



HAL
open science

Evaluation du contrôle local des métastases hépatiques des cancers colorectaux traités par cyberkine R entre 2007 et 2010 au Centre Alexis Vautrin

Anne-Sophie Dietmann-Baumann

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Dietmann-Baumann. Evaluation du contrôle local des métastases hépatiques des cancers colorectaux traités par cyberkine R entre 2007 et 2010 au Centre Alexis Vautrin. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733035

HAL Id: hal-01733035

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733035v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne-Sophie DIETMANN - BAUMANN

Le 1^{er} juin 2011

**EVALUATION DU CONTROLE LOCAL
DES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLORECTAUX
TRAITEES PAR CYBERKNIFE®
ENTRE 2007 ET 2010 AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN**

Examineurs de la thèse :

Président :

M. le Professeur Didier PEIFFERT

Juges :

M. le Professeur Frédéric MARCHAL

M. le Professeur Ahmet AYAV

Mme le Docteur Valérie LAURENT

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ,, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie : **Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1^{er} Cycle : **Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
M. Christophe NÉMOS
- 2^{ème} Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3^{ème} Cycle :
« *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
« *DES Spécialité Médecine Générale* »
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur

Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent

PEYRIN-BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

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

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

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

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

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

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

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

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGÉ

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur
Michel BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc
PICARD

Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND –
Professeur Michel STRICKER

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur
Colette VIDAILHET

Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

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

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

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

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

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

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Harry J. BUNCKE (1989)

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

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

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume Uni)

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la direction et la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accueillis au sein de votre service durant ces cinq années d'internat.

Nous apprécions grandement l'étendue de votre savoir, votre jugement critique, vos conseils et votre disponibilité.

Nous vous remercions pour votre soutien en toute circonstance.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la gratitude que nous vous portons.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL,

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

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

Nous apprécions votre sens clinique et votre disponibilité.

Nous vous remercions pour votre enseignement à chaque réunion de concertation pluridisciplinaire.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV

Professeur de chirurgie générale

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons grandement apprécié d'avoir participé à vos interventions pendant notre externat. Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre rigueur.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Valérie LAURENT

Docteur en Radiologie

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

Nous avons été très sensibles à votre enseignement dispensé avec enthousiasme et pédagogie.
Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles et votre disponibilité.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre considération et de notre gratitude.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Guillemin, vous nous avez accueillis au sein du Centre Alexis Vautrin et avez su nous faire partager votre dévouement à cette discipline difficile qu'est la cancérologie. Nous avons apprécié vos compétences professionnelles et la qualité de vos nombreux enseignements.

A Monsieur le Professeur Conroy, vous nous avez accueillis à plusieurs reprises au sein de votre service. Nous avons apprécié vos remarques toujours pertinentes et vos cours extrêmement clairs et pédagogiques. Nous regrettons votre absence pour juger ce travail.

Au service de radiologie du Professeur Régent, avec qui nous travaillons en parfaite collaboration. Merci pour votre implication, en particulier à Mme Beot, Mr Bazin et Mr Mathias. La pose de grains d'or est presque devenue une « formalité » dans le cadre des traitements par Cyberknife®.

A l'ensemble des physiciens médicaux du service de radiothérapie.

A Vincent et Isabelle, pour leur implication dans mon travail.

A Sandrine, Fleur et Karine, la route d'Epinal paraît beaucoup moins longue lorsqu'on est entre filles.

A Nicolas, le dernier arrivé au sein de votre super équipe.

A Monsieur Noel, pour vos explications de radiophysique et radiobiologie.

A Mme Beckendorf, vous m'avez beaucoup appris tant d'un point de vue technique que d'un point de vue humain avec les patients. Merci aussi pour l'intérêt que vous portez à notre bien être personnel.

A Claire, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi ces six derniers mois et beaucoup appris en curiethérapie. Je suis fier de réaliser mon mémoire avec toi.

A Valérie Bernier, merci pour votre apprentissage en neurologie et surtout en pédiatrie, même si cela n'est pas toujours facile pour moi, jeune maman, vous avez toujours su le comprendre.

A tous les médecins du service, Mr Marchal, Mr El Hajj, Pierre, Hinda et Mihai, j'ai apprécié la collaboration avec chacun d'entre vous.

A Laëtitia, Hélène et Sophie, vous m'avez motivé à faire cette spécialité et je vous en remercie. Même si je reste encore un p'tit boulet, vous savez toutes ce que c'est! Merci aussi à Hélène pour ta relecture de cette thèse et tes remarques pertinentes !

A Cédrik, Marie-Virginie et Guigui, vous nous avez tous abandonnés dans notre belle Lorraine mais je comprends, je ne vous en veux pas mais espère vous revoir régulièrement.

A Gigi, nous, les marmottes du groupe, avons passé de très bons moments en cours de DESC et de radiothérapie.

A Ouarda, ma gynéco préférée, qui sait annoncer les bonnes nouvelles, promis je vais t'accompagner à la piscine.

A tous mes co-internes actuels et anciens, Mme Serre, Phiphi, François le marseillais, Ronan dit le grand schtroumph, JC, Chacha même si tu es oncologue, Caro, Alice, Axelle, Léa, Abdel, Marine, et je sais que j'en oublie, merci pour votre bonne humeur et votre soutien permanents. J'espère ne pas avoir été trop pénible ces dernières semaines.

A Laurence Choné, Jérôme Watelet et Laurent Peyrin-Biroulet, merci de m'avoir accueilli en gastro-entérologie. J'ai beaucoup apprécié ce semestre.

Au secteur 1 de gastro-entérologie, vous avez toutes été très agréables durant mon semestre et je vous remercie m'avoir épargné lors de mon dernier jour de stage car je vous connais, je sais de quoi vous êtes capables !

A l'ensemble des manipulateurs en électro-radiologie (et oui, dès qu'il y a des hommes il faut mettre au masculin), Mme Sobcsyk et Lydie, pour votre accueil chaleureux. Les docteurs, nous aimons nous faire attendre mais j'espère que je n'ai trop souvent été en retard et n'ai pas trop souvent eu le droit à un « fiche » ! J'ai bien évidemment une pensée particulière pour Christelle qui vit une période très difficile, je pense à toi et te souhaite beaucoup de courage.

Aux secrétaires du service, mais chut, je ne peux m'adresser qu'à l'interlocutrice ! Alors, comme je ne sais pas laquelle d'entre vous il s'agit, je ne dirai que merci pour votre bonbonnière en permanence réapprovisionnée et merci pour votre indulgence lorsqu'on ne respecte pas les règles.

A Monique, pour ton aide précieuse dans la mise en forme de cette thèse.

A Céline, pour tes petites blagounettes et ta disponibilité.

A Lionel G, Marie-Christine, Maria, Lionel U, Mme Weber, Mathilde et Céline, je vous remercie de m'avoir si bien accueilli lors de mes deux semestres en oncologie médicale. J'ai apprécié votre patience et vos compétences. Merci aussi de m'avoir permis de réaliser un semestre alors que mon ventre s'était mis à grossir!

A Sophie, Nathalie, Hubert, Ivan, Mimi, Odile, Angéline et tout le service du SSSPO, pour votre accueil lors de mes débuts au CAV et vos conseils tout au long de mon internat.

A Aline, dernière arrivée au SSSPO, ta bonne humeur et tes prescriptions anticipées sont très agréables quand on est de garde!

Aux équipes infirmières et aides-soignantes du premier gauche, premier droit et deuxième droit, j'ai adoré tous mes stages et l'ambiance qu'il règne dans chacun des secteurs. Une petite

dédicace pour Marylène et Aurèle, suite à leur clin d'œil lors de mon mariage. Après cette thèse, vous pourrez m'appeler pour de vrai Dr Sosso !

A l'ensemble du service de radiothérapie de Thionville qui m'a appris les bases de la radiothérapie et m'a encouragé à poursuivre dans cette voie.

Au service de radiologie du CAV, avec lequel j'ai passé un excellent semestre même s'il y avait beaucoup trop à manger.

A Nat pour tes magnifiques captures d'écrans, merci d'avoir pris du temps pour moi.

