de la maladie. Leur pronostic est excellent avec un taux de survie globale à 5 ans de 79% après découverte de la ou des métastases pancréatiques, particulièrement après résection chirurgicale pancréatique (23,24). Étant donné les bons résultats de la radiothérapie stéréotaxique dans les tumeurs rénales primitives (14), il semble intéressant et logique de proposer ce traitement aux métastases pancréatiques de tumeurs rénales, ce d'autant plus que la chirurgie de résection pancréatique est une chirurgie lourde et non dénuée de morbidités opératoires et post-opératoires et que des récurrences dans le parenchyme pancréatique restent fréquentes.

## c) Problèmes du traitement par SBRT des tumeurs pancréatiques

La radiothérapie stéréotaxique extracrânienne (SBRT) délivre de fortes doses par fraction avec une dose biologique équivalente élevée en un nombre de séances faible (1 à 10) (25). Malgré un gradient de dose important, la proximité d'organes à risque est un facteur limitant l'utilisation de cette technique. En effet, la difficulté principale pour le développement de la SBRT pancréatique réside dans sa localisation anatomique. Le pancréas est entouré d'organes à risque particulièrement critiques (duodénum, estomac, intestin grêle, moelle spinale, reins). En cas de dépassement des contraintes de doses dans chacun de ces organes, des complications parfois létales peuvent survenir à moyen et long terme (ulcère digestif pouvant aller jusqu'à la perforation, myélite, insuffisance rénale, etc.) Afin de limiter au maximum la dose aux organes à risque, des techniques de suivi de la cible (gating, tracking) ou de prise en charge du mouvement de celle-ci (principalement dus au mouvement du diaphragme lors de la respiration) ont été développées. Contrairement à la SBRT dans les tumeurs pulmonaires où le contraste scanographique permet de voir et suivre facilement les tumeurs, la SBRT des tumeurs pancréatiques peine à se développer. En effet le contraste des tissus mous de l'abdomen est mauvais en scannographie, d'où la difficulté de délimitation des tumeurs pancréatiques. L'utilisation d'une injection de produit de contraste iodée avec séquences artérielle et portale est indispensable lors de la simulation scanner. La fusion avec une IRM pancréatique est aussi recommandée. En revanche, le suivi de ces tumeurs lors des traitements est très délicat. L'approche la plus commune pour prendre en charge les mouvements du pancréas, principalement liés à la respiration, est de créer une marge PTV (Planning Target

Volume) autour de la tumeur, mais cela avec un risque d'augmentation de la dose reçue par les organes à risque. Afin de diminuer cette marge PTV, d'autres techniques ont été développées (26), comme le gating respiratoire à l'aide de scanner 4D (27) et/ou l'implantation de fiduciels dans les tumeurs (28). Malheureusement, ces techniques ne sont pas parfaites (difficultés du suivi par scanner lors du gating car tumeurs mal visualisées), ni dénuées de complications (notamment infectieuses ou hémorragiques, voire pancréatite lors de l'implantation des fiduciels).

Malgré ces améliorations technologiques, la SBRT pancréatique présente une toxicité élevée, variable selon les séries publiées. La toxicité tardive la plus limitante est l'ulcère duodéal, pouvant aller jusqu'à la perforation (grade 4). La toxicité gastro-intestinale tardive varie selon les séries de 4% de toxicités de grade inférieur ou égal à 2 (21), à 43% de grade supérieur ou égal à 2 (20). De fait, cela limite le développement de la SBRT dans la prise en charge des cancers du pancréas avec des accélérateurs « standards » ou qui ne disposent pas de système d'imagerie performant.

#### d) Mouvements et déformation des tumeurs pancréatiques et des organes à risque (OAR) en inter et intrafractions

Les mouvements du pancréas en intrafraction, principalement dus à la respiration, ont été évalués par ciné-IRM (29). Le déplacement maximum du pancréas est retrouvé dans l'axe cranio-caudal (15 mm en moyenne), suivi par l'axe antéro-postérieur (5 mm en moyenne) et l'axe droite-gauche (3 mm en moyenne). Le déplacement cranio-caudal explique la nécessité d'utilisation de marges PTV importantes en absence de compensation du mouvement respiratoire (gating ou tracking).

La reproductibilité de positionnement maximal des tumeurs pancréatiques est retrouvée en fin d'expiration (30). En cas de gating respiratoire pour compenser les mouvements du pancréas liés au diaphragme, celui-ci est mieux exécuté sur les phases de fin d'expiration puisqu'il s'agit de la période du cycle respiratoire où le pancréas est retrouvé le plus souvent présent (29). Une marge de 25% du déplacement maximal cranio-caudal suffit à garantir une couverture tumorale optimale. En interfraction, la reproductibilité de position des tumeurs pancréatiques a été évaluée en fin d'inspiration et en fin d'expiration par implantation de fiduciels avant la radiothérapie (31). La position des tumeurs entre les fractions varie entre 2 et 6 mm selon les directions, avec le maximum pour l'axe cranio-caudal.

De plus, il a été démontré que la taille et la forme des tumeurs pancréatiques se modifient au cours de la radiothérapie, rendant le gating respiratoire ou le repositionnement quotidien par implantation de fiduciels imparfaits. Dans l'étude de *Liu et al*, la concordance entre le volume

initial délinéé sur le scanner de simulation et la vérification sur les CBCT (Cone Beam Computed Tomography) quotidien est de seulement 80%, 62% et 72% pour la tête du pancréas, le duodénum et l'estomac respectivement (32).

e) Utilisation de l'IRM-linac dans la SBRT des cancers du pancréas

Bien que la sensibilité et la spécificité diagnostique du scanner et de l'IRM soient semblables dans le diagnostic des adénocarcinomes pancréatiques (33), l'IRM est l'examen de référence pour la délinéation précise des tumeurs pancréatiques et doit faire partie du bilan pré-radiothérapie (34). Une fusion de l'IRM diagnostique et du scanner de simulation de radiothérapie permet de mieux délimiter la tumeur, souvent de volume surévalué sur le scanner.

L'IRM-linac présente donc un grand intérêt dans le traitement de ces tumeurs. En effet il permet une délinéation précise des tumeurs (et des OAR), un suivi de ces dernières pendant le traitement (gating), une redélinéation précise des différents volumes avant chaque séance et une adaptation du plan de traitement (radiothérapie adaptative) à chaque fraction.

Henke et al. ont publié un essai de phase I sur le traitement stéréotaxique guidé par IRM (Stereotactic MR guided Adaptive Radiotherapy ou SMART) de tumeurs abdomino-pelviennes (6). Dans cet essai, 5 patients étaient traités pour un adénocarcinome pancréatique. L'ensemble des traitements prévus ont pu être délivrés dans leur intégralité et la méthode a montré un gain dosimétrique sur les OAR, principalement dû à l'adaptation et l'optimisation des plans de traitements. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'était relevée. En revanche l'objectif principal n'était pas rempli (plus de 75% des séances en moins de 80 minutes au total).

Le principal écueil du traitement par IRM-linac est la durée nécessaire à la replanification, augmentant le temps passé par le patient dans la salle de traitement, ainsi que le risque de modification de la position du pancréas et des OAR.

L'équipe du VUMC a développé une méthode rapide de replanification pour la SMART pancréatique (35). Brièvement, le déroulement classique d'une séance traitement par IRM-linac est le suivant : l'IRM de simulation est réalisée en respiration bloquée. Les contours des OAR de l'IRM de simulation sont déformés automatiquement par le logiciel fourni par Viewray sur les images IRM du jour. Les volumes cibles (GTV et PTV) sont eux recalés de façon rigide et modifiés si nécessaire quotidiennement par le radiothérapeute (de même que les OAR). La dosimétrie peut être refaite *online* en salle de traitement si le plan initial généré sur les contours du jour n'est pas



acceptable. Lors de la délivrance du traitement, le suivi de la cible est assuré par des séquences de ciné-IRM (gating), permettant un arrêt du faisceau lorsque la cible sort des limites prédéterminées. Pour développer cette méthode de replanification *online* rapide, 66 plans de traitement réalisés par le système MRIdian® pour un cancer du pancréas ont été recueillis afin de générer une base de données riches adaptée au maximum d'anatomies différentes. Une dose de 40 Gy en 5 fractions était prescrite sur l'isodose 95% pour chacun d'entre eux. Le traitement était réalisé en mode IMRT step and shoot. Ainsi, à partir de cette base de données, des plans de traitement ont été générés automatiquement quotidiennement, et les contours déformés pour s'adapter au mieux à l'anatomie du jour. Les OAR étaient contournés dans un volume de 3 cm autour du PTV et pris en compte pour la dosimétrie. La comparaison dosimétrique des deux méthodes montre que la seconde (SMART 3cm) présente un avantage dosimétrique sur les fortes doses délivrées aux OAR, facteur principal de toxicité (notamment ulcère duodénal). Elle présente aussi un gain en temps avec moins d'optimisations nécessaires sur toute la durée du traitement.

Une autre équipe avait déjà démontrée la possibilité de segmentation automatique du pancréas en IRM (36). Une méthode d'adaptation rapide a également été décrite avec un autre IRM-linac (Elekta AB), par l'équipe d'Utrecht, montrant là aussi un avantage dosimétrique (37).

*Tyran et al.* ont évalué rétrospectivement le travail des radiothérapeutes quant à la prise de décision quotidienne pour chaque séance de SMART pancréatique de la nécessité d'optimiser ou non le plan de traitement (38). Après recalage sur l'image IRM du jour, le radiothérapeute décidait en salle de traitement de la nécessité d'adapter le plan de traitement. Ensuite il pouvait décider de traiter soit avec le premier plan, soit avec le nouveau. Parallèlement, tous les OAR des 35 séances (5 séances par patient, 7 patients) ont été redéfinies en entier a posteriori et la décision d'adapter ou non le plan de traitement était prise a posteriori. 14 des 35 séances ont été réalisées avec une adaptation du plan de traitement, alors qu'a posteriori après redéfinition en entier des OAR, 25 d'entre elles auraient dues l'être. La concordance entre le « online » et le « offline » était de 87,5% pour les séances avec adaptation du plan, mais de seulement 42% pour les séances qui n'en ont pas eu. La raison principale évoquée est celle du temps nécessaire à la prise de décision d'adapter ou non quotidiennement, augmentant le temps passé par le patient sur la table et donc pressant l'équipe pour aller le plus vite possible. Cela laisse donc envisager la possible nécessité d'adapter quotidiennement les plans de traitement, au prix d'une augmentation de la durée de ceux-ci.

## 2. *Tumeurs du foie*

### a) Intérêt de la SBRT dans le CHC

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie, développée dans 90% des cas sur foie cirrhotique. L'étiologie la plus fréquente est l'éthylisme chronique, devant les hépatites virales (B et C) et la stéatose non alcoolique (NASH). En France, son incidence est de 6,56/100000 habitants avec un taux de mortalité de 5,67/100000 habitants (39). Dans le monde, il s'agit de la 6<sup>e</sup> incidence de cancer et de la 3<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer (40).

Les traitements standards « curatifs » sont la résection chirurgicale et la transplantation hépatique. La transplantation est la seule modalité traitant à la fois le cancer et la maladie cirrhotique sous-jacente. Pour les tumeurs inopérables, les traitements validés sont la radiofréquence, l'injection percutanée d'éthanol et la chimio-embolisation (41). La radiothérapie rentre progressivement dans ces standards de traitement, même si l'HAS considère qu'il est prématuré de recommander sa pratique en routine quotidienne en l'absence d'essai de phase III randomisé ayant démontré son bénéfice ; et ne doit être réalisée que dans des centres experts ou dans le cadre d'essais cliniques (42). Le NCCN considère qu'il s'agit d'une option pour les tumeurs inopérables (43). Cependant, nous avons aujourd'hui de nombreuses données concordantes sur l'efficacité et la sécurité de la SBRT dans le traitement des CHC.

Les données sur le contrôle local et la survie globale des principales études sur la SBRT des CHC sont résumées dans le *tableau 2*.

Les indications retenues en France aujourd'hui par accord d'experts sont les suivantes : CHC inopérable, score OMS < 2, 1 à 3 lésions  $\leq$  5 cm, volume de foie sain  $\geq$  700cc, cirrhose score Child-Pugh  $\leq$  B7 et une maladie extra-hépatique contrôlée (44).

Tableau 2 : principaux essais prospectifs ayant évalué la SBRT dans les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés

Auteurs	Année	Nbre patients	Dose totale (Gy)	Nbre fractions	Contrôle local à 1 et 2 ans	Survie globale à 1 et 2 ans
Tse et al. (45)	2007	31	24-54	6	65% / -	48% / -
Kwon et al. (46)	2010	42	30-39	3	72% / 72%	92,9% / 77,2%
Cardenes et al. (47)	2010	17	36-48	3	100% / 100%	75% / 60%
Andolino et al. (48)	2011	60	24-48	3-5	- / 90%	- / 67%
Kang et al. (49)	2012	50	42-60	3	- / 94,6%	- / 68,7%
Dewas et al. (50)	2012	17	27-45	3	89% / 89%	72% / 42,4%
Yoon et al. (51)	2013	93	30-60	3-4	94,8% / 92,1%	86% / 53,8%
Bujold et al. (52)	2013	102	24-54	6	87,2% / -	55% / -
Bibault et al. (53)	2013	75	24-45	3	89,9% / 89,8%	78,5% / 50,4%
Jang et al. (54)	2013	108	33-60	3	- / 87%	- / 63%
Sanuki et al. (55)	2014	185	35	5	97,5% / 90,7%	95% / 83%
Yamashita et al. (56)	2014	79	40-60	4	78,5% / -	52,9% / -
Huertas et al. (57)	2015	77	45	3	99% / 99%	81,8% / 56,6%
Wahl et al. (58)	2015	63	27-60	3-5	97,4% / 83,8%	74,1% / 46,3%

Scorsetti et al. (59)	2015	42	36-75	3-6	85,8% / 64,4%	77,9% / 45,3%
Shioazawa et al. (60)	2015	35	60	3-5	97,1% / -	95,2% / -
Que et al. (61)	2016	115	26-40	3-5	63,5% / -	85,3% / -
Weiner et al. (62)	2016	12	40-55	5	91% / -	38,1% / -
Gkika et al. (63)	2017	47	21-66	3-12	79% / -	40,1% / -
Lo et al. (64)	2017	89	25-60	4-6	78,1% à 3 ans	45,9% / -
Kubo et al. (65)	2018	65	30-60	4-8	100% à 3 ans	56,3% à 3 ans
Jeong et al. (66)	2018	119	30-60	3-4	97% à 3 ans	83,8% à 3 ans
Scher et al. (67)	2018	136	40-60	3	94,5% / 91%	79,8% / 63,5%
Uemoto et al. (68)	2018	121	30-64	4-20	78% / 66,8%	95% / 91,5%
Sapir et al.	2018	125	NR	3-5	96,5% / 91,3%	74,1% / 34,9%
Yeung et al. (69)	2019	31	40-55	3-5	94% / -	84% / -
Kim et al. (70)	2019	18	36-60	4	- / 80,9%	- / 81,3%

## b) Intérêt de la SBRT dans les métastases hépatiques

Environ 50% des tumeurs solides métastatiques développeront des métastases hépatiques (71). Les cancers primitifs les plus fréquemment rencontrés sont les cancers du sein, du poumon, du colon et du rectum. Historiquement, le traitement standard en cas de métastases hépatiques repose sur la chimiothérapie, avec des taux de survie à 5 ans variant de 0 à 17% selon le primitif (72,73). En cas de dissémination hépatique isolée de la maladie, le pronostic des patients est clairement amélioré avec le traitement focal de ces métastases chez des patients sélectionnés, avec une survie à 5 ans allant jusqu'à 50% (74). Le TNCD réserve le traitement focal de ces métastases à la chirurgie et l'évaluation de la résecabilité est avis d'experts (75).

Chez les patients non opérables, du fait de l'état général du patient, de la localisation des métastases hépatiques ou de leur nombre, d'autres traitements focaux sont réalisables, parfois selon un traitement multimodal, comme la radiofréquence et la radiothérapie stéréotaxique. De nombreuses études sont aujourd'hui disponibles sur l'évaluation de la SBRT dans la prise en charge des métastases hépatiques, avec d'excellents résultats. *Riou et al.* ont publié un état de l'art de la SBRT des métastases hépatiques avec les résultats cliniques et les différentes modalités de traitement disponibles (machines dédiées ou non, fractionnement, modalités de contrôle du positionnement et du suivi de la cible) (76).

Les données sur le contrôle local et la survie globale des principales études sur la SBRT des métastases hépatiques sont résumées dans le *tableau 3*.

La difficulté pour la lecture de ces résultats de la SBRT dans les tumeurs hépatiques réside dans la multiplicité des machines (accélérateur dédié ou non), des techniques, des modalités de prescription de la dose ou de la délinéation, rendant la comparaison entre ces études délicates (98).