A Cédric, mon amour, tu as su depuis toutes ces années me soutenir à chaque fois que j'en ai eu besoin. Ton esprit est parfois un peu trop rapide et tes nuits un peu trop courtes pour moi, mais cela nous permet de construire de nouveaux projets ensemble dont le dernier qui est entrain d'aboutir ☺

A César, mon cœur, mon rayon de soleil qui a déjà 2 ans. La vie passe trop vite depuis que tu as pointé le bout de ton nez. Tu me permets chaque jour d'avoir le sourire lorsque je te retrouve à la maison même quand tu insistes pour faire le « ména » ou lire « poilou » pour la nième fois.

A monsieur Z, ma petite boule de poils noirs qui me suit presque depuis le début de mes études de médecine. Tu m'as toujours tenu chaud et compagnie sur le canapé pendant que je travaillais mes examens, surtout l'internat.

A ma mamie Marguerite,

A mon papy Georges, malgré tout ce qui s'est passé ces derniers temps, je pense à toi tous les jours.

A ma mamie Jeannine et mon papy Roby, vous m'avez toujours soutenu dans mes projets tant professionnels que personnels.

A Oriane, Gilbert, Patricia et Eric, ma famille.

A Yveline, pour tout ce que vous faites chaque jour pour ma famille et moi, pour votre écoute et vos conseils.

A Joël, pour votre gentillesse et vos discussions toujours passionnantes.

A Claire, pour votre douceur et votre gentillesse.

A Martial, qui était quelqu'un de juste et droit, valeurs que vous avez transmis à votre fils, j'aurais aimé partagé plus de moments avec vous et pense à vous.

A Paolo, Adrien, Michaël et Cindy, vous avez chacun votre caractère mais c'est ce qui fait votre charme, je vous apprécie pour vos qualités de tonton musicien, tonton costaud, tonton « flic » (je me suis encore trompée gendarme) et tata douceur.

A Sophie, toi aussi pièce rapportée chez les Baumann, mais ça va, c'est plutôt cool comme famille.

Aux grands-parents de Lorquin Andrée et Noël, pour votre accueil et vos confitures.

A Huguette, Michèle et toute la famille Baumann,

A Lina, Angèle et toute la famille Conti.

A Caro et tes anecdotes, j'espère qu'elles seront moins nombreuses avec l'arrivée de votre bébé.

A Cécile, pour tes conseils lors de nos longues discussions nocturnes nancéennes puis parisiennes, j'espère que Rambouillet n'est pas trop la campagne.

A Jérôme, notre monsieur bricolage, on pensera à toi dans notre nouvelle maison.

A Fafa, tes anecdotes valent peut-être celles de Caro, merci pour ton soutien permanent, j'espère que tu ne tomberas pas dans le trou ce soir !

A Carole, pour tes coupes de champagnes servies à nouvel-an à nos maris !

A Max et Enza, pour tous nos bons moments passés dans nos et vos appartements, sans oublier nos nombreuses raclettes.

A Audrey et Isa, nos discussions et rigolades résonnent encore au parc Sainte Marie.

A la famille Lorini, pour vos fêtes inoubliables et votre magicien hors paire.

A tout le personnel du CAV,

A tous mes amis,

Je dédie cette thèse

SERMENT

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

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

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

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

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

LISTE DES ABREVIATIONS

CASH	chemotherapy associated steatohepatitis
CCR	cancer colorectal
CK	Cyberknife®
CT	chimiothérapie
CT CAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
CTV	clinical target volume
DDN	date des dernières nouvelles
EGF	endothelial growth factor
ET	écart-type
GTV	gross tumor volume
HAS	haute autorité de santé
IV	intraveineux
MH	métastases hépatiques
OAR	organe à risque
PTV	planning target volume
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST	response evaluation criteria in solid tumor
RF	radiofréquence
RILD	radiation induced liver disease
RT	radiothérapie
RTS	radiothérapie stéréotaxique
SG	survie globale
SRC	score de risque clinique
SRL	survie sans récurrence locale
SSP	survie sans progression
VEGF	vascular endothelial growth factor

TABLE DES MATIERES

I- Introduction	22
1. Epidémiologie	22
i. <i>Cancer colo-rectal</i>	22
ii. <i>Métastases hépatiques</i>	22
a. Métastases synchrones	23
b. Métastases métachrones	23
2. Traitement de référence des MH isolées et potentiellement curatives :.....	24
i. <i>La chirurgie seule</i>	24
a. La technique	24
b. Résultats	25
c. Les effets secondaires	25
d. Les facteurs prédictifs de récurrence	25
e. Les indications	26
ii. <i>Les stratégies complémentaires</i>	27
a. La chimiothérapie péri-opératoire.....	27
b. La modulation du volume hépatique avant chirurgie.....	29
c. La radiofréquence per-opératoire.....	30
3. Alternatives à la chirurgie curative	30
i. <i>L'ablation per-cutanée</i>	31
ii. <i>La chimio-embolisation</i>	31
iii. <i>La radiofréquence (RF)</i>	31
a. La technique	31
b. Les indications	32
c. Les contre-indications	32
d. Les résultats.....	32
e. Les effets secondaires	33
4. La radiothérapie hépatique	33
i. <i>Technique conformationnelle</i>	33
ii. <i>Technique de stéréotaxie</i>	34
a. Définition	34
b. Le Cyberknife®	35
c. Résultats de la RTS sur les tumeurs hépatiques.....	36
d. Dose tumoricide	37
e. Effets secondaires	38
f. Doses de contrainte aux organes à risque (OAR)	40
g. Contre-indications	41
h. Imagerie post-irradiation.....	41
II- Hypothèse et objectifs	44
III- Matériel et méthodes.....	45
1. Type d'étude.....	45
2. Population - Echantillonnage	45
i. <i>Critères d'inclusion</i>	45

ii.	<i>Critères de non-inclusion</i>	45
iii.	<i>Echantillon</i>	46
3.	Aspects médico-légaux	46
4.	Recueil de données	46
i.	<i>Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients</i>	46
ii.	<i>Description du traitement</i>	47
a.	Pose des grains fiduciaux	47
b.	Simulation virtuelle.....	48
c.	Dosimétrie	48
d.	Traitement	50
iii.	<i>Caractéristiques des lésions</i>	50
iv.	<i>La réponse tumorale</i>	50
a.	Critères de jugement de la réponse tumorale	50
b.	Evaluation de la réponse tumorale	51
v.	<i>Les toxicités</i>	51
vi.	<i>Les facteurs pronostiques</i>	52
5.	Analyses statistiques	53
IV-	Résultats	54
1.	Caractéristiques de l'échantillon	54
i.	<i>Caractéristiques des MH traitées</i>	54
ii.	<i>Caractéristiques des patients</i>	55
iii.	<i>Description du traitement</i>	56
iv.	<i>Mortalité</i>	58
2.	Survie sans récurrence locale	58
3.	Survie sans progression	63
4.	Complications et toxicités	66
i.	<i>Complications de la pose des grains fiduciaux</i>	66
ii.	<i>Toxicités aiguës du traitement</i>	66
iii.	<i>Toxicités tardives du traitement</i>	66
V-	Discussion	68
VI-	Conclusion –perspectives :	73
VII-	Bibliographie :	74
ANNEXE I		80
ANNEXE II		81
ANNEXE III		82

I- Introduction :

1. Epidémiologie :

i. Cancer colo-rectal :

Le cancer colorectal (CCR) est le 4^{ème} cancer le plus fréquent au monde. En 2002, 1 025 152 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 528 978 décès lui ont été imputables.

En France, le nombre estimé de nouveaux cas de CCR en 2005 était de 37 413, répartis en 19 913 cas chez l'homme et 17 500 cas chez la femme. Il se situe au 3^{ème} rang des cancers, après les cancers de la prostate et du sein [1]. Cette incidence est stable depuis 1980. Dans 40% des cas, il touche le rectum et dans 60 % des cas le colon.

Avec 16 865 décès, ce cancer se situe au 2^{ème} rang des décès par cancer et représente 11,6 % de l'ensemble des décès par cancer.

La survie brute à 5 ans est de 43 % chez l'homme et 46 % chez la femme avec une survie relative à 5 ans standardisée pour l'âge de 55 % chez l'homme et 57 % chez la femme. Elle s'est légèrement améliorée entre les périodes 1989-1991 et 1995-1997 passant de 53 à 55 % chez la femme et 55 à 57 % chez l'homme [1].

Le taux de mortalité spécifique lié à la maladie est élevé pendant les 6 premiers mois suivant le diagnostic puis diminue rapidement à partir d'un an après le diagnostic.

ii. Métastases hépatiques :

Le foie est le site privilégié du développement des métastases des CCR du fait de la dissémination hématogène des cellules cancéreuses.

Après la survenue d'un CCR, 40 à 50% des patients vont développer des métastases hépatiques (MH). Sur une série autopsique de 1541 CCR, 43 % des malades avaient des MH et seulement 8,3 % avaient des métastases extra-hépatiques [2].

a. Métastases synchrones :

Des métastases hépatiques sont retrouvées lors du diagnostic du CCR dans 15 à 20 % des cas. Elles sont isolées dans 76,8 % des cas et associées à d'autres métastases viscérales dans 23 % des cas [3].

Elles sont plus fréquentes chez les patients jeunes (19,8 % chez les patients de moins de 55 ans vs 11,7 % chez les patients de plus de 75 ans) ainsi que chez les hommes (15,9 % chez les hommes vs 12,8 % chez les femmes). Le taux est identique quelque soit le site du primitif, colique ou rectal [3].

b. Métastases métachrones :

Dans le registre de Côte-d'Or, entre 1976 et 2000, 12,8 % des patients ont développé des métastases hépatiques métachrones dans les 5 années suivant le diagnostic. Elles sont découvertes dans 84 % des cas dans les 3 ans suivant le diagnostic initial et sont isolées dans 87,5 % des cas.

Il n'est pas retrouvé de différence en fonction de la localisation du site primitif (colon droit, colon gauche, sigmoïde ou rectum).

Dans d'autres séries, 20 à 25 % des patients développent des métastases hépatiques métachrones [4].

Il existe une différence statistiquement significative d'apparition des métastases métachrones en fonction :

- du sexe (16,5 % chez les hommes vs 13,7 % chez les femmes, $p = 0.0253$),
- de l'âge (15,7 % chez les moins de 75 ans vs 12,5 % chez les plus de 75 ans, $p = 0.0281$),
- de la taille (6,9 % si la taille du primitif est inférieure à 3cm vs 16 % si la taille est supérieure à 3cm, $p < 0.0001$)
- du stade (3,7 % pour les stades I vs 13,3 % pour les stades II vs 30,4 % pour les stades III, $p < 0.0001$) [3].

Dans le registre de Côte d'or, les taux de survie à 5 ans sont respectivement de 10,8 % pour les MH synchrones et 27,8 % pour les MH métachrones.

Les MH synchrones apparaissent donc de moins bon pronostic avec un taux de patients résecables de 10 à 15 % contre 25 % pour les MH métachrones [3]. Certaines études les considèrent comme un facteur de mauvais pronostic [5, 6], alors que d'autres non [7-9].

2. Traitement de référence des MH isolées et potentiellement curatives :

Depuis les années 1990, la chirurgie est devenue le traitement de référence des MH des CCR.

i. La chirurgie seule :

a. La technique :

L'intervention chirurgicale doit toujours débiter par une exploration complète de la cavité abdominale. Elle est à la fois visuelle, manuelle et à l'aide d'une échographie per-opératoire afin de visualiser toutes les lésions à résecter. Puis l'exérèse doit se faire si possible :

- avec une marge de sécurité d'au moins 5mm et au mieux de 1cm
- en limitant les pertes sanguines (faisabilité des résections sans clampage vasculaire et sans majoration des pertes sanguines)
- en conservant le maximum de tissu sain [10-14].

Il existe 2 types de chirurgie hépatique :

- l'hépatectomie réglée ou anatomique
- la résection atypique aussi appelée « wedge resection ».

Elles offrent les mêmes chances de guérison. Zorzi et al retrouvent un taux de marges positives identique et une survie actuarielle à 5 ans identique en comparant les « wedge resection » aux hépatectomies anatomiques [15].

Depuis quelques années, l'abord coelioscopique s'est développé permettant une diminution de la morbidité post-opératoire et du temps d'hospitalisation sans conséquence sur le taux de résection R0.

Dans le cadre de la chirurgie des MH, 2 niveaux de résecabilité ont été définis :

- résecabilité de classe I: il s'agit d'une résecabilité évidente, définie par une hépatectomie classique, c'est-à-dire comportant l'exérèse de 4 segments ou moins en laissant en place plus de 40 % de parenchyme résiduel

- résécabilité de classe II : il s'agit d'une résécabilité possible mais nécessitant une hépatectomie complexe ou très large requérant une procédure difficile et/ou risquée [16]. Dans le cadre des MH, il n'existe pas d'indication à une hépatectomie totale avec transplantation.

Dans le cadre d'une résécabilité de classe II, des stratégies complémentaires se sont développées afin d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier de ce traitement à visée curative.

b. Résultats :

Les données historiques retrouvent une médiane de survie de 6 à 12 mois lorsque les patients n'avaient aucun traitement en présence des métastases hépatiques [5].

Le développement de la chirurgie hépatique a permis d'obtenir une survie globale à 5 ans de 35 à 58 % selon les séries [4, 5].

L'étude de Scheele et al, sur une période de 32 ans de 1960 à 1992, retrouve un taux de survie après résection chirurgicale de métastases hépatiques de 23% à 10 ans et 18 % à 32 ans [17].

Dans l'étude de Fong et al, le taux de survie actuariel était de 89 % à 1 an, 57 % à 3 ans, 37 % à 5 ans et 22 % à 10 ans [5].

c. Les effets secondaires :

La chirurgie reste un traitement invasif et lourd nécessitant des patients avec un état général correct.

La mortalité post-opératoire est faible, de l'ordre de 1 % [18].

Le taux de complications post-opératoires est de 16-22 % [19]. Les principales complications sont la fistule biliaire, la cytolyse hépatique, les infections abdominales et le saignement intra-abdominal.

d. Les facteurs prédictifs de récurrence :

Bien qu'il s'agisse d'un traitement à visée curative, le taux de récurrence reste important et certains auteurs ont cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs de la récurrence.

Dans l'étude de Fong et al, les facteurs retrouvés étaient :

- un intervalle libre entre le diagnostic initial et la récurrence métastatique inférieur à 12 mois

- un taux d'ACE supérieur à 200 ng/ml
- un nombre de lésions supérieur à 3
- la taille de la plus volumineuse lésion de plus de 5cm
- une évolution synchrone hépatique et extra-hépatique.

A partir de certains de ces critères (l'intervalle libre < 12 mois, nombre de lésions > 1, ACE > 200 ng/ml, le statut ganglionnaire initial et la taille de la plus volumineuse lésion > 5cm), ils ont défini un score de risque clinique (SRC). Chaque critère compte pour un point, le score est donc compris entre 0 et 5. Dans leur étude, le taux de survie actuariel à 5 ans était de 60 % pour les patients avec un score de 0 alors qu'il était de 14 % pour les patients avec un score de 5 points. Leur conclusion était que les patients avec un SRC compris entre 0 et 2 devaient bénéficier d'une chirurgie hépatique car ils ont un pronostic favorable, les patients avec un SRC de 3 ou 4 pourraient bénéficier d'un traitement chirurgical mais probablement associé à un traitement adjuvant et les patients avec un SRC de 5 ne pourraient pas bénéficier d'une résection sans traitement adjuvant complémentaire ou en dehors d'essais thérapeutiques [5].

Les marges chirurgicales semblent être également un facteur pronostique de récurrence locale et de survie. L'étude de Cady retrouve une augmentation de risque lorsque les marges macroscopiques sont inférieures à 1cm [20]. Les marges microscopiques apparaissent comme un important déterminant de la survie à long terme [4, 21]. Dans l'étude de Altendorf-Hofmann et Scheele, la médiane de survie était de 14 mois en cas de résection R1 ou R2 contre 44 mois pour les résections R0 [21].

e. Les indications :

A partir des différentes études sur la chirurgie des métastases hépatiques, Pawlik et al ont défini 4 principaux critères de résécabilité hépatique [4] :

- la résection R0 de tous les sites (y compris les sites extra-hépatiques s'ils existent) doit être faisable
- au moins 2 segments adjacents doivent être épargnés
- la vascularisation sous et sus-hépatique, ainsi que le drainage biliaire des segments restants, doit être préservée

- le volume de foie restant après résection doit être suffisant (au moins 20 % du volume total estimé pour un parenchyme normal, 30 à 70 % en cas de dysfonction hépatique liée à une chimiothérapie, une stéatose ou une cirrhose).