Tableau 3 : principales études sur l'utilisation de la SBRT dans les métastases hépatiques

Auteurs	Année	Nbre patients	Dose totale (Gy)	Nbre fractions	Contrôle local	Survie globale
Herfarth et al. (77)	2001	37	14-26	1	67% à 18 mois	NR
Scheffter et al. {Citation}	2005	18	36-60	3	NR	NR
Hoyer et al. (78)	2006	44	45	3	79% à 2 ans	22% à 3 ans
Dawson et al. (79)	2006	34	24-57	6	NR	NR
Kavanagh et al. (80)	2006	36	60	3	93% à 18 mois	NR
Wulf et al.	2006	39	26-37,5	1-4	66% à 2 ans	32% à 2 ans
Katz et al. (81)	2007	69	30-55	10	57% à 20 mois	Médiane 14,5 mois
Ambrosino et al. (82)	2009	27	25-60	3	NR	NR
Lee et al. (83)	2009	68	27,7-60	6	71% à 1 an	Médiane 17,6 mois
Rusthoven et al. (84)	2009	47	36-60	3	95% à 1 an	30% à 2 ans
Goodman et al. (85)	2010	19	18-30	1	77% à 1 an	50,4% à 2 ans
Scorsetti et al. (86)	2011	61	75	3	94% à 1 an	83,5% à 1 an
Vautravers et al. (87)	2011	42	40-45	3-4	NR	48% à 2 ans
Stintzing et al. (88)	2013	14	24	1	87% à 1 an	Médiane 9,2 mois

Van de Voorde et al. (89)	2015	33	50-60	3-10	NR	68,8% à 2 ans
Andratschke et al. (90)	2015	74	30-35	3-5	48,3% à 3 ans	30% à 3 ans
Rubio et al. (91)	2016	21	36-60	3-5	94,4% à 1 an, 80,6% à 2 ans	95% à 1 an, 85,7% à 2 ans
Llacer-Moscardo et al. (92)	2017	41	40-50	5-10	90,3% à 6 mois	NR
Mendez Romero et al. (93)	2017	40	37,5-50,25	3	81% à 3 ans	65% à 3 ans
Scorsetti et al.	2018	61	75	3	94% à 1 an, 78% à 3 ans	85% à 1 an, 31% à 3 ans
Moon et al. (94)	2018	19	27,5-45	3-5	81% à 1 an	78% à 1 an
Onal et al. (95)	2018	22	54	3	100% à 1 an, 88% à 2 ans	85% à 1 an, 57% à 2 ans
Rosenberg et al. (96)	2019	20	30-60	5	80% à 21 mois	60% à 2 ans
Anstadt et al. (97)	2019	42	42-60	3	86% à 1 an, 80% à 2 ans	72% à 1 an, 62% à 2 ans

### c) Mouvements des tumeurs hépatiques en inter et intrafractions

Comme les tumeurs pancréatiques, les tumeurs hépatiques sont situées sous le diaphragme et ont des mouvements principalement liés à la respiration. L'implantation de marqueurs fiduciels dans le foie lors de la SBRT avec les accélérateurs « classiques » a permis de mesurer le déplacement de ces tumeurs en intra et interfractions. *Shimohigashi et al.* ont ainsi mesuré le déplacement de ces tumeurs pendant le traitement (intrafraction), ainsi qu'entre le scanner de simulation et chacune des séances de traitement (interfraction), en utilisant un scanner 4D et des CBCT 4D. Les patients étaient traités avec compression abdominale. Le déplacement moyen des tumeurs en intrafraction est de 1,7 mm latéralement, 2,4 mm dans le sens antéro-postérieur et 5,3 mm dans le sens crânio-caudal respectivement. Entre les fractions, le changement moyen de position des tumeurs était évalué à 0,6mm latéralement, 0,8 mm dans le sens antéro-postérieur, et 1,3 mm dans le sens crânio-caudal. Il y avait une corrélation élevée entre les mouvements mesurés lors de la simulation et lors de chacune des séances (99). Dans l'étude de *Brandner et al.*, le déplacement moyen du foie dans l'axe cranio-caudal lié à la respiration était de 1,3 cm (100). L'AAPM recommande de traiter par une technique de management du mouvement respiratoire comme la compression abdominale dès que le mouvement de la cible dépasse 5 mm. Si le patient ne peut pas tolérer la procédure, une autre technique de prise en compte du mouvement respiratoire doit alors être proposé (exemple : traitement en respiration bloquée, gating, etc.) (101)

Le contraste des tumeurs hépatiques étant beaucoup plus élevé en IRM qu'en tomodensitométrie, le déplacement des tumeurs a été évalué en acquisition ciné-IRM. Le déplacement maximal des tumeurs était de 2,4 mm latéralement, 4,4 mm dans l'axe antéro-postérieur et 14,7 mm dans l'axe crânio-caudal. Le déplacement dans l'axe crânio-caudal était plus élevé que celui supposé par le scanner 4D chez l'ensemble des patients (102).

### d) Utilisation de l'IRM-linac dans la SBRT des tumeurs hépatiques

Comme pour les tumeurs pancréatiques, le contraste en IRM pour le foie est meilleur que celui en tomodensitométrie. L'IRM-linac permet donc une délimitation précise de ces tumeurs, une redélimitation avant chaque séance si nécessaire (cf. déformation des tumeurs en cours de traitement), ainsi qu'un suivi de la cible (gating) permettant de réduire les marges du volume cible. Pour les tumeurs hépatiques périphériques proches des structures digestives, l'IRM bénéficie là aussi d'une délimitation plus précise de ces structures et de leurs interfaces avec le foie, permettant



donc de traiter avec de fortes doses par fraction et avec plus de sécurité. En effet, le foie est un organe sensible à l'irradiation. L'hépatite radique ou RILD (Radiation Induced Liver Disease) est une complication classique en cas de non-respect des contraintes de doses hépatiques. L'effet volume est particulièrement important car le risque de RILD est d'autant plus grand que le volume de foie sain irradié est élevé. La dose moyenne au foie et le volume de foie sain épargné sont très importants (103). De plus, les antécédents du patient sont un facteur à prendre en compte. En effet, la majeure partie des patients traités pour un CHC ont une cirrhose sous-jacente engendrant une fragilité nous incitant à réduire encore la dose reçue par le foie non tumoral. Les patients traités pour des métastases hépatiques ont souvent reçus plusieurs lignes de chimiothérapie, ont parfois été opérés, avec une répercussion importante sur le volume et la fonction hépatique (104). La réduction des marges est donc cruciale pour épargner au maximum le volume de foie non tumoral irradié et donne tout son intérêt au traitement guidé par IRM.

L'injection de produit de contraste permet d'améliorer encore la précision de la délimitation. *Wojcieszynski et al.* ont publié leur expérience de l'utilisation d'un produit de contraste, le gadoxetate, dans la SBRT par MRgRT des tumeurs hépatiques de 5 patients (105). En utilisant seulement une séquence True Fast Imaging (TRUFI, TR = 3,33 ms, TE = 1,43 ms, angle de bascule = 60°, FOV 40\*40\*43 cm), les tumeurs étaient correctement visualisées et suivies pendant le traitement pour l'intégralité des séances des 5 patients.

En cas de mauvaise visibilité des tumeurs hépatiques, notamment du fait de leurs petites tailles, certaines équipes utilisent des repères indirects pour le traitement par MRgRT-SBRT. *Boldrini et al.* ont présenté leur expérience du traitement de 2 métastases hépatiques de petite taille en utilisant la présence de 2 kystes biliaires proches comme cible indirecte permettant le gating. L'imagerie post-traitement était en faveur d'une réponse complète des 2 métastases (106). *Rosenberg et al.* ont publié la plus grosse série, à ce jour, de traitement par MRgRT-SBRT de tumeurs hépatiques (96). Le traitement était réalisé avec la première génération de MRIdian® (Cobalt) 26 patients ont été traités, avec un suivi médian de 21,2 mois. La dose médiane délivrée était de 50 Gy en 10 fractions. Aucune toxicité gastro-intestinale de grade 4 ou 5 n'a été retrouvée. La survie globale à 1 et 2 ans était de 69 et 60% respectivement. Au temps de suivi médian, la survie sans récurrence locale était de 80,4% (100% pour les CHC, 75% pour les métastases de cancers colorectaux, 83% pour les autres lésions), ce qui constitue d'excellents résultats, laissant donc à penser que l'escalade de dose des tumeurs hépatiques est efficace et réalisable avec IRM-linac.

### 3. *Cancers de prostate non préalablement irradiés*

#### a) Intérêt de la radiothérapie hypofractionnée dans le cancer de prostate

La radiothérapie externe (associée ou non à l'hormonothérapie) est un traitement de choix dans le traitement des cancers de prostate localisés ou localement avancés. L'augmentation de la dose totale (jusqu'à 78-80 Gy actuellement) a montré son bénéfice en terme de survie sans récurrence biochimique (107–109). En radiothérapie, le rapport  $\alpha/\beta$ , provenant du modèle linéaire quadratique, est un rapport utilisé pour mesurer la sensibilité à la dose par fraction des différents tissus (tumoraux et sains). Du fait d'un  $\alpha/\beta$  faible du cancer de prostate (entre 1,5 et 3), les fortes doses par fraction (radiothérapie hypofractionnée) sont prétendues augmenter la probabilité de contrôle tumoral tout en diminuant les toxicités aux organes à risque ( $\alpha/\beta$  élevé). Plusieurs essais randomisés récents ont évalué l'hypofractionnement modéré par rapport à un fractionnement conventionnel.

Dans l'essai de non infériorité *RTOG 0415* (110), le schéma hypofractionné (70 Gy en 28 fractions) n'était pas inférieur au schéma standard de radiothérapie sans augmentation de dose (73,8 Gy en 41 fractions) en termes de DFS à 5 ans (85.3% (95% CI, 81.9 - 88.1) vs. 86.3% (95% CI, 83.1 - 89.0)), dans les cancers de prostate de faible risque. Les taux de toxicités génito-urinaires et gastro-intestinales tardives de grade 2 et 3 étaient en revanche augmentées dans le groupe hypofractionnement (HR 1,31 à 1,59).

L'essai *CHHiP* (111) a comparé un schéma à dose conventionnelle de 74 Gy en 37 fractions à deux schémas d'hypofractionnement modéré de 60 Gy en 20 fractions ou 57 Gy en 19 fractions. La majorité des patients avaient un cancer de prostate de risque intermédiaire. La DFS à 5 ans n'était pas différente entre les groupes 74 Gy et 60 Gy (88.3% (95% CI, 86.0-90.2) vs. 90.6% (88.5-92.3)), mais inférieure dans le groupe 57 Gy (85.9% (83.4-88.0)). Il n'y avait pas de différence de toxicité tardive digestive ou urinaire entre les 3 groupes.

*Incrocci et al.* ont publié les résultats de l'essai *HYPRO* (112) comparant un bras standard de radiothérapie avec augmentation de dose à 78 Gy en 39 fractions à un bras hypofractionnement 64,6 Gy en 19 fractions dans les cancers de prostate de risque intermédiaire ou à haut risque. La DFS à 5 ans n'était pas supérieure dans le groupe hypofractionnement (80.5% (95% CI 75.7-84.4) vs. 77.1% (71.9-81.5)). Il y avait plus de toxicités génito-urinaires tardives de grade 3 dans le groupe hypofractionnement (19.0% [95% CI 15.2-23.2] vs. 12.9% [9.7-16.7],  $p=0.021$ ), mais pas plus de toxicités tardives gastro-intestinales (2.6% [95% CI 1.2-4.7] vs. 3.3% [1.7-5.6]  $p=0.55$ ).

L'ensemble de ces données tendent à imposer l'hypofractionnement comme une bonne option dans la radiothérapie externe pour les cancers de prostate de risque bas et intermédiaire. La non-infériorité semble être établie face à une radiothérapie sans augmentation de dose en termes de contrôle tumoral ; la crainte restant sur le taux de toxicités tardives. Cette toxicité pourrait être diminuée par la diminution des marges PTV permises par le gating de la prostate via l'IRM linac, motivant son utilisation dans cette indication.

Les données sur l'hypofractionnement extrême (stéréotaxie) dans les cancers de prostate de faible risque sont moins solides. *King et al.* ont publié les résultats d'un essai prospectif non comparatif (113). 36,25 Gy étaient délivrés en 5 fractions. Les résultats cliniques étaient similaires à ceux connus dans la littérature avec un fractionnement standard. Les toxicités tardives étaient rares (0% de toxicités rectales de grade 3, 3% de toxicités vésicales de grade 3, aucune toxicité de grade 4 ou 5).

#### b) Mouvements de la prostate en inter et intrafractions

*Ramiandrisoa et al.* ont publié une revue de la littérature sur les variations anatomiques de la prostate pendant la radiothérapie (mouvements et déformations de la prostate en inter et intrafractions) (114). L'utilisation de marqueurs fiduciels intraprostatiques pour la réalisation de la radiothérapie a permis une évaluation très précise de ces variations. En intrafractions, le déplacement moyen de la prostate est maximal dans l'axe antéropostérieur (1,0-4,5mm), suivi de l'axe craniocaudal (0,7-4,7 mm) et latéral (0-3,7mm, avec des déplacements maximums atteignant respectivement 1,8, 1,4 et 1,7 cm dans ces trois axes. En interfractions, les déplacements moyens sont de 0,4-2,9 mm dans l'axe antéropostérieur, 0,2-3,4 mm dans l'axe craniocaudal et 0-2 mm dans l'axe latéral. Les déplacements maximums sont respectivement de 1,2 cm, 1,0 cm et 0,6 cm dans ces trois axes. Ces variations sont en grande partie liées au remplissage vésical et rectal, entraînant des mouvements de translation et de bascule de la prostate (115–117). En cours d'irradiation, l'éventuel passage d'un gaz dans le rectum peut entraîner un mouvement de la prostate vers l'avant, mouvement qui peut ne pas être anticipé par l'imagerie de positionnement et entraînant alors un risque de surdosage au rectum et de sous-dosage à la prostate. Dans le cas d'un traitement par gating avec IRM linac, un mouvement antérieur de la prostate faisant sortir le volume des limites fixées a priori va interrompre momentanément l'irradiation jusqu'au retour de la prostate au sein du volume prédéfini, permettant une délivrance plus exacte de la dose planifiée.

### c) Utilisation de l'IRM linac dans les cancers de prostate

*Tetar et al.* ont publié une série de 140 patients traités par le système MRIdian® (ViewRay, Inc., Mountain View, CA) (118). Les patients traités avaient un adénocarcinome de prostate de stade localisé (T1-T3b), sans symptômes urinaires sévères. Pour les faibles risques, seule la prostate était délimitée dans le CTV ; pour les risques intermédiaires et élevés, la prostate ainsi que la base des vésicules séminales étaient incluses. Le PTV était généré par expansion automatique uniforme de 3 mm autour du CTV. La dose délivrée était de 5 fractions de 7,25 Gy, sauf pour 10 patients avec une tumeur proche de l'urètre et où la dose était de 5 fractions de 7 Gy. Au total, 700 fractions ont été délivrées. Pour 97% des séances, une adaptation du plan de traitement a été réalisée, avec dans tous les cas un respect des contraintes de doses après réoptimisation. Les données de toxicités, et encore plus de résultats cliniques, ne sont pas encore matures.

*Hegde et al.* ont montré l'utilité du suivi de la prostate par ciné-IRM lors du traitement par IRM-linac, avec des mouvements ou déformation de la prostate de par les distensions rectales lors du passage d'un gaz (119). En cas de mouvements trop importants de la prostate, l'irradiation s'interrompt jusqu'au retour de la prostate dans les limites anatomiques déterminées a priori.

## 4. Récidives tumorales intraprostatiques isolées

La question du traitement de rattrapage en cas de récurrence intraprostatique d'un cancer de prostate primo-traité par radiothérapie externe ou par curiethérapie est l'objet de controverses. La définition de la récurrence biochimique après irradiation externe d'un cancer de prostate a été fixée comme suit : nadir du PSA après traitement + 2 ng/mL (120). Historiquement, le traitement de cette récurrence est basé sur l'hormonothérapie, source d'effets secondaires importants chez des patients qui pourront être amenés à la recevoir de nombreuses années (121). Devant l'avènement des nouveaux examens d'imagerie, que cela soit l'IRM pelvienne multiparamétrique ou les examens de médecine nucléaire (TEP scanner à la choline ou au PSMA), de plus en plus de patients sont diagnostiqués avec une récurrence intraprostatique isolée suite à une augmentation du PSA après irradiation. (122–124). Pour ces patients, plusieurs thérapeutiques sont envisageables. La prostatectomie a été le premier traitement envisagé. *Chade et al.* ont publié une revue de la littérature sur la prostatectomie de rattrapage (125). Le taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans varie de 47 à 82%. Le principal écueil de ce type de traitement réside dans le risque élevé de complications de cette chirurgie délicate en territoire irradié. On note un taux d'incontinence urinaire de 21 à 90% selon les séries et un taux de dysfonction érectile de 80 à 100%. De ce fait,

d'autres techniques de rattrapage ont été évaluées, comme la cryothérapie ou les ultrasons de haute intensité (HIFU), avec des taux de survie sans récurrence biochimique de l'ordre de 50 à 70% à 5 ans (126,127).

*Pasquier et al.* ont publié une série rétrospective sur l'irradiation stéréotaxique de rattrapage des récurrences isolées intraprostatiques de cancer de prostate préalablement irradiés (128). La dose médiane prescrite était de 36 Gy en 6 fractions. Avec un suivi médian de 29,3 mois, le taux de survie sans seconde récurrence biochimique était, à 3 ans, de 55%. A 3 ans, la toxicité génito-urinaire de grade  $\geq 2$  était de 20,8%. Suite à ces résultats, un essai de phase II (GETUG-AFU 31) est cours. Cette situation clinique semble particulièrement adaptée à l'utilisation de la radiothérapie guidée par IRM.

## 5. *Récurrences tumorales abdomino-pelviennes*

### a) Intérêt de la SBRT dans les récurrences tumorales isolées abdomino-pelviennes

Le traitement des maladies oligométastatiques a vu récemment la radiothérapie stéréotaxique prendre une place majeure via la publication de l'essai SABR-COMET (129). 99 patients présentant une maladie oligométastatique (1-5 lésions) étaient randomisés entre traitement standard (chimiothérapie palliative) et SBRT de tous les sites métastatiques. La survie globale était significativement augmentée dans le groupe SBRT, 41 mois vs 28 mois.

Avant cette étude, d'autres auteurs avaient démontré la faisabilité et l'efficacité de la SBRT dans la prise en charge des récurrences tumorales abdomino-pelviennes. *Dagoglu et al.* ont publié une série de 18 patients traités par SBRT pour une récurrence pelvienne de cancers colorectaux (130). Le contrôle local était de 89% avec une survie globale de 43 mois. Il était retrouvé une toxicité de grade 4 (perforation intestinale) et trois toxicités de grade 3 (neuropathie, hydronéphrose). *Ling et al.* ont publié une série rétrospective de 20 patientes traitées par SBRT pour une récurrence ganglionnaire en territoire irradié de néoplasies gynécologiques (131). La dose prescrite allait de 40 à 45 Gy en 5 fractions. Avec un suivi médian de 31,2 mois, le contrôle local à 3 ans était de 61,4% et la survie globale de 51,9%.

A la lumière de ces résultats, on constate que l'irradiation stéréotaxique des récurrences abdomino-pelviennes, en territoire préalablement irradié ou non, apporte de très bons résultats carcinologiques, et doit donc se discuter en cas de résection chirurgicale non réalisable ou trop

morbide. Le principal écueil reste la toxicité, particulièrement tardive, d'autant plus s'il s'agit d'un territoire déjà irradié.

b) Utilisation de l'IRM-linac dans la SBRT des récidives abdomino-pelviennes

La précision de l'irradiation avec réduction maximale de la dose aux OAR, tout en maintenant une dose ablative à la tumeur, a d'autant plus de sens dans ces récidives abdomino-pelviennes, qu'elles surviennent fréquemment en territoire irradié. En effet, la radiothérapie fait partie de l'arsenal classique des pathologies gynécologiques, digestives et urologiques. De fait la dose de tolérance des OAR est souvent très faible en cas de seconde irradiation. La MRgRT présente donc un grand intérêt dans l'irradiation de ces pathologies.

Nous ne disposons pas à ce jour d'étude spécifique sur l'utilisation de la MRgRT dans ces récidives abdomino-pelviennes. En revanche, nous pouvons extrapoler les résultats d'autres études. Dans l'essai de phase I de *Henke et al.* sur l'utilisation de la MRgSBRT dans la prise en charge de néoplasies abdomino-pelviennes, la dose prescrite était de 50 Gy en 5 fractions (6). Sur les 97 fractions réalisées dans le cadre de l'essai, 81 ont vu le plan de traitement être adapté, soit pour violation des contraintes aux OAR, soit pour possibilité d'augmentation de la dose au PTV. L'adaptation du plan de traitement augmentait la couverture du PTV dans 64/97 fractions. Aucune toxicité de grade  $\geq 3$  n'était retrouvée.

*Palacios et al.* ont étudié le rôle de l'adaptation quotidienne du plan de traitement dans la prise en charge par MRgSBRT de métastases surrenaliennes (132). 17 patients étaient traités pour un total de 84 fractions. Une image IRM était réalisée avant chaque séance, suivie d'un recalage rigide sur le GTV de l'image IRM pré-traitement. Après adaptation des contours, une optimisation du plan de traitement était réalisée et comparée au plan de traitement initial calculé sur l'imagerie du jour. En interfraction, des déplacements maximums de 17, 27 et 36 mm étaient retrouvés respectivement pour l'estomac, le grêle et le duodénum ; avec des modifications de volume de 23,8, 20,5 et 20,9 cm<sup>3</sup>. Le recalcul du plan de traitement initial sur l'anatomie du jour retrouvait un sous-dosage au PTV ou un surdosage aux OAR dans 1/3 des cas, démontrant l'intérêt de l'adaptation quotidienne des plans de traitement. L'optimisation des plans de traitement améliorait la couverture tumorale dans 63% des cas.

### III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

#### A. Sélection des patients

Les patients devaient être en bon état général (score OMS entre 0 et 2), sans contre-indications pour l'IRM (claustrophobie, corps étranger métalliques dans le champ de traitement, pacemaker contre-indiqués etc.).

Pour les tumeurs pancréatiques primitives, les patients ne devaient pas avoir de métastases à distance (à l'exception d'un patient pour lequel la maladie métastatique était limitée et contrôlée), et devaient présenter une réponse ou une stabilité en cas de chimiothérapie d'induction.

Pour les CHC, les patients ne devaient pas présenter de cirrhose sous-jacente supérieure au stade Child A. Pour les métastases hépatiques, la maladie devait être contrôlée par ailleurs.

Pour les réirradiations de récidives intraprostatiques isolées, les patients étaient sélectionnés selon certains critères supplémentaires : pas de toxicités *baseline* (consécutives à la première irradiation) gastro-intestinales ou génito-urinaires de grade  $> 2$ , un intervalle entre les deux irradiations supérieur à 12 mois, pas de métastases à distance, une récurrence histologiquement prouvée ou à haut niveau d'évidence (augmentation du PSA confirmée sur deux prélèvements successifs, lésion PIRADS 5 sur l'IRM ou PET choline positive).

L'étude était approuvée par le comité éthique du centre et tous les patients ont signé un consentement éclairé avant le traitement.

#### B. Simulation

Tous les patients avaient un scanner de simulation suivi directement d'une IRM de simulation sur le MRIdian pour assurer la reproductibilité de la configuration anatomique. Les images du scanner et de l'IRM de simulation étaient fusionnées (recalage rigide). Les images IRM étaient utilisées pour la délimitation et les images scanner pour le calcul de dose. Si besoin, une injection de produit de contraste était faite lors de la simulation (produit de contraste iodé pour le scanner, gadolinium pour l'IRM). Lors du scanner de simulation, des antennes « factices » avec propriétés d'atténuation des électrons similaires aux vraies antennes IRM étaient positionnées sur le patient. L'acquisition IRM était faite en séquence TRUFISP (T1/T2, respiration libre ou bloquée selon les localisations traitées, de 17 à 173 secondes, résolution de 1,5 x 1,5 mm, champ de vue de 45 x 30 x 36 cm à 45 x 45 x 24 cm maximum).

Pour les tumeurs pancréatiques et hépatiques, une contention personnalisée (Totim®) était réalisée avec les bras le long du corps.

### C. Prescription du traitement

Le GTV était délinéé en utilisant les informations des imageries de simulation (IRM et scanner) et des imageries diagnostiques (TDM, IRM, PET scanner au FDG ou à la choline). Les organes à risque étaient délinéés sur l'imagerie de simulation MRIdian ® non injectées.

Une marge isotropique de 3 à 5 mm était appliquée pour le PTV. Si nécessaire, un PTV optimisé (PTV<sub>opti</sub>) était défini comme suit :  $PTV_{opti} = PTV - OAR + 5 \text{ mm}$ . La planification du traitement était faite sur le TPS Viewray®, avec normalisation sur la D50 (100% de la dose de prescription couvre 50% du volume cible) assurant une couverture de 95% du volume cible par l'isodose 95%.

### D. Contraintes de doses

Les contraintes de doses utilisées sont résumées dans le *tableau 4*. Pour les récurrences intraprostatiques, les contraintes utilisées sont celles du protocole GETUG-AFU 31 (133). Pour l'irradiation des cancers de prostate en primo-traitement, les contraintes utilisées sont celles du protocole RPAH-1(134) . Pour les autres localisations, les contraintes de doses sont celles classiquement admises dans la littérature sur la radiothérapie hypofractionnée extracrânienne (135,136).



Tableau 4 : contraintes de dose utilisées pour la radiothérapie hypofractionnée guidée par IRM

<b>Organe à risque / 5 fractions</b>	<b>Contrainte</b>
Œsophage	Dmax < 35 Gy
	V19,5 < 5 cc
Duodénum	Dmax < 32 Gy
	V18 < 5 cc
Estomac	Dmax < 32 Gy
	V18 < 5 cc
Intestin grêle	Dmax < 32 Gy
	V19,5 < 5 cc
Colon	Dmax < 32 Gy
	V25 < 5 cc
Foie - PTV	Dmédiane < 15 Gy
	V<15 Gy> > 700 cc
Canal médullaire	Dmax < 25 Gy
Cœur	Dmax < 35 Gy
	V32 < 15 cc
Reins	Reins totaux : V<17,5 Gy> > 200 cc
	Rein homolatéral : V<14,5 Gy> > 130 cc
<b>Protocole GETUG 31 / 5 fractions</b>	
Paroi rectale	V27 < 2 cc
	V12 < 20%
Paroi vésicale	V27 < 5 cc
	V12 < 15%
Urètre	V36 < 1 cc
Urètre + 3 mm	V24 < 30%
	D max < 39 Gy
<b>Protocole RPAH / 20 fractions</b>	
Rectum	Dmax < 62 Gy
	V58,9 < 1 cc
Vessie	Dmax < 63 Gy
	V62 < 1 cc
Têtes fémorales	Dmax < 46 Gy

## E. Description de la procédure de traitement

### 1. *Traitement non adaptatif*

Tous les patients étaient centrés sur le volume cible après acquisition de l'image IRM du jour (protocole d'imagerie identique à celui de la simulation). Après recalage rigide sur le GTV, une structure de *tracking* était choisie et délinéée pour suivi de la cible pendant l'irradiation sur des séquences sagittales ciné-IRM. Le faisceau d'irradiation s'arrêtait quand les contraintes prédéfinies n'étaient pas respectées (le plus souvent : plus de 5% de la structure suivie dépassant de 3 mm ou plus sa position initiale)

### 2. *Traitement adaptatif*

Tous les patients étaient centrés sur le volume cible après acquisition de l'image IRM du jour (protocole d'imagerie identique à celui de la simulation). Après recalage rigide sur le GTV, les contours des OAR étaient propagés de manière élastique sur l'image IRM du jour. Si les contours des OAR n'étaient pas optimaux, il pouvait être modifiés *online* par le médecin. Le plan initial était ensuite évalué par le physicien et par le médecin sur l'image du jour. Si toutes les contraintes de doses étaient respectées, le traitement était effectué avec plan initial (fractions non adaptées). Dans le cas contraire, en cas de couverture tumorale insuffisante ou de doses inacceptables aux OAR, le plan initial était optimisé par le TPS intégré (fractions adaptées). La carte de densité électronique (transférée depuis le scanner de simulation sur l'image IRM du jour) et le contour de la peau étaient vérifiés pour s'assurer du recalcul correct du plan. Une assurance qualité du nouveau plan optimisé était conduite au travers d'un recalcul du plan par un second algorithme Monte Carlo avant l'irradiation. Le suivi de la cible était réalisé en choisissant une structure avec un contraste suffisant sur des acquisitions ciné-IRM sagittales. Le faisceau d'irradiation s'arrêtait quand les contraintes prédéfinies n'étaient pas respectées (le plus souvent : plus de 5% de la structure suivie dépassant de 3 mm ou plus sa position initiale). La *figure 4* présente un résumé de la procédure de traitement en cas de traitement adaptatif.

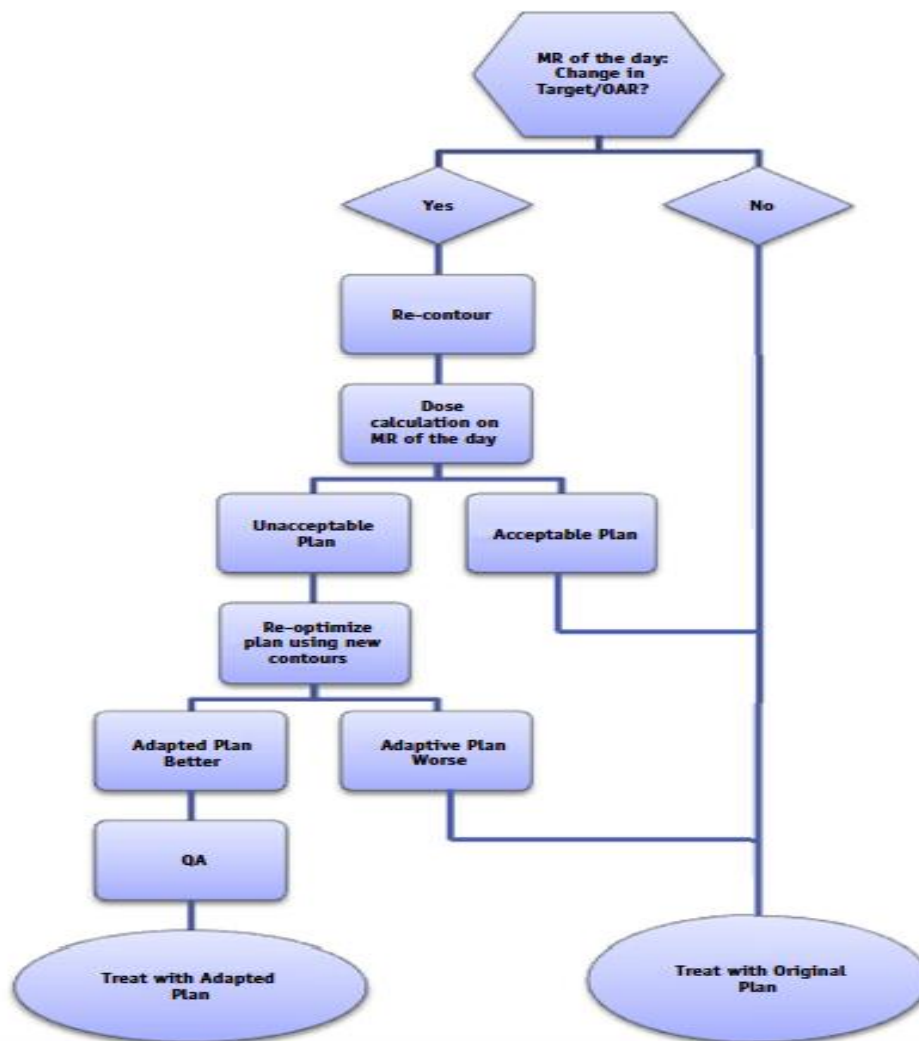


Figure 4 : description de la procédure de traitement classiquement utilisée lors de la radiothérapie adaptative guidée par IRM. D'après Acharya et al. (5)

## F. Evaluation clinique et paraclinique

Tous les patients étaient évalués cliniquement avant, pendant (une fois par semaine) et après le traitement. A chaque consultation, les toxicités étaient relevées et gradées selon le CTCAE v5.0. Selon la localisation tumorale, un suivi radiologique (TDM, IRM, PET scan) et biologique (avec marqueurs tumoraux si concernés) était réalisé après le traitement.

## G. Evaluation dosimétrique

En cas de traitement adaptatif, lors de chaque séance adaptée, le plan prédit (predicted, plan initial appliqué aux images du jour) et le plan délivré (delivered, nouveau plan sur les images du jour) était comparé *a posteriori* entre eux et avec le plan dosimétrique initial (plan). Les

couvertures tumorales et les contraintes de doses aux OAR étaient comparées. Les résultats étaient analysés statistiquement par test de Student apparié ou par un test de Wilcoxon lorsque les conditions de validité du test de Student apparié n'étaient pas satisfaites).

## IV. RESULTATS

### A. Population de l'étude

Soixante-deux patients ont été traités sur le MRIdian<sup>®</sup> entre le 21/10/2019 et le 27/03/2020. L'ensemble des patients traités ont été inclus dans l'étude, avec un recueil prospectif des données. Il y avait 50 hommes (81%) et 12 femmes (19%), avec un âge médian de 72,5 ans. Les caractéristiques initiales des patients sont présentées localisation par localisation dans les paragraphes suivants.

### B. Tumeurs pancréatiques

Les caractéristiques initiales des patients traités pour une tumeur pancréatique sont présentées dans le *tableau 5*. Quinze patients ont été traités; il y avait 9 hommes et 6 femmes pour un âge médian de 69 ans. La maladie était classée localement avancée dans 67% des cas. Treize patients (87%) étaient traités pour un adénocarcinome pancréatique, un patient (7%) était traité pour une métastase pancréatique d'un carcinome rénal et un autre patient (7%) était traité à la fois sur le pancréas et sur une métastase hépatique. Quatorze patients (93%) ont eu chimiothérapie d'induction. Aucun patient n'avait de chimiothérapie concomitante à l'irradiation. Le Ca19-9 médian était à 64,20 UI/mL.

La dose prescrite était de 50 Gy pour 12 patients, 40 Gy pour 2 patients et 37,5 Gy pour 1 patient, à chaque fois délivrée en 5 fractions. La durée moyenne des séances était de 91 minutes (minimum 72 min, maximum 114 min). L'étalement médian (temps entre la première et la dernière séance) était de 6 jours (minimum 4 jours, maximum 11 jours).

Tableau 5 : caractéristiques initiales des patients traités pour une tumeur pancréatique

	N	%	Minimum	Maximum	Médiane
<b>Age</b>	15		46	85	69
<b>Sexe</b>					
Femme	6	40			
Homme	9	60			
<b>Maladie</b>					
Borderline	2	13			
Localement avancée	10	67			
Récidive	1	7			
Localement avancée + récidive méta hépatique	1	7			
Métastase	1	7			
<b>Traitement antérieur</b>					
Chirurgie	1	7			
Chimiothérapie	12	80			
Chimiothérapie + CAR-T cells	1	7			
Chirurgie + chimiothérapie	1	7			
<b>Traitement concomitant</b>					
Non	15	100			
<b>Score OMS</b>					
0	3	20			
1	12	80			
<b>CA 19-9 (UI/mL) avant RT</b>					
NC	2	13	6,40	3444,00	64,20

### 1. Résultats dosimétriques

Toutes les séances ont été réalisées de façon adaptative pour tous les patients. L'ensemble des résultats dosimétriques et des comparaisons entre les trois plans sont présentées dans le *tableau 6*. Le plan planifié correspond au plan validé initialement avant le début du traitement. Le plan prédit correspond au plan planifié appliqué aux modifications anatomiques quotidiennes (après redélimitation des OAR). Le plan délivré correspond au nouveau plan (après adaptation ou optimisation dosimétrique) recalculé quotidiennement après modifications anatomiques (redélimitation des OAR). Pour les paramètres dosimétriques de couverture tumorale (PTV<sub>opti</sub> V100%, PTV<sub>opti</sub> V95%, GTV V100% et GTV V95%), il y avait un bénéfice statistiquement significatif à adapter la dosimétrie (plan délivré meilleur que le plan prédit). La couverture tumorale, le plus souvent mesurée par le PTV<sub>opti</sub> V95% (volume de PTV optimisé recevant 95% de la dose) montrait un gain moyen en faveur des plans délivrés par rapport aux plans prédits de 3,41% (89,08% vs 85,67% ; p < 0,01). Sur ce paramètre de couverture tumorale, la dosimétrie planifiée était meilleure que les dosimétries prédites et délivrées (PTV<sub>opti</sub> plan médian = 94,56%

vs. 89,08% et 85,67%,  $p < 0,01$ ). Concernant les OAR, il n'y avait aucune différence entre les trois plans sur les reins et sur la moelle spinale. En revanche, il y avait un bénéfice statistiquement significatif en faveur des plans adaptés comparativement aux plans prédits sur les contraintes des organes à risque digestifs (estomac, duodénum, intestin grêle, colon). Le bénéfice le plus important était sur la Dmax duodénale (dose maximale reçue par le duodénum) avec un gain de 7,04 Gy (27,92 Gy vs 34,96 Gy ;  $p < 0,01$ ). En absence d'adaptation (plans prédits), les contraintes de dose maximales à l'estomac, au duodénum, et à l'intestin grêle étaient dépassées. Il y avait en revanche une meilleure épargne des OAR sur les dosimétries planifiées comparativement aux plans prédits et délivrés sur tous les paramètres exceptés la V18 duodénale (volume de duodénum recevant 18 Gy) et la V28 gastrique (volume d'estomac recevant 28 Gy). La *figure 3 (a et b)* montre une représentation graphique des différences entre les trois plans pour différents paramètres dosimétriques de couverture tumorale et des OAR, et ce pour chaque patient. Globalement, on voit pour les résultats de couverture tumorale (PTV opti et GTV) que le plan prédit (en orange) est quasi-systématiquement au-dessous du plan délivré (en gris), illustrant le bénéfice à optimiser quotidiennement la dosimétrie. Néanmoins, le plan délivré reste légèrement inférieur au plan planifié du fait de la priorité donnée à la protection des OAR. Pour les OAR digestifs (estomac, duodénum, grêle), on voit que le plan prédit (orange) est très souvent inacceptable, dépassant les contraintes maximales autorisées (32 Gy), illustrant le bénéfice de l'adaptatif en termes de protection de ces organes.