L'indication chirurgicale doit donc toujours être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimentés en pathologie hépatique. Dans le thésaurus de la fédération francophone de cancérologie digestive, les critères de résecabilité et d'opérabilité retenus sont :

- le terrain du patient : compatible avec une anesthésie générale et une résection hépatique
- des critères techniques : s'assurer de la possibilité de laisser en place un volume résiduel de foie sain entre 25 et 40 %
- des critères carcinologiques : vérifier l'absence de localisation tumorale extra-hépatique non résecable en totalité (en pré et en per-opératoire)
- des critères anatomiques : connaître l'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques) afin de laisser, après la chirurgie, un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- la chimiosensibilité en cas de traitement pré-opératoire : s'assurer de l'absence de progression sous chimiothérapie[16, 22-24].

Au final, seuls 15 à 20 % des patients présentant des métastases hépatiques peuvent bénéficier d'une chirurgie d'emblée [5].

D'autres stratégies se sont donc développées en association avec la chirurgie afin d'augmenter le pourcentage de patients résecables.

ii. Les stratégies complémentaires à la chirurgie curative :

a. La chimiothérapie péri-opératoire :

Le taux de rechute après chirurgie seule reste élevé à 5 ans, de l'ordre de 75 %. L'association chirurgie et chimiothérapie pourrait diminuer ce taux de rechute.

L'étude de Nordlinger et al., a comparé la chirurgie seule à une chimiothérapie péri-opératoire de type FOLFOX4 chez des patients résecables d'emblée. A 12 mois, la survie sans progression, chez les patients opérés, était de 55,6 % dans le groupe chirurgie seule vs 78,1 %

dans le groupe chirurgie et chimiothérapie péri-opératoire. Ils retrouvaient une amélioration de la survie sans progression à 3 ans de 28,1 % à 35,4 % (figure 1). La morbi-mortalité post-opératoire n'était pas différente entre les 2 groupes [18].

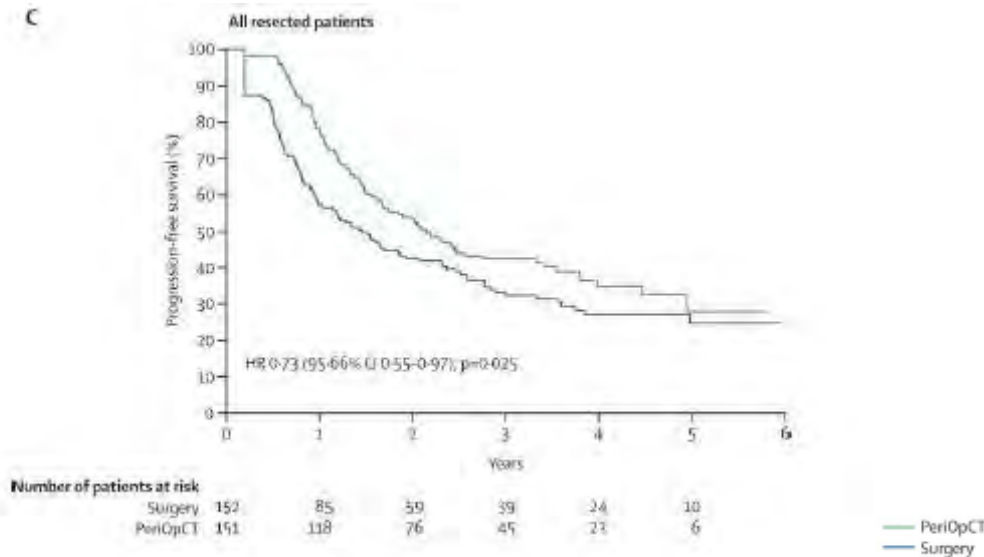


Figure 1. Survie sans progression chez les patients opérés [18]

Pour les patients non résecables initialement, l'apparition des chimiothérapies combinées, 5-fluorouracile[®] associé à l'irinotecan[®] ou l'oxalipaltine[®], ont permis d'atteindre des taux de réponse supérieur à 50 %. Quinze à 20 % des patients avec une maladie initialement non résecable, définie comme une impossibilité de résecter toutes les métastases hépatiques en laissant au moins 20 % de volume de foie sain ou par la présence de métastases extra-hépatiques, ont une diminution significative de la taille des métastases permettant de les considérer comme résecables. Dans l'étude de Adam et al, 138 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie permettant une réduction du volume tumoral métastatique hépatique et donc une résection chirurgicale, 56 % (77 patients) étaient contrôlés à 1 an [25]. La survie sans progression était de 22 % et la survie globale de 33 % à 5 ans.

Par ailleurs, le développement des thérapies ciblées offre de nouvelles possibilités de traitement général afin d'augmenter le taux de résecabilité de MH des CCR. Trois molécules en particulier ont démontré leur efficacité en termes de réponse tumorale :

- le bevacizumab[®] : anticorps monoclonal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)

- le cetuximab[®] : anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur à l'EGF (epithelial growth factor) qui ne peut être prescrit qu'après vérification de l'absence de mutation KRAS

- le panitumumab[®] : anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur à l'EGF qui ne peut être prescrit qu'après vérification de l'absence de mutation KRAS.

Ces thérapies ciblées sont prescrites en association avec une poly-chimiothérapie. Les molécules de chimiothérapies utilisées sont le 5-Fluorouracile[®] IV ou per os, l'oxaliplatine[®] et l'irinotecan[®]. Aucun schéma n'a été évalué dans un essai de phase III pour les patients à la limite de la résecabilité. Le choix du traitement doit donc se faire en fonction du statut KRAS, des chimiothérapies antérieurement reçues par le patient en termes d'efficacité et d'effets secondaires.

Le risque de la chimiothérapie pré-opératoire est la disparition des lésions avant la chirurgie. Les patients doivent donc bénéficier d'une imagerie régulièrement et être opérés avant la disparition des métastases. Un maximum de 6 cycles de chimiothérapie pré-opératoire semble avoir été retenu dans les différents référentiels [26].

Ce nombre de cycles doit aussi tenir compte du risque de toxicité hépatique de la chimiothérapie. En effet, l'oxaliplatine[®] augmente le risque de lésions vasculaires [27-30]. L'irinotecan[®] augmente le risque de stéatose appelé CASH (chemotherapy associated steatohepatitis) [27, 30].

b. La modulation du volume hépatique avant chirurgie :

Depuis les années 1990, le développement de la qualité des examens morphologiques (scanner et IRM) ont amélioré le bilan pré-opératoire avec la visualisation des structures vasculaires et biliaires jusqu'à leur bifurcation sous-segmentaire ainsi qu'une appréciation de la qualité du parenchyme hépatique. Cela permet de réaliser une volumétrie hépatique. En cas de volumétrie insuffisante, une obstruction portale du parenchyme destiné à être réséqué peut-être envisagée permettant une hypertrophie compensatrice du futur foie restant. Ce processus débute très rapidement après l'embolisation, est maximal pendant les 2 premières semaines et se prolonge pendant plusieurs mois.

Cette stratégie permet d'augmenter le volume du futur foie restant de 8 à 16 % selon l'étendue de la maladie hépatique sous-jacente [31].

Elle est principalement indiquée lorsqu'une chirurgie étendue est envisagée, par exemple une hémi-hépatectomie droite étendue au segment IV.

En cas d'atteinte des 2 foies, il peut être envisagé de réaliser une chirurgie en 2 temps, avec dans un premier temps, une résection limitée des métastases présentes dans le futur foie restant puis, dans un second temps, après embolisation veineuse portale, chirurgie du reste des lésions. En effet, l'embolisation veineuse portale entraîne un risque inconstant et non prévisible d'accélération du développement des métastases localisées dans le foie hypertrophié.

c. La radiofréquence per-opératoire :

L'association chirurgie – radiofréquence permet en un temps de réaliser un traitement à visée curative sans nécessité de réaliser une embolisation portale et/ou une chirurgie en 2 temps. La résection intéresse en général les métastases volumineuses et la radiofréquence complète le traitement sur les lésions plus petites (diamètre inférieur à 4cm) [4].

Plusieurs études retrouvent une diminution des complications, en particulier hémorragiques, et donc de l'hospitalisation avec l'utilisation de la radiofréquence en association à la chirurgie [10, 32].

La survie globale des patients traités par cette association est d'environ 50 % à 3 ans et 30 % à 5 ans. Dans l'étude de Pawlik, le taux de rechute était de 56,9 % avec un suivi médian de 21 mois [32].