Tableau 6 : comparaison statistique (test de Student) entre les trois plans dosimétriques (planifié, prédit, délivré) pour les patients traités pour une tumeur pancréatique, différence significative si  $p < 0,05$

Variables dosimétriques	Planifié médian (min – max)	Prédit médian (min – max)	Délivré médian (min – max)	p-value		
				Planifié / Prédit	Planifié / Délivré	Prédit / Délivré
PTVopti V100%	63,83 (45,94 – 78,65)	55,16 (33,49 – 71,84)	61,92 (44,40 – 81,41)	< 0.01	0.17	< 0.01
PTVopti V95%	94,56 (74,18 – 98,64)	85,35 (73,38 – 94,29)	93,36 (72,22 – 98,42)	< 0.01	< 0.01	< 0.01
GTV V100%	66,64 (50,18 – 89,84)	58,50 (43,40 – 82,20)	66,79 (43,97 – 88,84)	< 0.01	0.03	0.01
GTV V95%	93,96 (71,50 – 100)	89,42 (66,48 – 98,07)	87,71 (62,18 – 99,98)	< 0.01	< 0.01	0.39
Reins V18Gy (%)	2,45 (0 – 16,64)	2,14 (0 – 13,33)	1,48 (0 – 16,26)	0.17	0.41	0.24
Moelle Dmax	17,47 (12,44 – 22,90)	17,68 (11,79 – 21,72)	18,15 (13,11 – 23,03)	0.33	0.42	0.90
Estomac Dmax	28,96 (20,61 – 30,98)	34,72 (11,89 – 49,29)	28,39 (11,49 – 30,64)	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Estomac V28Gy (cc)	0,05 (0 – 5,90)	1,77 (0 – 7,61)	0,03 (0 – 6,26)	< 0.01	0.13	< 0.01
Duodénum Dmax	28,58 (20,36 – 31,00)	34,96 (22,92 – 51,53)	27,92 (20,90 – 33,80)	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Duodénum V18Gy (cc)	3,57 (1,31 – 11,92)	5,09 (0,86 – 16,30)	3,94 (1,24 – 9,30)	0.01	0.70	< 0.01
Grêle D max	26,81 (7,08 – 29,22)	31,25 (11,40 – 43,40)	25,84 (11,25 – 27,52)	< 0.01	0.02	< 0.01
Grêle V19,5Gy (cc)	1,73 (0 – 6,53)	2,40 (0,09 – 13,44)	1,89 (0 – 7,20)	0.14	< 0.01	< 0.01
Colon Dmax	27,88 (15,58 – 29,76)	27,72 (9,23 – 50,98)	25,90 (12,51 – 29,11)	< 0.01	0.01	< 0.01
Colon V25Gy (cc)	0,18 (0 – 1,39)	0,30 (0 – 7,95)	0,15 (0 – 0,85)	< 0.01	< 0.01	< 0.01

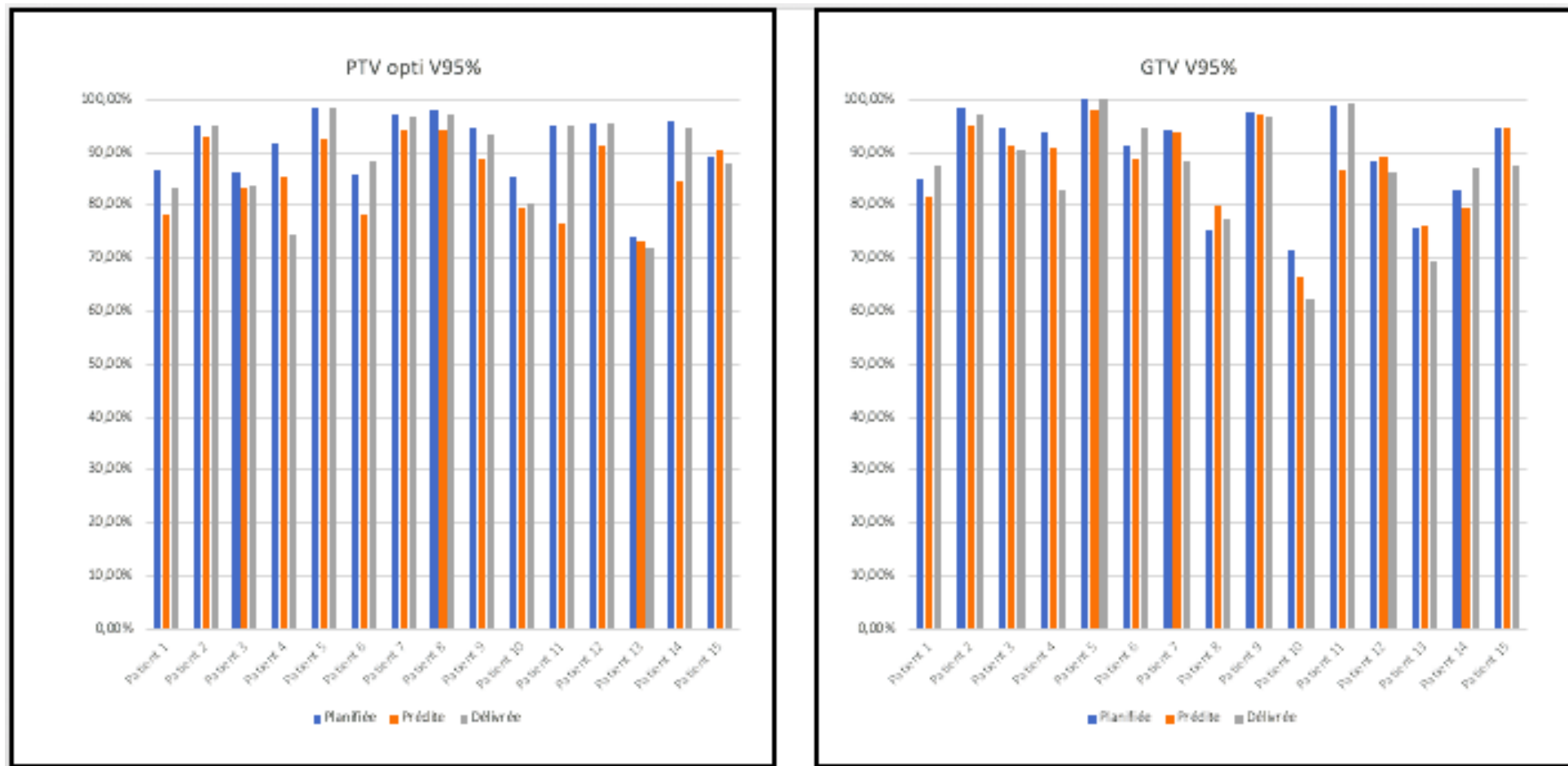


Figure 3a : comparaison des résultats dosimétriques moyens obtenus pour chaque patient et pour chaque plan (planifié en bleu, prédite en orange, délivrée en gris) pour le PTV opti 95% et le GTV 95%



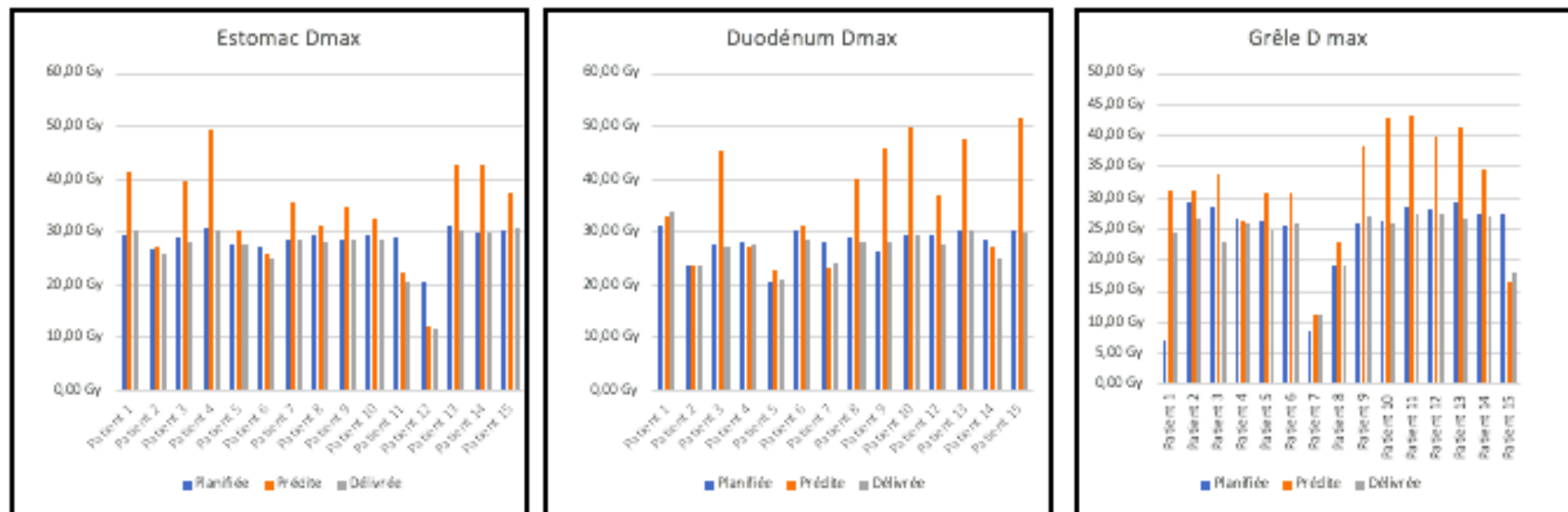


Figure 3b : comparaison des résultats dosimétriques moyens obtenus pour chaque patient et pour chaque plan (planifié en bleu, prédit en orange, délivré en gris) pour la Dmax à l'estomac, au duodénum et au grêle

## 2. Tolérance aiguë du traitement

Les toxicités pendant le traitement, à 1 et 3 mois post-traitement sont résumées dans le *tableau 7*. Le traitement était bien toléré avec seulement une toxicité de grade 3 (fistule post-opératoire chez un patient réséqué après la radiothérapie) et aucune toxicité de grade 4 ou 5. Les toxicités les plus fréquentes étaient l'asthénie (27% de grades 1, aucun grades 2), les nausées (27% de grades 1, 13% de grades 2) et la diarrhée (13% de grades 1, 7% de grades 2).

*Tableau 7 : Toxicités aiguës du traitement chez les patients traités pour une tumeur pancréatique (eval = évaluation, ttt = traitement)*

	Grade 0 N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	NC N (%)	NA
<b>Asthénie</b>						
Eval fin ttt	11 (73)	4 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Douleurs abdominales</b>						
Eval fin ttt	14 (93)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	12 (86)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	3
<b>Diarrhées</b>						
Eval fin ttt	12 (80)	2 (13)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	11 (79)	2 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	3
<b>Constipation</b>						
Eval fin ttt	13 (87)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	12 (86)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	3
<b>Nausées-vomissements</b>						
Eval fin ttt	9 (60)	4 (27)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	12 (86)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	3
<b>Gastrite</b>						
Eval fin ttt	15 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	13 (93)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	3
<b>Entérite</b>						
Eval fin ttt	13 (87)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	13 (93)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	3
<b>Ulcère gastro-duodénal ou intestinal</b>						
Eval fin ttt	15 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	13 (93)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)	3
<b>Fistule digestive</b>						
Eval fin ttt	15 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	13 (93)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	5 (42)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	6 (50)	3
<b>Autres toxicités gastro-intestinales</b>						
Eval fin ttt	15 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Eval 1 mois post ttt	13 (93)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1
Eval 3 mois post ttt	5 (42)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	6 (50)	3

### 3. Résultats cliniques

Un mois après le traitement, tous les patients étaient en vie. A l'imagerie, douze patients (80%) étaient contrôlés localement. Onze patients (73%) avaient une maladie stable, 2 patients (15%) avaient une évolution métastatique, 1 patient (8%) avait une évolution uniquement locale et 1 patient avait une évolution locale et métastatique (8%).

Trois mois après le traitement, tous les patients étaient en vie. 10 des 11 patients qui avaient une maladie stable ont été réévalués à l'imagerie. Deux patients (20%) ont présenté une évolution métastatique dont l'un des deux avec une évolution également locale. Neuf patients (90%) étaient contrôlés localement. Deux patients ont pu être opérés. Les résultats étaient ypT2N0 pour l'un et ypT1cNO pour l'autre, les deux avec des réponses histologiques (fibrose) majeures sur la pièce opératoire.

Au total, sur la population initiale, 3 mois après le traitement, 8 des 14 patients (57%) réévalués avaient une maladie stable, et 11 patients (79%) étaient contrôlés localement.

#### C. Récidives intra-prostatiques

Les caractéristiques initiales des patients traités pour une récidive intra-prostatique isolée d'un cancer de prostate préalablement irradié sont présentées dans le *tableau 8*. Vingt patients ont été traités, avec un âge médian de 76 ans. Les traitements antérieurs variaient entre radiothérapie externe (+/- hormonothérapie concomitante), curiethérapie, ablatherm et HIFU. La dose médiane de la première irradiation était de 74 Gy, avec un intervalle médian entre les deux irradiations de 123,5 mois. Quatre patients (20%) avaient une hormonothérapie concomitante à la réirradiation. Le PSA médian avant réirradiation était de 3,54 ng/mL.

La dose prescrite était de 30 Gy en 5 fractions pour 12 patients (60%), 27,5 Gy en 5 fractions pour 5 patients (25%) ; 30 Gy en 6 fractions pour 2 patients (10%) et 38,7 Gy en 9 fractions pour 1 patient (5%). La durée moyenne des séances était de 49 minutes (minimum 33 min, maximum 95 min). L'étalement médian (temps entre la première et la dernière séance était de 10,5 jours (minimum 9 jours, maximum 31 jours (patient traité en 9 fractions et panne machine d'une semaine pendant son traitement)).

Tableau 8 : caractéristiques initiales des patients traités pour une récurrence intraprostatique

	N	%	Minimum	Maximum	Médiane
<b>Age</b>	20		66	83	76
<b>Traitement antérieur</b>					
RT ou RTHT	13	65			
Chirurgie + RT	3	15			
RT ou RTHT + HIFU	1	5			
Curiothérapie + ablatherm	1	5			
RT ou RTHT + hormonothérapie	1	5			
Curiothérapie + RT ou RTHT	1	5			
<b>Dose 1ère irradiation</b>	17		66	80	74
NC	1	6			
NA	2				
<b>Intervalle entre les traitements (en mois)</b>	20		21	252	123,5
<b>Traitement concomitant</b>					
Non	16	80			
Hormonothérapie 1ere G	4	20			
<b>Score OMS</b>					
0	11	55			
1	9	45			
<b>PSA pré-traitement</b>	20		0,34	34,70	3,54
<b>Groupe ISUP avant 1er traitement</b>	19		1	5	2
NC	1	5			
<b>Dysurie</b>					
g0	17	85			
g1	2	10			
g2	1	5			
<b>Score IPSS</b>	17		1	33	3
NC	3	15			
<b>Incontinence urinaire</b>					
g0	17	85			
g1	2	10			
g2	1	5			
<b>Pollakiurie</b>					
g0	14	70			
g1	5	25			
g2	1	5			
<b>Brûlures mictionnelles</b>					
g0	20	100			
<b>Dysfonction érectile</b>					
g2	6	30			
g3	1	5			
NC	13	65			
<b>Diarrhée</b>					
g0	20	100			
<b>Constipation</b>					
g0	19	95			
g1	1	5			
<b>Rectorragies</b>					
g0	20	100			
<b>Douleurs rectales</b>					
g0	20	100			
<b>Sténose rectale</b>					
g0	19	95			
g2	1	5			

## 1. Résultats dosimétriques

Sept patients (35%) ont eu un traitement adaptatif (32 des 35 séances totales ont été adaptées, 3 d'entre elles ont été réalisées avec le plan d'origine sans nécessité d'adapter). L'ensemble des résultats dosimétriques et les comparaisons les trois plans sont notées dans le *tableau 9*. Le plan planifié correspond au plan validé initialement avant le début du traitement. Le plan prédit correspond au plan planifié appliqué aux modifications anatomiques quotidiennes (après redélimitation des OAR). Le plan délivré correspond au nouveau plan (après adaptation ou optimisation dosimétrique) recalculé quotidiennement après modifications anatomiques (redélimitation des OAR). Sur la moyenne des ces 32 séances, il y avait un avantage statistiquement significatif en faveur de l'adaptation (plans délivrés comparés aux plans prédits) sur le PTV V100%, le PTV V95%, la V12 rectale et la V24 urètre + 3mm. Pour le paramètre dosimétrique PTV V95% (volume de PTV recevant 95% de la dose), le bénéfice en faveur de l'adaptatif était de 3,45% (95,87% vs. 92,42% ;  $p < 0,01$ ). Pour la V12 rectale (volume de rectum recevant 12 Gy), le bénéfice était de 0,8% (11,03% vs. 11,83%,  $p = 0,02$ ). Pour la V24 urètre + 3mm (volume d'urètre + 3mm recevant 24 Gy), le bénéfice était de 1,21% (11,61% vs. 12,82%,  $p = 0,03$ ). La dosimétrie planifiée était statistiquement meilleure que la dosimétrie prédite que sur les paramètres de couverture tumorale (PTV V100% et PTV V95%). Il n'y avait pas de différence entre les dosimétries planifiée et délivrée sur l'ensemble des paramètres étudiés en dehors de la V27 rectale (volume de rectum recevant 27 Gy) moins favorable pour les plans délivrés (0,25 cc vs. 0,31cc,  $p = 0,04$ ), sans que cette contrainte ne soit dépassée pour les dosimétries moyennes délivrées. La *figure 4* présente les comparaisons des moyennes des trois plans dosimétriques pour chaque patient et pour différents paramètres dosimétriques. Globalement, on voit pour les résultats de couverture tumorale (PTV) que le plan prédit (en orange) est systématiquement au-dessous du plan délivré (en gris), illustrant le bénéfice à optimiser la dosimétrie. Le plan délivré est le plus souvent proche du plan planifié. Pour les OAR (vessie, rectum, urètre), le plan prédit est au-dessus du plan délivré (avec parfois dépassement des contraintes de dose), illustrant le bénéfice de l'adaptatif dans la protection de ces organes.

Tableau 9 : comparaison statistique (test de Student) entre les trois plans dosimétriques (planifié, prédit, délivré) pour les patients traités pour une récurrence intraprostatique, différence significative si  $p < 0,05$

Variables dosimétriques	Planifié médian (min – max)	Prédit médian (min – max)	Délivré médian (min – max)	p-value		
				Planifié / Prédit	Planifié / Délivré	Prédit / Délivré
PTV V100%	51,10 (50,00 – 94,15)	55,19 (31,34 – 87,70)	60 ,53 (54,89 – 90,22)	<b>&lt; 0.01</b>	0.37	<b>&lt; 0.01</b>
PTV V95%	95,92 (94,00 – 98,71)	92,14 (89,06 – 95,24)	96,03 (92,93 – 97,80)	<b>&lt; 0.01</b>	0.77	<b>&lt; 0.01</b>
V27 rectum (cc)	0,13 (0 – 1,49)	0,30 (0 – 0,82)	0,21 (0 – 0,73)	0.30	<b>0.04</b>	0.20
V12 rectum (%)	11,04 (0 – 19,34)	11,57 (0,69 – 20,81)	10,95 (0,71 – 19,16)	0.79	0.19	<b>0.02</b>
V27 vessie (cc)	0,00 (0 – 1,86)	0,11 (0 – 1,63)	0,10 (0 – 2,09)	0.13	0.30	0.38
V12 vessie (%)	1,88 (0 – 12,99)	4,52 (0 – 13,63)	4,35 (0 – 13,17)	0.26	0.32	0.99
V24 Gy Urètre + 3 mm (%)	27,89 (0 – 97,93)	11,27 (0 – 29,51)	9,43 (0 – 26,98)	0.08	0.51	<b>0.03</b>

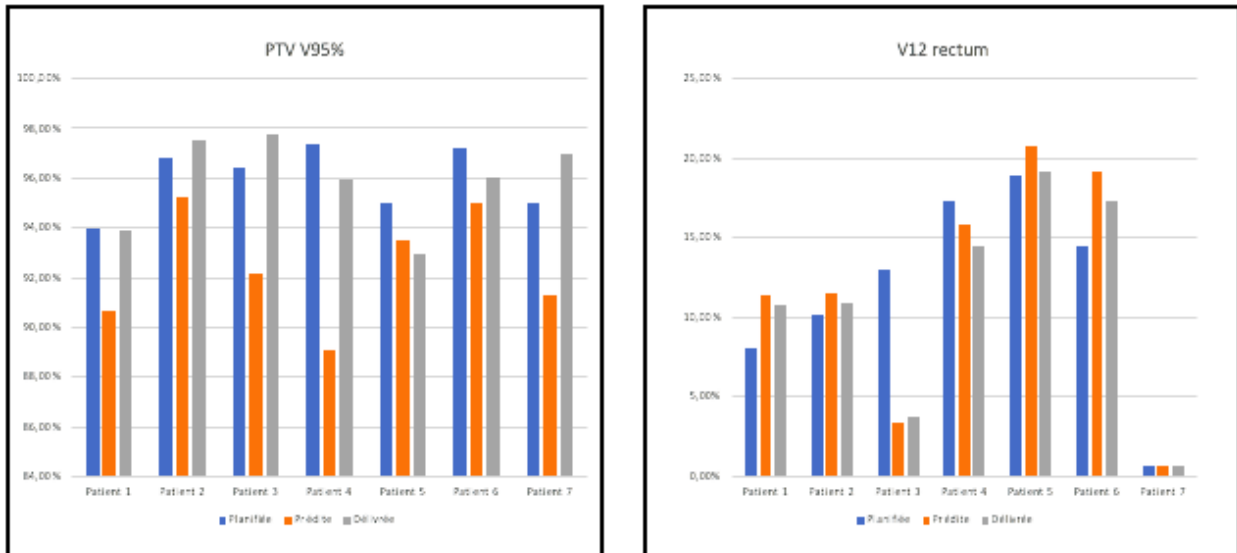


Figure 4a : comparaison des moyennes des résultats dosimétriques (planifié en bleu, prédit en orange, délivré en gris) des 3 plans pour les patients ayant eu un traitement adaptatif (5 séances pour 4 patients, 3 séances pour 3 patients) pour le PTV V95% et la V12 rectale.

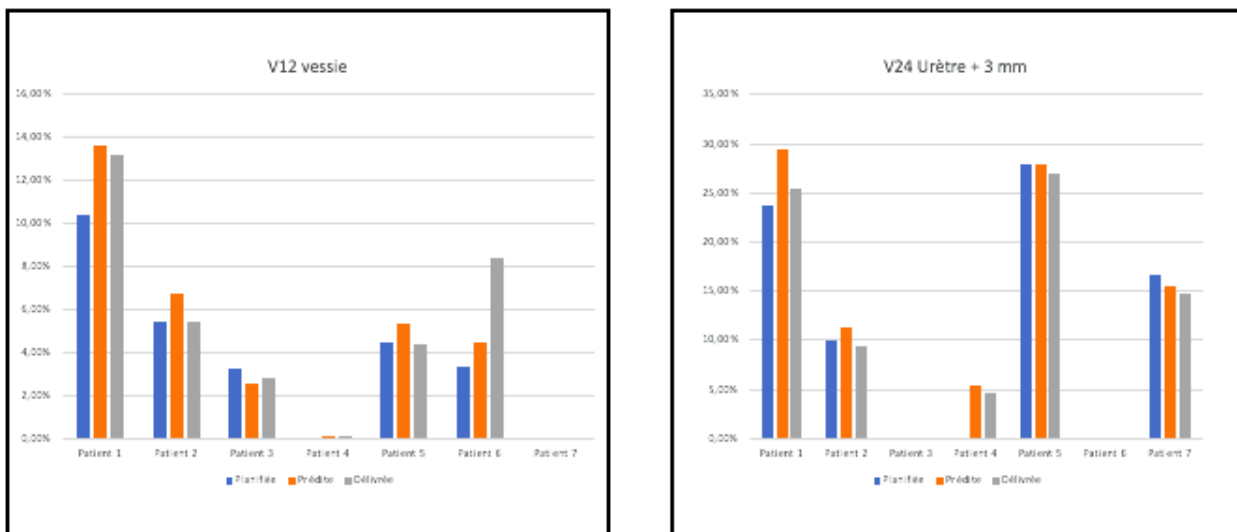


Figure 4b : comparaison des moyennes des résultats dosimétriques (planifié en bleu, prédit en orange, délivré en gris) des 3 plans pour les patients ayant eu un traitement adaptatif (5 séances pour 4 patients, 3 séances pour 3 patients) pour la V12 vessie et la V24 urètre + 3mm. Pour le patient 3 (V24 urètre + 3mm) le résultat étant égal à zéro, il n'apparaît pas sur le graphique ; idem pour le patient 7 (V12 vessie et V24 urètre + 3mm)

## 2. Tolérance du traitement

Les toxicités pendant le traitement, à 6 semaines et 3 mois post-traitement sont résumées dans le *tableau 10*. Le traitement a été bien toléré pour l'ensemble des patients. Pendant le traitement, aucun patient n'a présenté de toxicité de grade > 2. Un patient a présenté une dysurie grade 2 (vs. grade 1 avant la réirradiation) et un autre patient a présenté une incontinence urinaire grade 1 spontanément résolutive. Deux patients ont présenté des brûlures mictionnelles grade 1 et un patient une diarrhée grade 1. Trois mois après le traitement, aucune toxicité urinaire additionnelle n'était retrouvée, avec même moins de dysurie et pollakiurie qu'avant le traitement. Seulement un patient a présenté des diarrhées grade 1 avec rectorragies grade 1. L'ensemble des autres toxicités retrouvées dans le tableau étaient déjà présentes avant la réirradiation et consécutives aux traitements antérieurs.



Tableau 10 : Toxicités du traitement pour les patients traités pour une récurrence intraprostatique (eval = évaluation, ttt = traitement, NC = non communiqué)

	Grade 0 N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	NC N (%)
<b>Dysurie</b>				
Eval pdt - fin ttt	16 (80)	2 (10)	2 (10)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	16 (80)	2 (10)	0 (0)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	13 (65)	1 (5)	0 (0)	6 (30)
<b>Incontinence urinaire</b>				
Eval pdt - fin ttt	16 (80)	3 (15)	1 (5)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	13 (65)	4 (20)	1 (5)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	12 (60)	2 (10)	0 (0)	6 (30)
<b>Pollakiurie</b>				
Eval pdt - fin ttt	14 (70)	5 (25)	1 (5)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	12 (60)	4 (20)	2 (10)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	12 (60)	2 (10)	0 (0)	6 (30)
<b>Brûlures mictionnelles</b>				
Eval pdt - fin ttt	18 (90)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	17 (85)	0 (0)	1 (5)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	14 (70)	0 (0)	0 (0)	6 (30)
<b>Dysfonction érectile</b>				
Eval pdt - fin ttt	2 (20)	0 (0)	8 (80)	10 (50)
Eval 6 sem post ttt	3 (15)	0 (0)	6 (30)	11 (55)
Eval 3 mois post ttt	1 (5)	0 (0)	4 (20)	15 (75)
<b>Diarrhée</b>				
Eval pdt - fin ttt	19 (95)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	17 (85)	1 (5)	0 (0)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	13 (65)	1 (5)	0 (0)	6 (30)
<b>Constipation</b>				
Eval pdt - fin ttt	19 (95)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	17 (85)	1 (5)	0 (0)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	14 (70)	0 (0)	0 (0)	6 (30)
<b>Rectorragies</b>				
Eval pdt - fin ttt	20 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	17 (85)	1 (5)	0 (0)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	14 (70)	0 (0)	0 (0)	6 (30)
<b>Douleurs rectales</b>				
Eval pdt - fin ttt	20 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	18 (90)	0 (0)	0 (0)	2 (10)
Eval 3 mois post ttt	13 (65)	1 (5)	0 (0)	6 (30)
<b>Sténose rectale</b>				
Eval pdt - fin ttt	19 (95)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Eval 6 sem post ttt	19 (95)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Eval 3 mois post ttt	19 (95)	0 (0)	1 (5)	0 (0)

### 3. Résultats cliniques

A 3 mois post-traitement, 16 patients (80%) avaient une diminution du PSA avec un PSA médian de 1,68 ng/mL vs. 3,53 avant traitement (statistiquement significatif). La diminution médiane de PSA était de 43%. Trois patients (15%) ont présenté une augmentation du PSA (15,6 ng/mL vs. 2,04 ng/mL ; 1,66 ng/mL vs. 1,44 ng/mL ; 29,98 ng/mL vs. 11,37 ng/mL). Pour ces 3 patients, aucune extension extra-prostatique n'était retrouvée sur le PET de réévaluation réalisé suite à cette évolution du PSA. La *figure 5* montre l'évolution du PSA à 6 semaines post-traitement pour l'ensemble des patients.

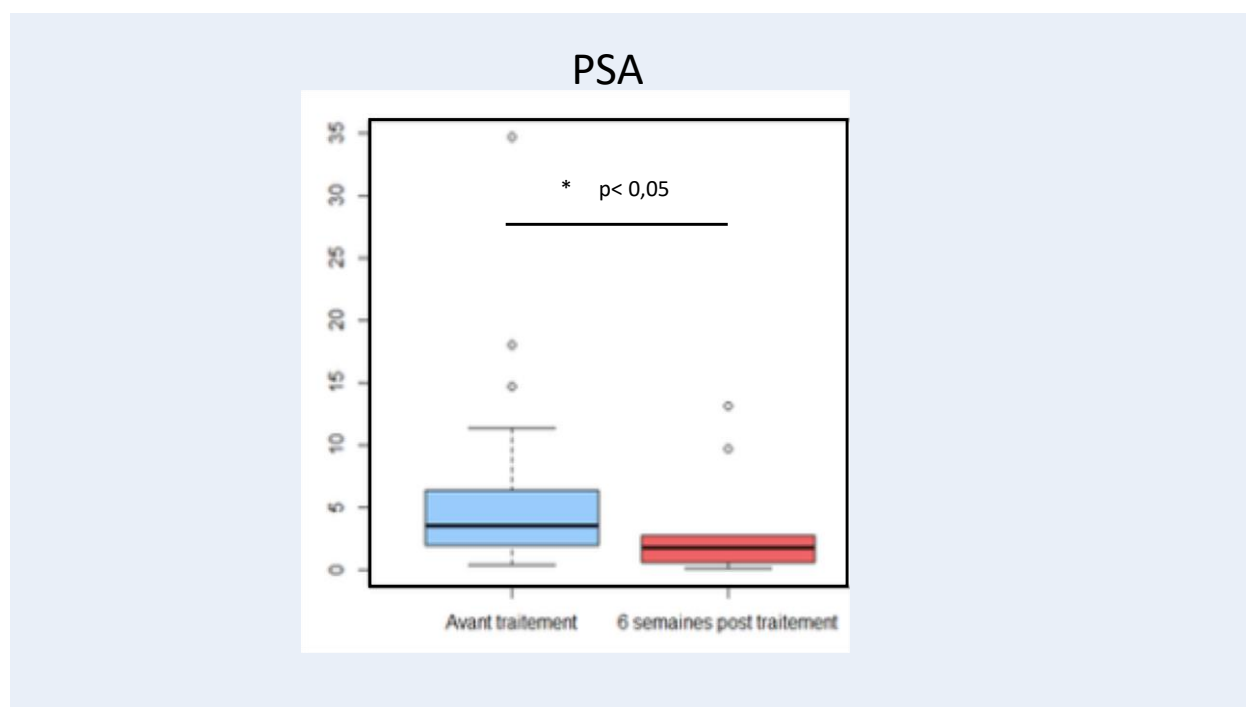


Figure 5 : évolution du PSA à 6 semaines post-traitement

#### D. Tumeurs hépatiques

Les caractéristiques initiales des patients traités pour une tumeur hépatique sont présentées dans le *tableau 11*. Quatorze patients ont été traités ; il y avait 8 hommes et 6 femmes avec un âge médian de 69,5 ans. Il s'agissait de carcinomes hépatocellulaires (36%), de métastases hépatiques

(29%), de cholangiocarcinomes (29%) ou de nodules de carcinose pré-hépatique (7%). Aucun patient ne présentait d'insuffisance hépatique. La dose prescrite était de 50 Gy en 5 fractions pour 12 patients (80%), 60 Gy en 5 fractions pour 2 patients (13%) et 50 Gy en 10 fractions pour 1 patient (6%). La durée moyenne des séances était de 52 minutes (minimum 33 min, maximum 47). L'étalement médian (temps entre la première et la dernière séance) était de 7,5 jours (minimum 4 jours, maximum 12 jours).

*Tableau 11 : Caractéristiques initiales des patients traités pour des tumeurs hépatiques*

	N	%	Minimum	Maximum	Médiane
<b>Age</b>	14		48	85	69,5
<b>Sexe</b>					
Femme	6	43			
Homme	8	57			
<b>Diagnostique</b>					
CHC	5	36			
Méta hépatiques	4	29			
Cholangiocarcinome	4	29			
Nodule carcinose pré-hep	1	7			
<b>ASAT</b>					
1N	13	93			
NC	1	7			
<b>ALAT</b>					
1N	13	93			
NC	1	7			
<b>PAL</b>					
1N	11	79			
2N	1	7			
3N	1	7			
NC	1	7			
<b>GGT</b>					
NC	1	7			
1N	5	36			
2N	3	21			
3N	2	14			
4N	2	14			
5N	1	7			
<b>AFP (ng/mL)</b>					
6	6		1,60	5,00	3,35
NC	8	57			
<b>CA 19-9 (U/mL)</b>					
4	4		8,20	253,00	66,85
NC	10	71			
<b>Nombre de lésions</b>					
1	11	79			
2	3	21			
<b>Traitement concomitant</b>					
Oui	0	0			
Non	14	100			
<b>Score OMS</b>					
0	5	36			
1	9	64			

## 1. Résultats dosimétriques

Aucune séance n'a été réalisé en adaptatif. L'ensemble des paramètres dosimétriques des plans initiaux sont présentés dans le *tableau 12*. Aucune violation des contraintes de dose aux OAR n'était observée. La médiane du PTV V95% (volume de PTV recevant 95% de la dose) était de 95,69%.