3. Alternatives à la chirurgie curative :

Malgré ces stratégies complémentaires, 75 % des patients restent inopérables. D'autres traitements locaux se sont développés et se présentent comme une alternative à la chirurgie.

Ces techniques ont pour but la destruction tumorale. Leur place les unes par rapport aux autres n'est pas précisément déterminée. Elle est dépendante des équipes, de leur expérience et l'accessibilité au plateau technique.

i. L'ablation per-cutanée :

Il s'agit de détruire par voie per-cutanée la lésion à l'aide de moyens chimique ou thermique. Les indications sont limitées aux tumeurs de moins de 3cm et lorsqu'il existe au maximum 3 lésions. Les produits chimiques utilisés sont l'alcool ou l'acide acétique. Les destructions thermiques comprennent la radiofréquence, la cryoablation, le laser et les micro-ondes.

ii. La chimio-embolisation :

Il s'agit de réaliser une embolisation artérielle couplée à l'injection d'agents cytotoxiques afin d'interrompre le flux sanguin tumoral et entraîner une nécrose. Le plus souvent, il est réalisé une chimio-embolisation lipiodolée associant l'injection :

- d'agents cytotoxiques (cisplatine ou doxorubicine)
- de Lipiodol[®] : produit de contraste radiologique huileux servant de vecteur au cytotoxique injecté
- de fragments de spongel pour l'embolisation.

L'effet anti-tumoral est souvent important mais incomplet nécessitant de réaliser plusieurs séances.

Les contre-indications de ce traitement sont une fonction hépatique altérée, un shunt artérioveineux et un flux portal inadéquat.

Cette technique est plus souvent utilisée dans le cadre des lésions primitives hépatiques.

iii. La radiofréquence (RF) per-cutanée :

a. La technique :

Il s'agit de détruire les cellules tumorales par énergie thermique en augmentant la température intra-tumorale à l'aide d'un courant électrique alternatif. L'apparition de lésions cellulaires irréversibles apparaît à partir de 45°C. La température est généralement montée à 60°C [33].

La radiofréquence est réalisée sous anesthésie générale et nécessite donc une hospitalisation des patients.

b. Les indications :

Ce sont les lésions non résecables d'emblée, de moins de 3cm et dont le nombre est inférieur à 4.

Cette technique est aussi proposée aux patients non opérables en raison de co-morbidités empêchant une longue anesthésie.

Elle peut aussi s'associer à la chirurgie en per-opératoire comme décrit ci-dessus.

c. Les contre-indications :

Les contre-indications absolues sont :

- une anastomose bilio-digestive
- des troubles de la crase sanguine : plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$, TP $< 50\ %$
- une insuffisance hépato-cellulaire
- une tumeur $> 4\text{cm}$
- la localisation sous-capsulaire
- un contact avec une structure digestive.

Il existe également des contre-indications relatives, qui sont :

- la présence de matériel métallique (prothèse, pace-maker)
- un contact avec un gros vaisseau ou un canal biliaire principal
- la présence d'une ascite.

d. Les résultats :

Les différentes séries retrouvent un taux de nécrose complète de la métastase dans 58 à 62 % des cas pour les lésions inférieures à 3cm.

Le taux de survie sans récurrence à plus d'un an est de 31 à 49 % [34]. Une récurrence sur deux survient lorsque la première métastase traitée était de plus de 3cm de diamètre. L'utilisation de la technique en per-cutanée vs en per-opératoire est également un facteur de traitement incomplet avec un taux 18,6 % vs 1,2 % [35]. En revanche, il n'existe pas de différence significative en termes de récurrence locale dans cette étude avec un taux de 13 % pour la RF per-opératoire vs 21,2 % pour la RF per-cutanée. Dans la plupart de ces études, les lésions regroupent des tumeurs primitives (carcinomes hépato-cellulaires) et des métastases.

La survie à 4 ans est évaluée à 22 à 30 % [35, 36].

e. Les effets secondaires :

Dans les différentes études réalisées sur la radiofréquence, les auteurs distinguent les complications majeures des complications mineures.

La principale complication mineure est la douleur au réveil, présente dans 15 % des cas. Les autres sont la fièvre et les nausées-vomissements. Elles sont observées chez 20% des patients [37].

Les complications majeures sont retrouvées dans 2 à 7 % des cas [35, 37-39]. Il s'agit des hémorragies sous-capsulaires, des infections (abcès hépatique), des fistules biliaires ou intestinales et des complications thoraciques (hemothorax, pneumothorax) en cas de traitement d'une lésion du dôme.

Il existe également un risque d'ensemencement tumoral mais rarement observé, moins de 1 % des lésions traitées [35, 38].

La radiofréquence paraît être une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication de cette dernière. Néanmoins, il s'agit d'une technique invasive nécessitant une anesthésie générale avec des contre-indications en particulier liées à la localisation.

4. La radiothérapie hépatique curative :

i. *Technique conformationnelle* :

Jusqu'au début des années 90, les irradiations hépatiques étaient uniquement à visée palliative.

En effet, le foie est un organe qui ne tolère que des faibles doses de radiothérapie. Une dose totale de 40 Gy sur l'ensemble du foie sain à raison de 2 Gy par fraction et par jour entraîne un risque de décès toxique de 50 % à 5 ans [40]. Or, il faut une dose d'au moins 60 Gy en fractionnement classique de 2 Gy par jour pour pouvoir être tumoricide.

L'apparition des techniques conformationnelles et de la dosimétrie en 3 dimensions à l'aide des scanners dosimétriques a permis de réaliser des irradiations partielles ciblées à visée curative. Ainsi, Mornex et al. ont démontré qu'il était faisable de réaliser une irradiation des

carcinomes hépato-cellulaires à la dose de 66 Gy en 33 fractions avec une faible toxicité [41]. Dans cette étude, 40 % des patients (11 sur 27) ont présenté des toxicités aiguës de grade 3 ou 4. Néanmoins, dans la plupart des cas, il s'agissait de complications directement liée à la cirrhose sous-jacente présente chez ses patients. Concernant les toxicités tardives, seuls 3 patients (soit 13,5 %) ont présenté des complications de grade 3 ou 4, dont une seule gastrite radique, les autres étant des complications liées à la cirrhose sous-jacente. La médiane de survie sans récurrence était de 34 mois.

L'irradiation hépatique est donc possible mais nécessite de préserver une partie suffisante de parenchyme sain. Pour cela, de nouvelles techniques de radiothérapie, en particulier la radiothérapie stéréotaxique (RTS), se sont développées.

ii. Technique de stéréotaxie :

a. Définition :

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de radiothérapie qui emploie de nombreux faisceaux convergents de petites dimensions afin d'irradier de façon très sélective un volume cible de petite taille avec une précision millimétrique [42]. Cette technique a été développée dans les années 1960 par Leskell, neurochirurgien suédois.

Le principe de la RTS est de :

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

Le premier appareil de traitement dédié à ce type d'irradiation a été créé en 1968. Il s'agit du gamma-unit composé de sources convergentes de Cobalt 60 et utilisé dans un premier temps pour le traitement des malformations artério-veineuses.

Actuellement, la RTS peut-être réalisée avec des appareils dits non dédiés, il s'agit d'accélérateurs linéaires classiques ou avec des appareils dédiés développés depuis une quinzaine d'années comme le Cyberknife[®], le Novalis[®], le Synergy[®] ou le Trilogy System[®].

b. Le Cyberknife® :

➤ Description du système :

Le Cyberknife® est un système de radiochirurgie robotisé, guidé par l'image. Il a été développé en 1994 aux Etats-Unis par un neurochirurgien pour le traitement non invasif des tumeurs cérébrales.

Il se compose :

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



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

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

Les axes de liberté du bras permettent d'obtenir jusqu'à 1320 positions différentes de traitement avec une précision inférieure au millimètre.

Le système d'imagerie, composé de 2 tubes à rayons X, permet de réaliser des clichés orthogonaux pour le contrôle du positionnement du patient avant chaque tir de faisceau. Après fusion de l'image obtenue avec la DRR (Digitally Reconstructed Radiograph), le recalage est effectué à partir des contrastes de l'image (recalage iconique) et/ou des marqueurs fiduciels.

Pour le traitement des lésions thoraciques ou abdominales, le système doit prendre en compte les mouvements respiratoires. Le Cyberknife® utilise un système de tracking. Des diodes lumineuses sont placées sur le thorax du patient ; leur signal émis est capté par des caméras et numérisé afin de corréliser le déplacement de la lésion à traiter avec le déplacement des diodes.