*Tableau 12 : Paramètres dosimétriques des patients traités pour des tumeurs hépatiques*

	N	%	Minimum	Maximum	Médiane
<b>PTV V95 (en %)</b>	16		92,88	99,47	95,69
<b>PTV V100 (en %)</b>	16		50,00	83,93	50,00
<b>V18 Gy rein (en %)</b>	12		0,00	17,33	0,00
NC	4	25			
<b>Dmax colon (Gy)</b>	14		0,26	27,27	7,36
NC	2	13			
<b>V25 Gy colon (cc)</b>	14		0,00	1,45	0,00
NC	2	13			
<b>Dmax grêle (Gy)</b>	8		0,32	21,25	2,70
NC	8	50			
<b>V19,5 Gy grêle (cc)</b>					
0	7	44			
1,61	1	6			
NC	8	50			
<b>Dmax dudodénum (Gy)</b>	11		0,32	27,42	8,28
NC	5	31			
<b>V18 Gy duodénum (cc)</b>					
0	9	56			
0,08	1	6			
2,12	1	6			
NC	5	31			
<b>Dmax estomac (Gy)</b>	15		0,40	30,90	10,47
NC	1	6			
<b>V28 Gy estomac (cc)</b>					
0	14	88			
0,18	1	6			
NC	1	6			
<b>Dmax moelle (Gy)</b>	15		0,67	21,47	12,17
NC	1	6			
<b>D max cœur (Gy)</b>	4		1,13	7,07	4,06
NC	12	75			
<b>V 32 Gy cœur (cc)</b>					
0	4	25			
NC	12	75			
<b>V15 Gy foie (cc)</b>	16		70,00	1389,00	169,00

## 2. Tolérance du traitement

Les toxicités du traitement sont résumées dans le *tableau 13*. Le traitement a été bien toléré. La tolérance a simplement été marquée par des nausées grade 1 pour 4 patients (29%) pendant le traitement. A distance du traitement (6 semaines et 3 mois), la seule toxicité relevée était des douleurs abdominales grade 1 chez un patient (7%). Aucune dégradation du bilan hépatique n'était retrouvée. Pour les patients cirrhotiques, aucun n'a présenté de dégradation ni de decompensation de sa cirrhose.

*Tableau 13 : Toxicités du traitement chez les patients traités pour tumeurs hépatiques (NC = non communiqué, NA = non applicable)*

	Grade 0 N (%)	Grade 1 N (%)	NC N (%)	NA
<b>Asthénie</b>				
Eval fin ttt	10 (71)	4 (29)	0 (0)	
<b>Douleurs abdominales</b>				
Eval fin ttt	13 (93)	1 (7)	0 (0)	
Eval 6 sem post ttt	10 (71)	1 (7)	3 (21)	
Eval 3 mois post ttt	3 (27)	0 (0)	8 (73)	3
<b>Nausées</b>				
Eval fin ttt	10 (71)	4 (29)	0 (0)	
Eval 6 sem post ttt	11 (79)	0 (0)	3 (21)	
Eval 3 mois post ttt	3 (27)	0 (0)	8 (73)	3
<b>Ulcère gastro-duodéal ou intestinal</b>				
Eval fin ttt	14 (100)	0 (0)	0 (0)	
Eval 6 sem post ttt	11 (79)	0 (0)	3 (21)	
Eval 3 mois post ttt	3 (27)	0 (0)	8 (73)	3
<b>Diarrhées</b>				
Eval fin ttt	13 (93)	1 (7)	0 (0)	
<b>Autres toxicités gastro-intestinales</b>				
Eval fin ttt	14 (100)	0 (0)	0 (0)	
Eval 6 sem post ttt	11 (79)	0 (0)	3 (21)	
Eval 3 mois post ttt	3 (27)	0 (0)	8 (73)	3

## 3. Résultats cliniques

Sur le premier bilan d'imagerie réalisé (entre 6 semaines et 3 mois), tous les patients étaient contrôlés localement. Il y avait 3 patients en réponse complète (21%), 2 patients en réponse partielle (14%) et 6 patients en stabilité lésionnelle (43%). Deux patients avaient une progression à distance (18%) et un patient sur liste de greffe hépatique a pu bénéficier d'une transplantation (9%).

## E. Cancer de prostate (primo-traitement)

Les caractéristiques initiales des patients traités pour un cancer de prostate en primo-traitement sont présentées dans le *tableau 14*. Sept patients ont été traités, avec un âge médian de 74 ans. La répartition était équilibrée entre les différents groupes de risque selon la classification de D'Amico. La médiane de PSA était de 10,37 ng/mL. Quatre patients (57%) avaient une hormonothérapie concomitante. Un patient (14%) a eu un traitement antérieur par HIFU. La dose prescrite était de 62 Gy en 20 fractions pour tous les patients. La durée moyenne des séances était de 40 minutes (minimum 30 min, maximum 49 min). L'étalement médian (temps entre la première et la dernière séance) était de 30 jours (minimum 27 jours, maximum 35 jours).

*Tableau 14 : Caractéristiques initiales des patients traités pour un cancer de prostate (primo-traitement)*

	N	%	Minimum	Maximum	Médiane
<b>Age</b>	7		63	79	74
<b>Traitement antérieur</b>					
Aucun	6	86			
HIFU	1	14			
<b>Stade initial</b>					
Bas risque	2	29			
Risque intermédiaire	2	29			
Haut risque	2	29			
Localement avancé	1	14			
<b>PSA initial</b>	7		2,00	21,00	10,37
<b>Traitement concomitant</b>					
Non	3	43			
Hormonothérapie 1ere génération	4	57			
<b>Score OMS</b>					
0	5	71			
1	2	29			
<b>Score IPSS</b>	7		3	26	12

### 1. Résultats dosimétriques

Les paramètres dosimétriques sont retrouvés dans le *tableau 15*. Aucune violation des contraintes de doses n'était retrouvée. Les paramètres de couverture tumorale médiane PTV V95% (volume de PTV recevant 95% de la dose) étaient de 96,87% pour le PTV2 (prostate seule) et de 97,25% pour le PTV 1 (prostate + 1<sup>er</sup> cm des vésicules séminales).

Tableau 15 : Paramètres dosimétriques des patients traités pour un cancer de prostate (primo-traitement)

	N	%	Minimum	Maximum	Médiane
PTV2 V95 (en %)	7		95,16	99,15	96,87
PTV2 V100 (en %)	7		50,00	63,50	50,00
PTV 1 V95 (en %)	7		97,07	99,40	97,25
PTV 1 V100 (en %)	7		66,69	94,92	87,45
Rectum Dmax (Gy)	7		59,24	62,55	61,84
Rectum V53 Gy (en %)	7		0,91	5,89	1,49
Vessie Dmax (Gy)	7		61,86	63,99	62,94
Vessie V53 Gy (en %)	7		2,84	9,56	4,88
TFD Dmax (Gy)	7		14,49	34,23	28,16
TFG Dmax (Gy)	7		14,18	35,54	31,23

## 2. Tolérance du traitement

Pendant le traitement, 4 patients (57%) ont présenté une dysurie grade 2, dont deux d'entre eux nécessitant la mise en place d'un sondage urinaire aller-retour. Cinq patients (71%) ont présenté des brûlures mictionnelles grade 1. Quatre patients (57%) ont présenté une pollakiurie grade 1 et deux patients (29%) une pollakiurie grade 2. Deux patients (29%) ont présenté des diarrhées grade 1.

Six semaines après le traitement, deux patients (29%) ont présenté une incontinence urinaire grade 1 (29%) et deux patients (29%) gardaient une pollakiurie grade 1.

## 3. Résultats cliniques

A 6 semaines post-traitement, 4 des 7 patients (57%) ont été réévalués. Les 4 patients ont présenté une franche diminution du PSA, avec un PSA médian passant de 12 ng/mL à 2 ng/mL. Trois de ces patients avaient une hormonothérapie concomitante. Deux patients ont été réévalués à 6 mois post-traitement. Les 2 patients avaient un PSA qui continuait de baisser, passant respectivement de 2,48 et 2,00 ng/mL à 1,61 et 0,18 ng/mL.

## F. Récidives abdomino-pelviennes

Les caractéristiques initiales des patients traités pour une récurrence abdomino-pelvienne sont présentées dans le *tableau 16*. Six patients ont été traités, avec un âge médian de 71,5 ans. Tous les patients étaient des hommes. Quatre d'entre eux (66%) étaient traités pour une récurrence ganglionnaire, un autre (17%) pour une récurrence ganglionnaire et hépatique et un autre (17%) pour

une métastase surrénalienne. La dose prescrite était de 50 Gy en 5 fractions pour 3 patients (50%), 41 Gy en 10 fractions pour un patient (17%), 30 Gy en 5 fractions pour un patient (17%) et 40 Gy en 5 fractions pour un autre (17%). La durée moyenne des séances était de 86 minutes (minimum 71 min, maximum 104 min). L'étalement médian (temps entre la première et la dernière séance) était de 7 jours (minimum 6 jours, maximum 11 jours).

Tableau 16 : Caractéristiques initiales des patients traités pour un récidive abdomino-pelvienne

	N	%	Minimum	Maximum	Médiane
<b>Age</b>	6		45	78	71
<b>Sexe</b>					
Homme	6	100			
<b>Récidive</b>					
Ganglions	4	67			
Ganglions + foie	1	17			
Surrénales	1	17			
<b>Site primitif</b>					
Prostate	1	17			
Rein	1	17			
Pancréas	2	33			
Colon	1	17			
Vessie	1	17			
<b>Traitement concomitant</b>					
Non	6	100			

### 1. Résultats dosimétriques

L'ensemble des séances ont été réalisées en adaptatif. L'ensemble des paramètres dosimétriques et les comparaisons des 3 plans (planifié, prédit, délivré) sont présentés dans le *tableau 17*. Le plan planifié correspond au plan validé initialement avant le début du traitement. Le plan prédit correspond au plan planifié appliqué aux modifications anatomiques quotidiennes (après redélimitation des OAR). Le plan délivré correspond au nouveau plan (après adaptation ou optimisation dosimétrique) recalculé quotidiennement après modifications anatomiques (redélimitation des OAR). Il y avait un bénéfice significatif en faveur de l'adaptation (plans délivrés comparés aux plans prédits) sur les paramètres de couverture tumorale (PTV<sub>opti</sub> V100%, PTV<sub>opti</sub> V95%, GTV V100%, GTV V95%) et sur certaines contraintes d'OAR digestifs (D<sub>max</sub> duodénale, D<sub>max</sub> grélique, V28 gastrique). Pour le paramètre de couverture PTV<sub>opti</sub> V95% (volume de PTV optimisé recevant 95% de la dose), le bénéfice médian était de 3,67% (93,91% vs. 90,24%, p <



0,01). Pour la Dmax duodénale (dose maximale reçue par le duodénum), le bénéfice était de 6 Gy (21,36 Gy vs. 27,36 Gy,  $p < 0,01$ ). Il n'y avait pas de différence entre les plans planifiés et délivrés concernant les paramètres de couverture tumorale PTVopti V95% et GTV V95%. La *figure 5* présente les comparaisons des moyennes des trois plans dosimétriques pour chaque patient et pour différents paramètres dosimétriques. Globalement, on voit que pour la couverture tumorale (PTV), le plan délivré (en gris) fait un peu mieux que le plan prédit (en orange) et se rapproche du plan planifié. Pour les OAR (grêle et duodénum), on voit que le plan prédit dépasse parfois les contraintes de doses maximales autorisées (ex : patient 4 pour le duodénum). Après adaptation du plan (plan délivré), ces contraintes repassent en dessous de ces contraintes, démontrant le bénéfice de l'adaptatif sur la protection des OAR.

Tableau 17 : Comparaison statistique (test de Student) entre les trois plans (planifié, prédit, délivré) pour les patients traités pour une récurrence abdomino-pelvienne, différence significative si  $p < 0,05$

Variables dosimétriques	Planifié médian (min – max)	Prédit médian (min – max)	Délivré médian (min – max)	p-value		
				Planifié / Prédite	Planifié / Délivrée	Prédit / Délivré
PTVopti V100%	52,29 (47,41 – 65,56)	45,04 (2,70 – 64,51)	60,96 (52,36 – 68,63)	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>
PTVopti V95%	95,75 (73,76 – 99,63)	90,24 (57,62 – 96,60)	93,91 (78,05 – 98,15)	<b>&lt; 0.01</b>	0.90	<b>&lt; 0.01</b>
GTV V100%	65,54 (53,49 – 99,88)	59,18 (3,49 – 97,24)	75,92 (66,69 – 98,60)	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>
GTV V95%	100 (75,39 – 100)	99,13 (70,29 – 100)	99,97 (84,16 – 100)	<b>0.03</b>	0.67	<b>&lt; 0.01</b>
Moelle Dmax	11,87 (11,23 – 20,74)	11,77 (9,81 – 19,85)	11,07 (9,39 – 17,16)	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	0.13
Estomac Dmax	21,12 (17,55 – 30,41)	26,58 (17,61 – 43,70)	22,31 (19,13 – 26,99)	<b>0.02</b>	0.76	0.07
Duodénum Dmax	22,63 (13,49 – 27,42)	27,36 (11,71 – 42,32)	21,36 (9,88 – 25,08)	<b>0.02</b>	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>
Duodénum V18Gy (cc)	1,10 (0 – 4,40)	3,15 (0 – 5,25)	0,75 (0 – 4,84)	0.07	0.38	0.11
Grêle D max	28,75 (1,52 – 31,11)	27,86 (3,15 – 42,26)	22,08 (2,40 – 30,12)	<b>&lt; 0.01</b>	0.05	<b>&lt; 0.01</b>
Grêle V19,5Gy (cc)	1,02 (0 – 3,60)	0,88 (0 – 3,43)	0,33 (0 – 2,60)	0.56	<b>&lt; 0.01</b>	<b>&lt; 0.01</b>
Colon Dmax	20,30 (15,30 – 25,39)	18,04 (15,95 – 25,30)	18,29 (15,76 – 25,09)	0.76	0.78	0.61

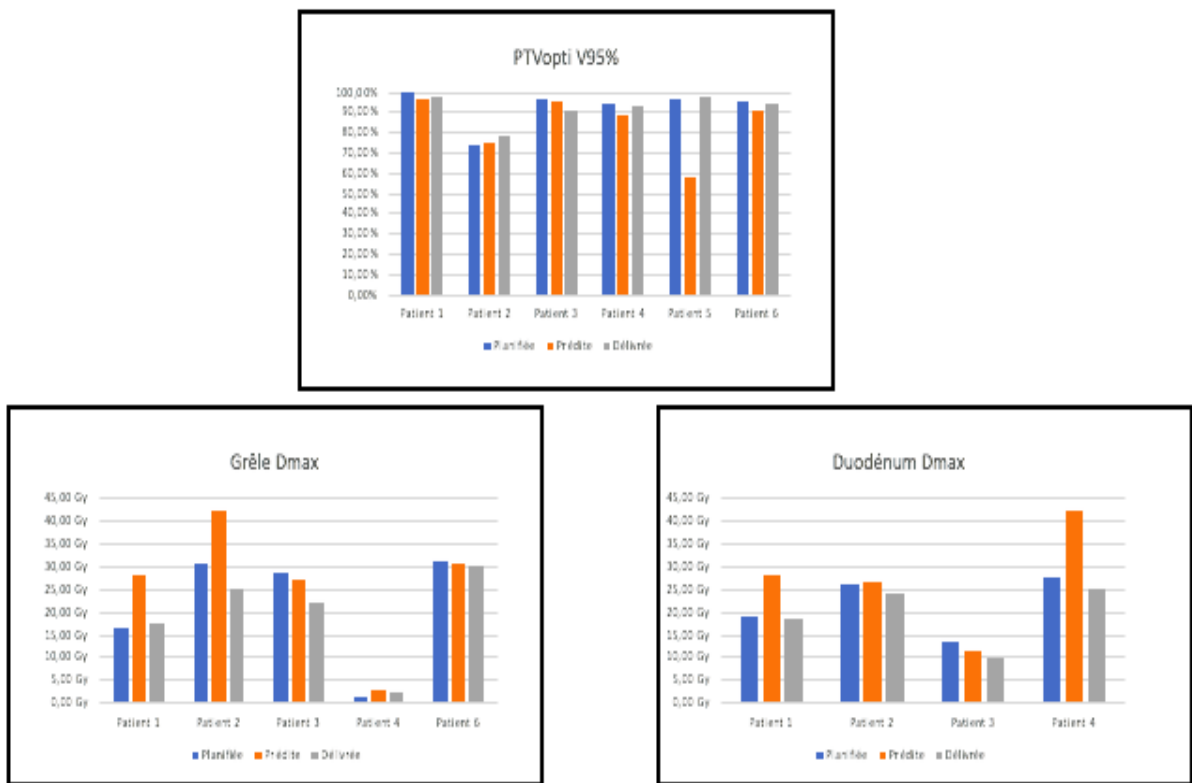


Figure 6 : Comparaison des résultats dosimétriques des moyennes des 3 plans (planifié en bleu, prédit en orange, délivré en gris) pour chaque patient traité pour une récurrence abdomino-pelvienne, concernant le PTVopti V95%, la Dmax grêlique et la Dmax duodénale

## 2. Tolérance du traitement

Le traitement a été très bien toléré. Un seul patient a présenté une toxicité, il s'agissait de douleurs abdominales avec pyrosis de grade 1, pendant le traitement. A 6 semaines post-traitement, aucun patient ne présentait de toxicité.

## 3. Résultats cliniques

Sur les 3 patients réévalués à 6 semaines post-traitement, tous étaient contrôlés localement et sans extension à distance.