Grâce au nombre de positions possibles du bras porteur de la section accélératrice et aux systèmes de contrôle de positionnement, la précision du traitement est millimétrique. Cela permet d'obtenir un fort gradient de dose à proximité de la tumeur, c'est-à-dire de traiter des lésions en leur délivrant une forte dose tout en épargnant les organes à risque situés à proximité.

Il s'agit donc d'un système permettant de réaliser des traitements hypofractionnés en délivrant des doses supérieures à 2Gy par fraction.

➤ Indications validées :

Les premières indications validées en France par la Haute Autorité de Santé (HAS) ont été les lésions intra-crâniennes : les malformations artério-veineuses, les schwannomes, les méningiomes et les métastases cérébrales.

Les indications validées en extra-crânien sont : les tumeurs du rachis, les tumeurs bronchopulmonaires primitives T1 T2 N0 M0 et les métastases à croissance lente sous condition de contrôle de la tumeur primitive [43].

Concernant les tumeurs hépatiques, le rapport de l'HAS considère l'indication comme validée mais nécessitant des études complémentaires afin d'obtenir d'avantages de données d'efficacité (contrôle local) et de sécurité (tolérance à long terme) [43].

c. Résultats de la RTS sur les tumeurs hépatiques :

Les premières études publiées sur la RTS ont été réalisées avec des appareils non dédiés. Dans l'étude de Katz et al., rétrospective sur 69 patients avec 174 lésions traitées, il était délivré en moyenne 50 Gy en 5 fractions sur 2 semaines. Le taux de réponse locale était de 76 % à 10 mois et 57 % à 20 mois. La survie médiane globale était de 14,5 mois avec une survie sans progression de 46 % à 6 mois et 24 % à 12 mois [44]. Une autre étude, toujours réalisée avec des appareils non dédiés, portant sur 65 patients présentant une ou des métastases d'un

cancer colorectal, hépatiques dans 69 % des cas soit 44 patients, retrouvait un taux de contrôle local à 2 ans de 79 % [45]. La médiane de survie était de 19 mois. Dans cette étude, la dose délivrée était de 45Gy en 3 fractions sur 5 à 8 jours.

Les études plus récentes ont été réalisées avec des appareils dédiés comme le Cyberknife®. Une étude réalisée à Lille sur 69 patients présentant des lésions hépatiques dont 44 métastases hépatiques, retrouve une survie globale à 1 an de 94 % alors qu'il s'agissait de patients avec un pronostic défavorable puisqu'ils avaient tous déjà reçu auparavant au moins un traitement pour ces lésions hépatiques [46]. Plus récemment, l'étude d'Ambrosino, comportant 27 patients porteur de métastases hépatiques, retrouve un taux de contrôle local de 74 % avec un suivi médian de 13 mois [47]. Une autre étude, portant sur 17 patients, retrouve un taux de contrôle local de 82 % avec un suivi médian de 8 mois [48].

Ces études sont encourageantes mais portent sur peu de patients et ont un recul insuffisant lié à l'apparition récente de ces appareils dédiés à la stéréotaxie.

d. Dose tumoricide :

Dans les études présentées ci-dessus, différentes doses totales et fractionnements ont été utilisées. Plusieurs études portant sur les escalades de doses ont été réalisées afin de déterminer la dose nécessaire, dans le cadre des traitements hypofractionnés, pour avoir un contrôle local équivalent à une dose biologique d'au moins 60 Gy en fractionnement classique, dose considérée comme tumoricide pour la plupart des tissus tumoraux radiosensibles.

Goodman et al. ont réalisé une escalade de dose de 18 à 30 Gy avec des paliers de 4 Gy en une seule fraction. Ainsi, 3 patients ont reçu 18 Gy, six 22 Gy, neuf 26 Gy et huit 30 Gy. Neuf patients ont présenté des toxicités aiguës dont cinq des nausées de grade 1. Un patient a présenté un ulcère duodéal de grade 2 en aigu et 2 patients ont présenté un ulcère gastro-intestinal de grade 2 de façon tardive (plus de 3 mois après la fin du traitement). Ces 3 ulcères ont été décrits chez des patients dont les lésions traitées étaient situées au niveau du hile hépatique. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été décrite [49].

Une autre étude, rétrospective, avait pour objectif de déterminer s'il existait une relation entre la dose délivrée en RTS en 3 fractions et le taux de réponse. Les données de 152 patients avec 261 lésions traitées, pulmonaires ou hépatiques, ont été recueillies. Les lésions traitées avec une dose totale comprise entre 54 et 60 Gy avaient un taux de contrôle local à 1 et 3 ans

respectivement de 100 % et 89,3 %. Ces taux étaient de 89 % et 59 % pour les lésions traitées avec une dose totale entre 36,1 et 53,9 Gy et de 40,5 % et 8,1 % pour les lésions traitées avec une dose totale inférieure à 36,1 Gy. Les différences entre ces 3 niveaux de dose sont statistiquement significatives. Vingt-huit patients ont présenté des toxicités de grade 2 ou plus dont un a présenté une fibrose pulmonaire de grade 4. Dans cette étude, les tumeurs pulmonaires avaient un meilleur taux de contrôle local que les tumeurs hépatiques [50].

Il faut donc probablement délivrer un minimum de 36 Gy en 3 fractions pour obtenir un taux de contrôle local satisfaisant. Néanmoins, la situation anatomique du foie nécessite de connaître les contraintes de dose aux organes à risques situés à proximité.

e. Effets secondaires :

La toxicité spécifique de la radiothérapie sur le foie est appelée Radiation Induced Liver Disease (RILD) (figure 2). Le mécanisme est constitué de 3 étapes :

- oblitération de la veine centrale des lobules hépatiques
- congestion rétrograde
- nécrose secondaire des hépatocytes.



Figure 2. Schéma du RILD

Elle se traduit cliniquement par une hépatomégalie anictérique, une ascite et une élévation des enzymes hépatiques, en particulier des phosphatases alcalines. Elle apparaît entre 2 semaines et 4 mois après la radiothérapie [51]. Dans le cadre des irradiations conformationnelles, cette complication apparaissait chez 5 à 10 % des patients qui avaient une irradiation complète du foie à la dose de 30-35 Gy [52]. Les risques théoriques sont de 5 % en cas de dose totale au

foie de 30 Gy et de 50 % en cas de dose totale au foie de 43 Gy. Ils sont calculés selon le modèle de Lyman des NTCP (Normal Tissue Complication Probability) [52].

Le RILD est plus fréquent en cas de cirrhose sous-jacente. Dans la plupart des études, les carcinomes hépato-cellulaires ne sont pas différenciés des tumeurs secondaires. Le taux de RILD est donc souvent plus important que si elles ne portaient que sur des lésions secondaires. Dans l'étude de Mendez et al., 2 patients sur 17 traités pour des métastases hépatiques ont présenté un RILD dans les 3 mois suivant le traitement [53].

Les autres effets secondaires retrouvés sont liés aux organes à risque adjacents au foie. Ils sont souvent de grade 1 ou 2, selon la classification du National Cancer Institute : Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE). On différencie les effets secondaires précoces, survenant dans les 3 mois suivant le traitement, des effets secondaires tardifs, survenant au-delà de 3 mois après le traitement. Dans les différentes études, on observe :

- des effets aigus : dans 10 à 30 % des cas de grade 1 ou 2 ; 5 à 10 % de grade 3 ou 4 [44-46, 49, 50]
 - o nausées-vomissements
 - o diarrhée
 - o douleurs abdominales
 - o ulcère gastroduodéal
 - o radiodermite
 - o asthénie
 - o cytolysé hépatique
- des effets tardifs : 5 à 15 % des cas mais peu décrits en raison de l'absence de recul suffisant [49]
 - o nausées-vomissements
 - o grêle radique
 - o douleurs abdominales
 - o ulcère gastroduodéal
 - o asthénie
 - o cytolysé hépatique.

Dans le cadre de la RTS par Cyberknife[®], le système de repositionnement nécessite l'implantation de grains fiduciels qui a ses propres complications. Il s'agit principalement du

risque d'hématome sous-capsulaire mais cette complication est rare et nécessite en général une simple surveillance du patient.

f. Doses de contrainte aux organes à risque (OAR) :

Les OAR sont les organes adjacents au foie et radiosensibles. Il s'agit du foie sain, de l'estomac, de l'intestin grêle, des poumons en cas de lésion du dôme hépatique, de la moelle épinière et des reins.