## V. DISCUSSION

Il s'agit, à notre connaissance, de la première expérience française rapportée sur l'utilisation de la radiothérapie guidée par IRM. Nous avons décidé d'inclure dans cette étude tous les patients traités à l'Institut du Cancer de Montpellier depuis l'installation du MRIdian®. Les résultats doivent être interprétés pathologie par pathologie. Néanmoins, certaines données peuvent être analysées globalement. Dans notre étude, la durée moyenne des séances toutes pathologies confondues était de 63 minutes, 74 minutes en cas de traitement adaptatif, et 46 minutes sans traitement adaptatif. Cette durée prend en compte l'installation du patient, l'acquisition des images, le repositionnement, la redélimitation et le calcul dosimétrique en cas de traitement adaptatif, le contrôle assurance qualité, puis la durée d'irradiation. Dans l'étude d'*Acharya et al.*, le temps médian pour l'adaptation du plan (redélimitation, optimisation et contrôle qualité) était de 26 minutes, ce qui semble être comparable à nos résultats compte tenu de l'écart entre les séances adaptatives et non adaptatives (5). Dans l'étude de *Henke et al.*, 52% des fractions adaptatives ont été réalisées en moins de 80 minutes (6). Cela est à peu près comparable à nos résultats en dehors des traitements des tumeurs pancréatiques, plus longues et non présentes dans l'étude de *Henke et al.*

Dans notre étude, tous les patients étaient traités pour des localisations abdomino-pelviennes. La majorité des études publiées sur l'utilisation de la radiothérapie guidée par IRM réservaient cette technique à ces tumeurs abdomino-pelviennes mobiles. Néanmoins, dans l'étude de *Fischer-Valuck et al.*, 26% des patients étaient traités pour un cancer du sein, 19% pour un cancer de localisation thoracique et 6% pour un cancer de la tête et du cou (7). *Finazzi et al.* ont également publié les résultats de leur série sur l'utilisation de la radiothérapie guidée par IRM dans les cancers pulmonaires avec des résultats très encourageants de 95,6% de contrôle local à 12 mois pour des tumeurs difficiles à traiter à haute dose sur des accélérateurs standards, comme les tumeurs centrales et les tumeurs de grand volume (137). Ces indications de tumeurs pulmonaires « complexes » semblent être effectivement intéressantes à développer avec le MRIdian®, plus que les tumeurs de la tête et du cou ou les tumeurs du sein, peu mobiles. En effet, le gating en temps réel de la tumeur est l'un des deux avantages majeurs de cette technologie.

Les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés constituent probablement l'une des pathologies pour lesquelles la radiothérapie guidée par IRM constitue une évolution majeure en oncologie. En effet, l'utilisation de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques avec fortes doses par fraction a montré son intérêt dans cette indication. *Herman et al.* ont obtenu des résultats encourageants de survie globale de 13,9 mois avec 78% de patients sans progression locale à 1 an

avec des doses de 33 Gy en 5 fractions délivrées par accélérateurs conventionnels (15). *Rudra et al.* ont démontré, dans une série de patients traités par MRgRT, une différence de survie globale entre les patients qui recevaient une dose équivalente biologique (calculée avec  $\alpha/\beta = 10$ , soit  $BED_{10}$ ) de plus ou de moins de 70 Gy (survie globale à 2 ans de 49% vs. 30%,  $p= 0,03$ ) (138). Dans notre étude, les patients ont majoritairement reçu 50 Gy en 5 fractions, dose de prescription plus élevée que dans les autres études et permise grâce à la technologie IRM-linac. Nous avons obtenu 79% de contrôle local et 57% de survie sans progression à 3 mois, ceci étant à nuancer par le faible nombre de patients inclus pour le moment. De plus, parmi ces patients, il y avait un patient métastatique et une patiente lourdement pré-traitée par plusieurs lignes de chimiothérapie, ces deux patients ayant progressé rapidement sur le plan métastatique et/ou local dès la première évaluation, et influençant négativement les résultats de notre cohorte. Il est indéniable que la sélection des patients inclus influence de manière majeure les résultats carcinologiques, spécialement pour le cancer du pancréas. Nos critères de sélection des patients inclus se sont ainsi progressivement affinés au fur et à mesure du déploiement de la technique et de la meilleure connaissance des avantages et des limitations de celle-ci. Nous pouvons également penser que les patients en évolution locale progressent rapidement après le traitement, probablement du fait d'une radiorésistance tumorale, et l'on peut espérer que les patients contrôlés localement à 3 mois le resteront plusieurs mois ou années après. Nous n'avons pas assez de recul quant à la survie globale dans notre étude, mais plusieurs auteurs suggèrent que l'amélioration du contrôle local obtenu par la radiothérapie stéréotaxique de ces adénocarcinomes pancréatiques localement avancés se traduit par une augmentation de la survie globale (139,140). Cela sous-entend néanmoins que ce traitement ne doit pas être pourvoyeur d'effets secondaires influençant négativement le pronostic vital. Dans notre série, le traitement a été très bien toléré, seulement marqué par une asthénie (27%) et des nausées (40%) grade 1-2 pendant le traitement. A 3 mois post-traitement, seul un patient a présenté une toxicité grade 3, un anévrisme post-opératoire, sans relation causale évidente avec la radiothérapie. Dans les essais ayant évalué la SBRT dans les cancers du pancréas, les toxicités aiguës gastro-intestinales de grade  $\geq 2$  variaient entre 13 et 79% (17,18,20). Nous n'avons pas suffisamment de recul mais l'on sait néanmoins que les toxicités hémorragiques et perforatives surviennent relativement précocement habituellement dans les 90 jours post traitement. Il est nécessaire de suivre attentivement nos patients, car certaines études ont pu être négatives sur le critère de survie globale du fait de toxicités tardives trop importantes (20).

Les tumeurs hépatiques constituent également une excellente indication du fait de la facilité de traitement par radiothérapie guidée par IRM comparée aux autres techniques de SBRT. Le contraste de ces tumeurs sur l'image IRM permet un tracking simple de la cible et ainsi une diminution des marges de traitement, sans nécessité de prise en compte du mouvement respiratoire

dans les volumes de traitement. Nous disposons aujourd'hui dans la littérature de nombreuses données sur l'efficacité de la SBRT dans les tumeurs hépatiques primitives ou secondaires avec des taux de contrôle local à 2 ans de plus de 80% (76). Nous n'avons que peu de recul dans notre étude mais tous les patients étaient contrôlés localement à la première évaluation. Le profil de toxicité était excellent, seulement marqué pendant l'irradiation par des nausées grade 1 pour 29% des patients et sans aucune dégradation du bilan hépatique. Cela est cohérent avec les résultats des études de SBRT hépatique, où les critères d'inclusion des patients ont petit à petit évolué avec le temps pour limiter au maximum le risque de RILD (Radiation Induced Liver Disease), toxicité fréquemment rencontrée au début de l'utilisation de la radiothérapie hépatique, et parfois létale (141). De fait, les toxicités de grade  $\geq 2$  varient entre 0 et 12,5% selon les études (86,87,91). Si nos résultats en termes de tolérance et d'efficacité se confirment, la diminution des marges permises par le gating IRM permettra d'élargir les indications de SBRT hépatique aux tumeurs plus volumineuses ou aux patients plus fragiles.

La réirradiation en conditions stéréotaxiques s'impose de plus en plus comme une option de traitement dans les récives intra-prostatiques isolées des patients avec un cancer de prostate déjà irradiés. La limite principale quant à son développement est le risque de toxicité tardive sur des tissus déjà irradiés. Dans l'étude de *Pasquier et al.*, il y avait 20,8% de toxicités génito-urinaires de grade  $\geq 2$  (128), limitant pour l'instant l'utilisation de la SBRT dans ces indications de traitement de rattrapage. Là encore, le gating de la cible, mais aussi l'adaptation quotidienne de la dosimétrie permet de diminuer au maximum la dose reçue aux OAR et l'incertitude de distribution de la dose inter et intra-fractions. Nos résultats précoces suggèrent une tolérance aiguë excellente, seulement marquée par une dysurie grade 2 chez un patient et des brûlures mictionnelles grade 1 chez deux patients. Un suivi à long terme est nécessaire pour évaluer la toxicité tardive. Les résultats cliniques précoces sont très encourageants avec 80% des patients présentant une diminution du PSA à 3 mois pour une diminution médiane de 43% de ce taux.

La publication de l'essai SABR-Comet a entraîné une révolution dans le monde de l'oncologie (142). Chez des patients oligométastatiques, le traitement par SBRT de l'ensemble des sites métastatiques a entraîné un gain en survie globale de 13 mois (41 mois vs. 28 mois). Cette irradiation à haute dose n'est pas toujours possible avec des accélérateurs conventionnels dans des localisations mobiles ou proches d'OAR. La radiothérapie guidée par IRM permet de proposer un traitement en conditions stéréotaxiques, même pour des localisations abdomino-pelviennes, notamment des adénopathies. Dans notre étude, l'irradiation des récives abdomino-pelviennes (adénopathies ou surrénales) a été bien tolérée avec de fortes doses par fraction, sans aucune toxicité aiguë de grade  $\geq 1$ . Nous n'avons pas assez de recul mais pour les trois patients réévalués, tous étaient contrôlés localement à la première imagerie.

L'hypofractionnement des cancers de prostate de risque faible et intermédiaire est désormais devenu un standard thérapeutique depuis la publication des essais CHHip, RTOG 0415 et HYPRO (110–112). Dans notre centre, le schéma de 62 Gy en 20 fractions est utilisé, ce schéma ayant démontré une équivalence en termes de résultats oncologiques et de toxicité (seulement marquée par une toxicité aiguë génito-urinaire un peu plus élevée qu'en normo-fractionnement). Dans notre étude, peu de patients ont été inclus mais nous avons été étonnés de constater 57% de dysurie grade 2 avec deux patients nécessitant un sondage aller-retour. Néanmoins cela est à nuancer par le faible nombre de patients. Les autres toxicités aiguës (pollakiurie, brûlures mictionnelles et diarrhée grade 1) sont plus habituelles. Il faudra surveiller les patients à distance pour voir si la toxicité tardive est corrélée à la toxicité aiguë. Néanmoins, du fait de la quasi-immobilité de la prostate (en dehors des mouvements liés aux passages des gaz rectaux), ce type de traitement peut être réalisé sur les accélérateurs conventionnels et il est peu probable que nous incluions d'autres patients pour un cancer de prostate en primo-traitement, hors développement de protocoles d'hypofractionnement sévère.

Toutes les séances de tous les patients traités pour une tumeur du pancréas ou pour une récurrence abdomino-pelvienne ont été réalisées en traitement adaptatif. Sept des 20 patients (35%) traités pour une récurrence intra-prostatique ont eu un traitement adaptatif (pour 32 des 35 séances au total). L'intérêt de la radiothérapie adaptative guidée par IRM a été évalué dans plusieurs études récentes. *Acharya et al.* ont montré, sur 5 patients, que lorsque le plan prédit entraînait un dépassement de la dose maximale à l'intestin grêle, l'adaptation du plan permettait de passer en dessous de cette contrainte tout en conservant une bonne couverture tumorale (5). Dans le traitement par SMART des tumeurs pulmonaires, *Finazzi et al.* ont montré que 91% des séances ont été réalisées avec les plans adaptés, principalement pour améliorer la couverture tumorale (61% des cas) (143). Dans différentes indications tumorales, *Fischer-Valuck et al.* ont évalué que 66% (244/371) des séances étaient réalisées avec le plan adapté.

Pour les tumeurs pancréatiques, l'adaptation quotidienne de la dosimétrie est essentielle. Dans notre étude, cette adaptation a permis, en moyenne, d'augmenter significativement la couverture tumorale sur le paramètre PTVopti V95% de 3,41%, tout en améliorant la protection des OAR, notamment les doses maximales reçues par l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle, qui dépassaient les contraintes retenues en absence d'adaptation. L'adaptation, ainsi que le gating de la cible, sont donc obligatoires pour réussir à délivrer une dose de 10 Gy par fraction sur ces tumeurs entourées de différents organes à risque digestifs. La réflexion est identique dans les récurrences (ganglionnaires essentiellement) abdomino-pelviennes. Le bénéfice dosimétrique de l'adaptatif obtenu pour ces patients est d'ailleurs significatif et équivalent (+ 3,67% de couverture

en moyenne sur le PTV<sub>opti</sub> V95% comparativement aux plans prédits, tout en protégeant mieux les OAR).

L'adaptation semble également intéressante dans les récurrences intra-prostatiques, avec un bénéfice significatif de 3,45% en couverture tumorale sur le PTV V95%, sans augmentation de la dose aux OAR. Les premiers patients traités pour une récurrence prostatique n'étaient pas tous traités en adaptatif, mais après constatation de ce bénéfice, tous le sont (d'où le fait que seuls 7 des 20 premiers patients ont eu un traitement adaptatif).

Dans les localisations à distance d'OAR sensibles à la dose par fraction ou en territoire non préalablement irradié (foie, prostate), l'adaptation du plan n'est pas nécessaire (et très chronophage). En revanche, le gating de la cible apporte toujours une assurance pour la délivrance du traitement de ces cibles qui peuvent être mobiles et permet pour les organes mobiles d'assurer une diminution des marges et donc des volumes de traitement.

## **VI. CONCLUSION**

La radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par IRM avec MRIdian® apporte un bénéfice dosimétrique majeur dans des localisations tumorales sélectionnées (tumeurs mobiles et/ou à proximité d'organes à risque sensibles aux fortes doses par fraction). La tolérance aiguë du traitement était bonne dans chacune des indications de traitement de notre étude. Les résultats cliniques précoces sont prometteurs mais doivent être confirmés à plus long terme, de même que la recherche de toxicités tardives.



## VII. REFERENCES

1. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev.* 1946 Jan 1;69(1–2):37–8.
2. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. *J Magn Reson Imaging.* 2012 May;35(5):1038–54.
3. Kersemans V, Beech JS, Gilchrist S, Kinchesh P, Allen PD, Thompson J, et al. An efficient and robust MRI-guided radiotherapy planning approach for targeting abdominal organs and tumours in the mouse. Zhang Q, editor. *PLOS ONE.* 2017 Apr 28;12(4):e0176693.
4. Raaymakers BW, Jürgenliemk-Schulz IM, Bol GH, Glitzner M, Kotte ANTJ, van Asselen B, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Phys Med Biol.* 2017 Nov 14;62(23):L41–50.
5. Acharya S, Fischer-Valuck BW, Kashani R, Parikh P, Yang D, Zhao T, et al. Online Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Radiation Therapy: First Clinical Applications. *Int J Radiat Oncol.* 2016 Feb;94(2):394–403.
6. Henke L, Kashani R, Robinson C, Curcuru A, DeWees T, Bradley J, et al. Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiother Oncol.* 2018 Mar;126(3):519–26.
7. Fischer-Valuck BW, Henke L, Green O, Kashani R, Acharya S, Bradley JD, et al. Two-and-a-half-year clinical experience with the world’s first magnetic resonance image guided radiation therapy system. *Adv Radiat Oncol.* 2017 Jul;2(3):485–93.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015: Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan;65(1):5–29.
9. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet.* 2011 Aug 13;378(9791):607–20.
10. Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally Advanced Pancreatic Cancer: The Role of Definitive Chemoradiotherapy. *Clin Oncol.* 2014 Sep 1;26(9):560–8.
11. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Nov 1;29(31):4105–12.
12. Hammel P, Huguet F, Laethem J-L van, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 May 3;315(17):1844–53.
13. Wan X, Yang Y-F, Cao X-H, Bao C-E. Concurrent radiotherapy with oral fluoropyrimidine versus gemcitabine in locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2015 Nov;3315.
14. Panje C, Andratschke N, Brunner TB, Niyazi M, Guckenberger M. Stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer and pancreatic cancer: Literature review and practice recommendations of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2016 Dec;192(12):875–85.
15. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2015;121(7):1128–37.
16. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 15;58(4):1017–21.