Les différentes études présentées ci-dessus avaient toutes les mêmes contraintes de dose aux différents OAR. L'étude de Pan et al. retrouve une tolérance maximale de 15 Gy sur un volume de foie sain de 700 cc maximum [54]. Dans cette étude, la contrainte était toujours respectée et aucun patient n'a développé de RILD.

Le tableau 1 décrit les différentes contraintes de doses aux OAR lors d'une RTS hépatique en 3 fractions.

Tableau 1. Contraintes dosimétriques aux OAR

ORGANES	CONTRAINTES (dose totale en 3 fractions)
Foie	D33% < 21 Gy D50% < 15 Gy D700cc < 15 Gy
Reins Droit + Gauche	D35% < 15 Gy
Rein Droit	D33% < 15 Gy
Oesophage	Maximum < 27 Gy
Estomac	D 5cc < 21 Gy
Duodénum / intestin grêle	D 5cc < 21 Gy
Poumons D + G	D20% < 20 Gy
Moelle épinière	Dmax < 18 Gy

Dxx% : correspond au xx volume de l'OAR recevant moins de xx Gy

g. Contre-indications :

Les contre-indications de la RTS hépatique sont rares car il s'agit d'une technique non invasive, ne nécessitant pas d'anesthésie générale. Ce sont les fistules bilio-digestives et la proximité de l'estomac ou du duodénum.

h. Imagerie post-irradiation :

L'évaluation de la réponse au traitement est difficile car après une irradiation, il persiste une cicatrice fibreuse en lieu et place de la lésion traitée. Cette fibrose apparaît de façon retardée par rapport au traitement et l'évaluation précoce en imagerie ne permet pas toujours de conclure en termes de réponse locale.

L'étude de Herfarth et al. a cherché à déterminer les caractéristiques radiologiques de la réaction après une irradiation focale hépatique ainsi que la dose seuil à partir de laquelle cette réaction apparaît. Les patients de cette étude ont été traités par RTS sur appareil non dédié délivrant une dose médiane de 22 Gy [16 ; 24] en une seule fraction. Trois types de réactions ont été observés sur les scanners réalisés après RTS en particulier sur les phases portales (acquisition des images 70s après injection de produit de contraste iodé (PCI)) et tardives (acquisition des images 4min après injection de PCI). Les caractéristiques de chaque type sont présentées dans le tableau 2 [55].

Tableau 2. Caractéristiques scanographiques des différents types de réactions post-irradiation (moyenne des différences de densité avec le foie non irradié) selon la classification de Herfarth

Reaction type	n	Portal-venous phase (mean Δ HU)	Late phase (mean Δ HU)
1	29	Hypodense (-25 Δ HU)	Isodense
2	21	Hypodense (-19 Δ HU)	Hyperdense(+22 Δ HU)
3	40	Hypodense/isodense	Hyperdense(+28 Δ HU)

Lors du premier bilan d'imagerie de contrôle après traitement, 64 % des patients présentaient une réaction de type 1, 20 % une réaction de type 2 et 16 % une réaction de type 3. Les réactions de type 1 et 2 apparaissent plus précocement que les réactions de type 3. En général, le type 1 apparaît 1 à 2 mois après l'irradiation, le type 2 à 3-4 mois et le type 3 à 6 mois. Il existe également une différence statistiquement significative de dose seuil d'apparition des

ces réactions. Les réactions de type 1 et 2 apparaissent pour des doses médianes de 13,7 Gy [8,9 ; 17,6] et 12 Gy [10,3 ; 14,6] respectivement vs 16,7 Gy [13,2 ; 19,2] pour le type 3 [55]. Enfin, le pourcentage médian de diminution de taille des lésions était de 40 % [17 ; 94] à 4 mois. Durant le suivi des patients de cette étude, aucune progression n'a été observée.

L'image de réaction post-irradiation peut faussement être prise pour une récurrence tumorale.

Il existe 2 critères permettant de différencier une réaction post-thérapeutique d'une récurrence :

- la lésion traitée a une densité plus basse que la réaction post-irradiation présente en périphérie
- les vaisseaux ne sont jamais comprimés ou déplacés dans une réaction post-irradiation.

Si, malgré ces critères, il est difficile de statuer entre une réaction post-thérapeutique et une récurrence, il faut alors réaliser une nouvelle imagerie de suivi qui retrouvera une diminution de la taille de la plage hypodense en cas de réaction post-thérapeutique ou une augmentation de cette plage hypodense en cas de récurrence tumorale [55].

Néanmoins, dans toutes les études, les critères de Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) sont utilisés pour l'évaluation de la réponse locale (annexe I) [56].

5. Le référentiel Oncolor :

Dans le référentiel Oncolor mis à jour le 22 octobre 2010 le traitement de référence des métastases des CCR est la chirurgie plus ou moins associée à une chimiothérapie péri-opératoire.

En cas de contre-indication, les différents traitements locaux évoqués dans cette première partie ne sont pas cités. Leur place ainsi que la place de la radiothérapie stéréotaxique n'est donc pas définie.

Les figures 3 et 4 représentent les arbres de décision en cas de métastases métachrones et synchrones respectivement.

Ces arbres ne différencient pas la localisation des métastases.

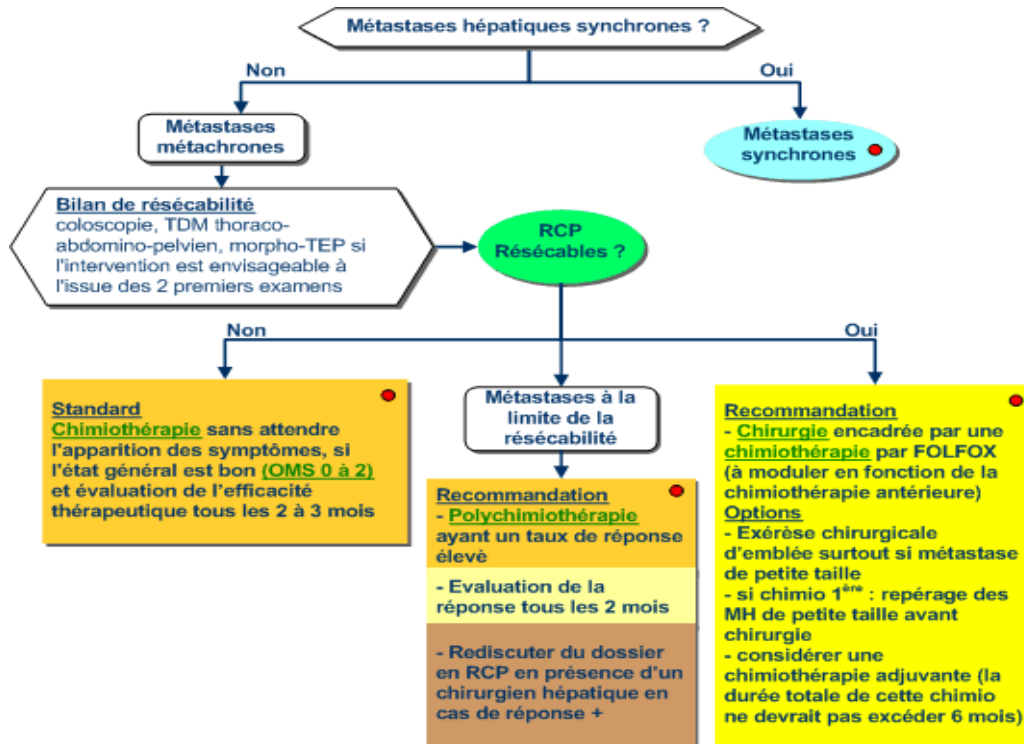


Figure 3. Prise en charge des métastases métachrones (source : www.oncolor.org)