17. Koong AC, Christofferson E, Le Q-T, Goodman KA, Ho A, Kuo T, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):320–3.
18. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2005 Jul;76(1):48–53.
19. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;72(3):678–86.
20. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, Chun CL, Columbo LA, Ford JM, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep 1;81(1):181–8.
21. Comito T, Cozzi L, Clerici E, Franzese C, Tozzi A, Iftode C, et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(3):295–301.
22. Sellner F. Isolated pancreatic metastases from renal cell carcinoma: an outcome of a special metastatic pathway or of specific tumor cell selection? *Clin Exp Metastasis.* 2018 Mar;35(3):91–102.
23. Yuasa T, Inoshita N, Saiura A, Yamamoto S, Urakami S, Masuda H, et al. Clinical outcome of patients with pancreatic metastases from renal cell cancer. *BMC Cancer.* 2015 Feb 12;15:46.
24. Grassi P, Doucet L, Giglione P, Grünwald V, Melichar B, Galli L, et al. Clinical Impact of Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. *PloS One.* 2016;11(4):e0151662.
25. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of Stereotactic Body Radiation Therapy and Its Impact on Current and Future Clinical Practice. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 10;32(26):2847–54.
26. Yoganathan SA, Maria Das KJ, Agarwal A, Kumar S. Magnitude, Impact, and Management of Respiration-induced Target Motion in Radiotherapy Treatment: A Comprehensive Review. *J Med Phys.* 2017;42(3):101–15.
27. Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, van Sörnsen de Koste JR, Senan S. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15;60(4):1283–90.
28. Linthout N, Bral S, Van de Vondel I, Verellen D, Tournel K, Gevaert T, et al. Treatment delivery time optimization of respiratory gated radiation therapy by application of audio-visual feedback. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2009 Jun;91(3):330–5.
29. Heerkens HD, van Vulpen M, van den Berg CAT, Tijssen RHN, Crijns SPM, Molenaar IQ, et al. MRI-based tumor motion characterization and gating schemes for radiation therapy of pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* 2014 May;111(2):252–7.
30. Shiinoki T, Shibuya K, Nakamura M, Nakamura A, Matsuo Y, Nakata M, et al. Interfractional reproducibility in pancreatic position based on four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Aug 1;80(5):1567–72.
31. Ohira S, Isono M, Ueda Y, Hirata T, Ashida R, Takahashi H, et al. Assessment with cone-beam computed tomography of intrafractional motion and interfractional position changes of resectable and borderline resectable pancreatic tumours with implanted fiducial marker. *Br J Radiol.* 2017 Apr;90(1072):20160815.
32. Liu F, Erickson B, Peng C, Li XA. Characterization and management of interfractional anatomic changes for pancreatic cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):e423-429.
33. Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel H-P, Dux M, et al. [Diagnosis and

- staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT -- a prospective study]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2004 Nov;176(11):1624–33.
34. Huguet F, Mornex F, Orthuon A. Radiothérapie des cancers du pancréas. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S169–73.
  35. Bohoudi O, Bruynzeel AME, Senan S, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ, et al. Fast and robust online adaptive planning in stereotactic MR-guided adaptive radiation therapy (SMART) for pancreatic cancer. *Radiother Oncol*. 2017 Dec 1;125(3):439–44.
  36. Gou S, Lee P, Hu P, Rwigema J-C, Sheng K. Feasibility of automated 3-dimensional magnetic resonance imaging pancreas segmentation. *Adv Radiat Oncol*. 2016 Jul;1(3):182–93.
  37. Kontaxis C, Bol GH, Stenkens B, Glitznier M, Prins FM, Kerkmeijer LGW, et al. Towards fast online intrafraction replanning for free-breathing stereotactic body radiation therapy with the MR-linac. *Phys Med Biol*. 2017 Aug 21;62(18):7233–48.
  38. Tyran M, Jiang N, Cao M, Raldow A, Lamb JM, Low D, et al. Retrospective evaluation of decision-making for pancreatic stereotactic MR-guided adaptive radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018 Nov;129(2):319–25.
  39. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *The Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:14–22.
  40. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43.
  41. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatol Baltim Md*. 2011 Mar;53(3):1020–2.
  42. Nadia S. Haute Autorité de santé. 2016;210.
  43. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams TA, Are C, Bloomston PM, Chang DT, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Aug;12(8):1152–82.
  44. Riou O, Azria D, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques : état de l'art. *Cancer/Radiothérapie*. 2017 Oct;21(6–7):563–73.
  45. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):657–64.
  46. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer*. 2010 Sep 3;10:475.
  47. Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2010 Mar;12(3):218–25.
  48. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e447-453.
  49. Kang J-K, Kim M-S, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5424–31.
  50. Dewas S, Mirabel X, Kramar A, Jarraya H, Lacornerie T, Dewas-Vautravers C, et al. [Stereotactic body radiation therapy for liver primary and metastases: the Lille experience]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2012 Feb;16(1):58–69.
  51. Yoon SM, Lim Y-S, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(11):e79854.
  52. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013 May;31(13):1631–9.

53. Bibault J-E, Dewas S, Vautravers-Dewas C, Hollebécque A, Jarraya H, Lacornerie T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic Factors of Local Control, Overall Survival, and Toxicity. Villa E, editor. PLoS ONE. 2013 Oct 11;8(10):e77472.
54. Jang WI, Kim M-S, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):250.
55. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2014 Mar;53(3):399–404.
56. Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, Murakami N, Matsuo Y, Nomiya T, et al. Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors in 130 Japanese patients. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014 May 10;9:112.
57. Huertas A, Baumann A-S, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croisé-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2015 May;115(2):211–6.
58. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):452–9.
59. Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jul;141(7):1301–9.
60. Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Kogame M, Kishimoto Y, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife® for initial solitary hepatocellular carcinoma: A pilot study. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 28;21(48):13490–9.
61. Que J, Kuo H-T, Lin L-C, Lin K-L, Lin C-H, Lin Y-W, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of cyberknife stereotactic body radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2016 12;16:451.
62. Weiner AA, Olsen J, Ma D, Dyk P, DeWees T, Myerson RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies - Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016;121(1):79–85.
63. Gkika E, Schultheiss M, Bettinger D, Maruschke L, Neeff HP, Schulenburg M, et al. Excellent local control and tolerance profile after stereotactic body radiotherapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2017 Jul 12;12(1):116.
64. Lo C-H, Yang J-F, Liu M-Y, Jen Y-M, Lin C-S, Chao H-L, et al. Survival and prognostic factors for patients with advanced hepatocellular carcinoma after stereotactic ablative radiotherapy. *PloS One*. 2017;12(5):e0177793.
65. Kubo K, Kimura T, Aikata H, Takahashi S, Takeuchi Y, Takahashi I, et al. Long-term outcome of stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2018 Aug;48(9):701–7.
66. Jeong Y, Jung J, Cho B, Kwak J, Jeong C, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy using a respiratory-gated volumetric-modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 13;18(1):416.
67. Scher N, Janoray G, Riet F-G, Le Bayon A-G, Debbi K, Lévy S, et al. [Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Results from a retrospective multicentre study]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2019 Apr;23(2):104–15.
68. Uemoto K, Doi H, Shiomi H, Yamada K, Tatsumi D, Yasumoto T, et al. Clinical Assessment of Micro-residual Tumors during Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018;38(2):945–54.
69. Yeung R, Beaton L, Rackley T, Weber B, Hamm J, Lee R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Small Unresectable Hepatocellular Carcinomas. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2019 Jun;31(6):365–73.

70. Kim JW, Kim DY, Han K-H, Seong J. Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2019;51(3):445–51.
71. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Interv Radiol*. 2006 Mar;23(1):47–63.
72. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018 15;18(1):78.
73. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2014 Oct;86(1):78–84.
74. Isoniemi H, Osterlund P. Surgery combined with oncological treatments in liver metastases from colorectal cancer. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc*. 2011;100(1):35–41.
75. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. 2019 Oct;51(10):1357–63.
76. Riou O, Valdenaire S, Debuire P, Fenoglietto P, Debrigode C, Mazard T, et al. Radiothérapie stéréotaxique hépatique : particularités cliniques et implications techniques, résultats. Quelle machine pour quelle situation ? *Cancer/Radiothérapie*. 2019 Oct;23(6–7):636–50.
77. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):164–70.
78. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(7):823–30.
79. Dawson LA, Eccles C, Craig T. Individualized image guided iso-NTCP based liver cancer SBRT. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(7):856–64.
80. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, Stieber VW, Raben D, Timmerman RD, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(7):848–55.
81. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):793–8.
82. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, Francescon P, Guglielmi R, Zanco P, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res*. 2009 Aug;29(8):3381–4.
83. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1585–91.
84. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572–8.
85. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):486–93.
86. Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, Fogliata A, Mancosu P, Navarra P, et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical preliminary results. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2011 May;50(4):528–38.
87. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, Adenis A, Lacornerie T, Penel N, et al.

- Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 1;81(3):e39-47.
88. Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, Hoffmann R-T, Heinemann V, Rentsch M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2013 Jun;52(5):971–7.
  89. Van De Voorde L, Vanneste B, Houben R, Damen P, van den Bogaard J, Lammering G, et al. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2015 Feb;41(2):249–56.
  90. Andratschke NH, Nieder C, Heppt F, Molls M, Zimmermann F. Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiat Oncol.* 2015 Mar 20;10(1):69.
  91. Rubio C, Hernando-Requejo O, Zucca Aparicio D, AlLona Krauel M, López Gonzalez M, Pérez JM, et al. Image guided SBRT for multiple liver metastases with ExacTrac® Adaptive Gating. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* 2017 Apr;22(2):150–7.
  92. Llacer-Moscardo C, Riou O, Azria D, Bedos L, Ailleres N, Quenet F, et al. Imaged-guided liver stereotactic body radiotherapy using VMAT and real-time adaptive tumor gating. Concerns about technique and preliminary clinical results. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22(2):141–9.
  93. Méndez Romero A, Keskin-Cambay F, van Os RM, Nuyttens JJ, Heijmen BJM, IJzermans JNM, et al. Institutional experience in the treatment of colorectal liver metastases with stereotactic body radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* 2017 Apr;22(2):126–31.
  94. Moon DH, Wang AZ, Tepper JE. A prospective study of the safety and efficacy of liver stereotactic body radiotherapy in patients with and without prior liver-directed therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018 Mar;126(3):527–33.
  95. Onal C, Guler OC, Yildirim BA. Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy. *Breast Edinb Scotl.* 2018 Dec;42:150–6.
  96. Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N, Mittauer K, Wojcieszynski AP, Hullett CR, et al. A Multi-Institutional Experience of MR-Guided Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol.* 2019 Jan;4(1):142–9.
  97. Anstadt EJ, Shumway R, Colasanto J, Grew D. Single community-based institutional series of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of liver metastases. *J Gastrointest Oncol.* 2019 Apr;10(2):330–8.
  98. Riou O, Llacer Moscardo C, Fenoglietto P, Deshayes E, Tetreau R, Molinier J, et al. SBRT planning for liver metastases: A focus on immobilization, motion management and planning imaging techniques. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017 Mar;22(2):103–10.
  99. Shimohigashi Y, Toya R, Saito T, Ikeda O, Maruyama M, Yonemura K, et al. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: an evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2017 Mar 23;12(1):61.
  100. Brandner ED, Wu A, Chen H, Heron D, Kalnicki S, Komanduri K, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jun 1;65(2):554–60.
  101. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006 Oct;33(10):3874–900.
  102. Akino Y, Oh R-J, Masai N, Shiomi H, Inoue T. Evaluation of potential internal target volume of liver tumors using cine-MRI: Potential ITV of liver tumor. *Med Phys.* 2014 Oct 13;41(11):111704.
  103. Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2011 Mar;12(2):267–92.

104. Miele L, Liguori A, Marrone G, Biolato M, Araneo C, Vaccaro FG, et al. Fatty liver and drugs: the two sides of the same coin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):86–94.
105. Wojcieszynski AP, Rosenberg SA, Brower JV, Hullett CR, Geurts MW, Labby ZE, et al. Gadoxetate for direct tumor therapy and tracking with real-time MRI-guided stereotactic body radiation therapy of the liver. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118(2):416–8.
106. Boldrini L, Cellini F, Manfrida S, Chiloiro G, Teodoli S, Cusumano D, et al. Use of Indirect Target Gating in Magnetic Resonance-guided Liver Stereotactic Body Radiotherapy: Case Report of an Oligometastatic Patient. *Cureus* [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2019 Sep 24]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/11222-use-of-indirect-target-gating-in-magnetic-resonance-guided-liver-stereotactic-body-radiotherapy-case-report-of-an-oligometastatic-patient>
107. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):464–73.
108. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Jan;110(1):104–9.
109. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1056–63.
110. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 10;34(20):2325–32.
111. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1047–60.
112. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1061–9.
113. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):877–82.
114. Ramiandrisoa F, Duvergé L, Castelli J, Nguyen TD, Servagi-Vernat S, de Crevoisier R. Détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel pour la radiothérapie du cancer prostatique. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Oct;20(6–7):629–39.
115. Aubry J-F, Beaulieu L, Girouard L-M, Aubin S, Tremblay D, Laverdière J, et al. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Sep 1;60(1):30–9.
116. Graf R, Boehmer D, Budach V, Wust P. Interfraction rotation of the prostate as evaluated by kilovoltage X-ray fiducial marker imaging in intensity-modulated radiotherapy of localized prostate cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim*. 2012;37(4):396–400.
117. Mutanga TF, de Boer HCJ, van der Wielen GJ, Wentzler D, Barnhoorn J, Incrocci L, et al. Stereographic targeting in prostate radiotherapy: speed and precision by daily automatic positioning corrections using kilovoltage/megavoltage image pairs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1074–83.
118. Tetar SU, Bruynzeel AME, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Bohoudi O, Palacios MA. Clinical implementation of magnetic resonance imaging guided adaptive radiotherapy for

- localized prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019 Jan;9:69–76.
119. Hegde JV, Cao M, Yu VY, Kishan AU, Shaverdian N, Lamb J, et al. Magnetic Resonance Imaging Guidance Mitigates the Effects of Intrafraction Prostate Motion During Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer. *Cureus* [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2019 Nov 17]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/11403-magnetic-resonance-imaging-guidance-mitigates-the-effects-of-intrafraction-prostate-motion-during-stereotactic-body-radiotherapy-for-prostate-cancer>
120. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965–74.
121. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int*. 2013 Apr;111(4):543–8.
122. Brenot-Rossi I. [Biochemical recurrence after curative treatment for localized prostate cancer: Performance of choline PET/CT in the assessment of local recurrence]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2015 Oct;25(12):716–7.
123. Gauthé M, Belissant O, Girard A, Zhang Yin J, Ohnona J, Cottreau A-S, et al. [PET/CT and biochemical recurrence of prostate adenocarcinoma: Added value of 68Ga-PSMA-11 when 18F-fluorocholine is non-contributive]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2017 Jul;27(8–9):474–81.
124. Cochet A, Kanoun S, Humbert O, Walker P-M, Cormier L, Créhange G, et al. [Multimodality MRI and PET for restaging prostate cancer after biochemical failure of the treatment]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2014 Oct;18(5–6):509–16.
125. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):961–71.
126. Williams AK, Martínez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):405–10.
127. Crouzet S, Blana A, Murat FJ, Pasticier G, Brown SCW, Conti GN, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int*. 2017;119(6):896–904.
128. Pasquier D, Martinage G, Janoray G, Rojas DP, Zerini D, Goupy F, et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 22;
129. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 18;393(10185):2051–8.
130. Dagoglu N, Mahadevan A, Nedeia E, Poylin V, Nagle D. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) reirradiation for pelvic recurrence from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2015 Mar 15;111(4):478–82.
131. Ling DC, Vargo JA, Burton SA, Heron DE, Beriwal S. Salvage Curative-Intent Reirradiation Stereotactic Body Radiation Therapy for Isolated Pelvic and/or Paraortic Recurrences of Gynecologic Malignancies. *Pract Radiat Oncol*. 2019 May 28;
132. Palacios MA, Bohoudi O, Bruynzeel AME, van Sörssen de Koste JR, Cobussen P, Slotman BJ, et al. Role of Daily Plan Adaptation in MR-Guided Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Adrenal Metastases. *Int J Radiat Oncol*. 2018 Oct;102(2):426–33.
133. Pasquier D, Le Deley M-C, Tresch E, Cormier L, Duterque M, Nenan S, et al. GETUG-AFU 31: a phase I/II multicentre study evaluating the safety and efficacy of salvage stereotactic radiation in patients with intraprostatic tumour recurrence after external radiation therapy-study



protocol. *BMJ Open*. 2019 Aug 2;9(8):e026666.

134. Chapet O, Decullier E, Bin S, Faix A, Ruffion A, Jalade P, et al. Prostate hypofractionated radiation therapy with injection of hyaluronic acid: acute toxicities in a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 15;91(4):730–6.

135. Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of *Seminars in Radiation Oncology*. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):215–22.

136. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-19.

137. Finazzi T, Haasbeek CJA, Spoelstra FOB, Palacios MA, Admiraal MA, Bruynzeel AME, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic MR-Guided Adaptive Radiation Therapy for High-Risk Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol*. 2020 Jun;107(2):270–8.

138. Rudra S, Jiang N, Rosenberg SA, Olsen JR, Roach MC, Wan L, et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Apr 15]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.2100>

139. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol*. 2017 Feb;97(2):313–22.

140. Goldsmith C, Plowman PN, Green MM, Dale RG, Price PM. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) as primary, adjuvant, consolidation and re-treatment option in pancreatic cancer: scope for dose escalation and lessons for toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2018 Oct 19;13(1):204.

141. Liang S-X, Zhu X-D, Xu Z-Y, Zhu J, Zhao J-D, Lu H-J, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1;65(2):426–34.

142. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2019 Aug 19;19(1):816.

143. Finazzi T, Haasbeek CJA, Spoelstra FOB, Palacios MA, Admiraal MA, Bruynzeel AME, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic MR-Guided Adaptive Radiation Therapy for High-Risk Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol*. 2020 Jun;107(2):270–8.

# SERMENT

- **En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.**
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

## **RESUME :**

**Introduction :** La radiothérapie stéréotaxique adaptative guidée par IRM (SMART) est une nouvelle technique permettant de traiter avec de fortes doses les tumeurs mobiles ou proches d'organes à risque (OAR). Le but de cette étude est de décrire les premiers résultats obtenus à l'Institut du Cancer de Montpellier.

**Matériels et méthodes :** Tous les patients traités depuis l'installation du MRIdian<sup>®</sup> ont été inclus. Les résultats dosimétriques, cliniques précoces et de toxicité aiguë ont été relevés. Le bénéfice de la radiothérapie adaptative a été évalué en comparant les plans prédits et délivrés.

**Résultats :** Entre le 21/10/10 et le 27/03/20, 62 patients ont été inclus, avec un âge médian de 72,5 ans. Le traitement était bien toléré avec une seule toxicité de grade > 2. L'adaptation quotidienne du plan dosimétrique apportait un bénéfice significatif sur la couverture tumorale (+ 3,5% en moyenne sur le PTV V95% pour les tumeurs pancréatiques, les récidives prostatiques et les récidives abdomino-pelviennes) avec également un avantage significatif sur les Dmax aux organes digestifs (- 7 Gy sur le duodénum pour les tumeurs pancréatiques). A 3 mois post-traitement, 79% des patients traités pour une tumeur pancréatique étaient contrôlés localement, et 80% des patients traités pour une récidive intra-prostatique avaient une diminution du PSA (diminution médiane de 43%).

**Conclusion :** La SMART permet de traiter des tumeurs mobiles ou en territoire déjà irradié sans toxicités aiguës limitantes. Les résultats cliniques et l'évaluation de la toxicité tardive nécessitent un suivi à plus long terme.

**MOTS CLES :** radiothérapie guidée par IRM, radiothérapie stéréotaxique, radiothérapie adaptative, cancer du pancréas, cancers de prostate, tumeurs hépatiques