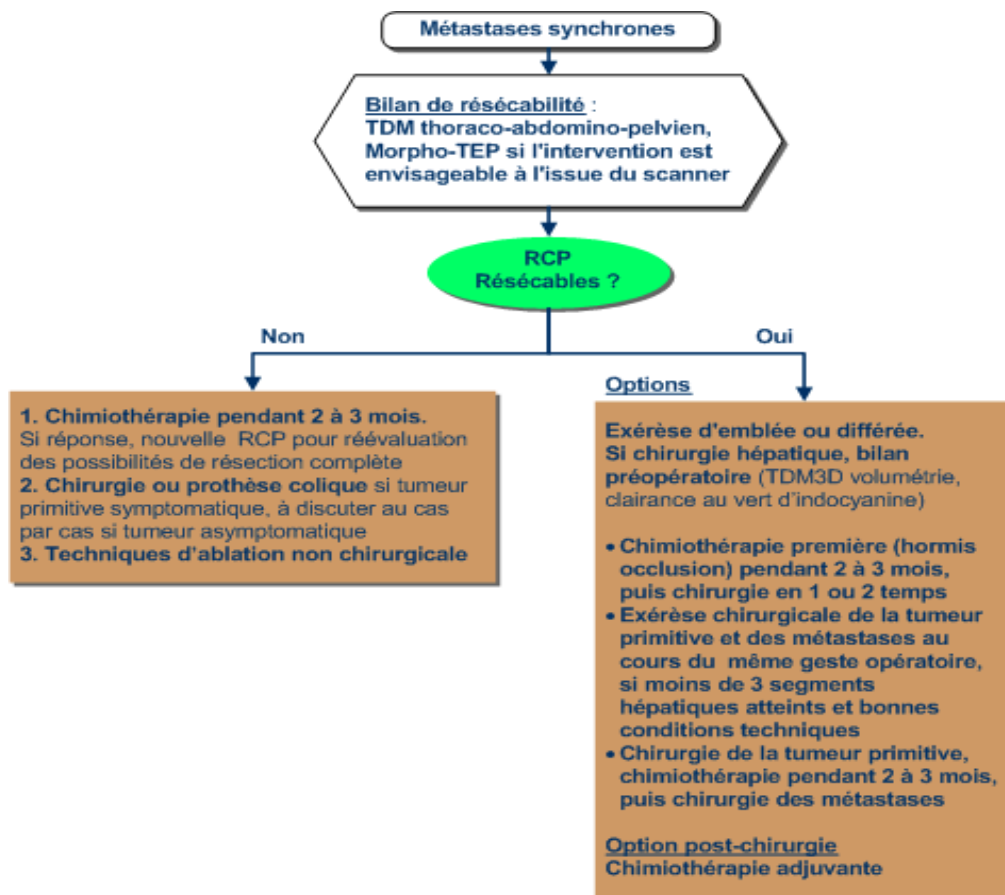


Figure 4. Prise en charge des métastases synchrones (source : www.oncolor.org)

II- Hypothèse et objectifs :

En cas de contre-indication à la chirurgie le traitement par RTS des métastases hépatiques permettrait d'obtenir un taux de réponse locale cliniquement acceptable, du même ordre de grandeur que celui obtenu avec les autres techniques locales.

L'objectif principal de cette étude pilote était de décrire l'effet direct ablatif du traitement par Cyberknife[®] en mesurant la survie sans récurrence locale à 12 mois des métastases hépatiques des cancers colorectaux des patients non opérables pris en charge au Centre Alexis Vautrin entre 2007 et 2010 et d'identifier d'éventuels facteurs pronostiques.

Les objectifs secondaires étaient (1) de décrire la survie globale, la survie sans progression des patients traités, les toxicités aiguës et tardives du traitement et (2) de mettre en évidence des facteurs pronostiques de la survie sans progression.

III- Matériel et méthodes :

1. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les 46 premières lésions consécutives traitées par RTS par Cyberknife® chez 30 patients atteints de métastases hépatiques de cancers colorectaux.

2. Population - Echantillonnage :

La population de l'étude était constituée de patients dont l'indication de traitement par Cyberknife® avait été validée en RCP et répondant aux critères d'éligibilité suivants :

i. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- cancer primitif colorectal,
- type histologique : adénocarcinome lieberkuhnien,
- contre-indication à la chirurgie des métastases hépatiques,
- 1 à 3 métastases hépatiques,
- taille tumorale inférieure ou égale à 6cm de plus grand axe,
- stade OMS à 0 ou 1,
- âge \geq 18 ans
- consentement daté et signé (annexe II),
- absence de contre-indication à la pose de grains fiduciels (hématologie et hémostase).

ii. Critères de non-inclusion :

Les critères de non-inclusion étaient :

- absence d'évaluation post-thérapeutique,
- présence d'une dérivation bilio-digestive,

- présence d'une ascite nécessitant des ponctions itératives,
- allergie à l'or connue.

iii. Echantillon :

L'échantillon était constitué de l'ensemble des patients répondant aux critères d'éligibilité sus-cités pris en charge au Centre Alexis Vautrin sur la période 2007-2010 et ayant donné leur consentement pour bénéficier de cette technique.

3. Aspects médico-légaux :

Conformément à la réglementation en vigueur, un consentement signé (Annexe II) a été recueilli auprès des patients traités par Cyberknife[®] permettant la réalisation du traitement ainsi que l'exploitation des données à des fins scientifiques sous condition du respect de l'anonymat. Ce consentement s'accompagnait d'une lettre d'information sur la technique du Cyberknife[®], ses bénéfices attendus et ses inconvénients éventuels. Il était également signé par le médecin responsable du traitement et visualisable dans le dossier technique de radiothérapie du patient. Les patients traités à plusieurs reprises ont signé autant de consentements que de courses de traitement réalisées.

4. Recueil de données :

Les données ont été recueillies lors des consultations de suivi par le radiothérapeute et notifiées dans le dossier médical du patient. Elles regroupent les caractéristiques sociodémographiques des patients, des caractéristiques cliniques et para-cliniques, pré, per et post thérapeutiques et des données dosimétriques relatives à la technique.

i. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients :

Tous les patients ont été vus en consultation avant traitement par un radiothérapeute avec réalisation d'un examen clinique.

Les caractéristiques recueillies étaient :

- âge,

- sexe,
- stade TNM au diagnostic initial,
- traitement du primitif,
- date de diagnostic des métastases hépatiques,
- traitement antérieur au Cyberknife® des métastases hépatiques.

Ils ont également tous bénéficié d'une imagerie avec injection de produit de contraste, scanner ou IRM, afin d'avoir une cartographie lésionnelle précise.

Un bilan biologique complet a été réalisé :

- hémogramme,
- bilan d'hémostase,
- ionogramme sanguin,
- bilan rénal,
- bilan hépatique.

Cela a permis de s'assurer de l'absence de contre-indication biologique à la pose des grains fiduciels et de l'absence de trouble majeur de la fonction hépatique.

Puis les patients étaient vus en consultation lors de la dernière séance de RTS avec interrogatoire et examen clinique à la recherche de toxicités aiguës.

Puis ils bénéficiaient tous les 3 mois jusqu'à progression :

- d'un examen clinique par le radiothérapeute,
- d'une imagerie hépatique (scanner ou IRM), si possible identique à celle réalisée avant le traitement par Cyberknife®,
- d'une imagerie pour le bilan à distance (scanner thoraco-abdomino-pelvien ou morpho-TEP).

ii. Description du traitement :

a. Pose des grains fiduciels :

La première étape de préparation au traitement est la pose de grains fiduciels. Il s'agit de grains d'or, radio-opaques donc visualisés sur les contrôles radiographiques (RX de 50 KV)

lors du traitement. L'objectif est double : repérer la tumeur et assurer son suivi tout au long de chaque séance.

La pose se fait en hospitalisation courte (48 heures), dans le service de radiologie du CHRU de Brabois, sous anesthésie locale, avec un repérage échographique ou scanographique. Les grains fiduciels sont disposés à proximité de la lésion à traiter par voie percutanée. Il en est généralement mis 3 (entre 2 et 4 en fonction de la localisation de la lésion et de la faisabilité du geste).

b. Simulation virtuelle :

Environ 8 jours après cette pose, un matelas à dépression est confectionné, se moulant à la morphologie du patient permettant ainsi une contention non invasive de ce dernier avec un positionnement reproductible d'une séance à l'autre.

Puis nous réalisons dans la position de traitement, un scanner de préparation au traitement avec, si possible, une injection de produit de contraste iodé. Les coupes sont millimétriques et 2 acquisitions sont réalisées : une à 40s après le début de l'injection et une à 80s. Les MH des CCR étant généralement fibreuses, elles sont mieux visibles sur la deuxième acquisition.

En l'absence d'injection de produit de contraste iodé, une fusion avec l'IRM pré-thérapeutique est réalisée pour visualiser la lésion.

c. Dosimétrie :

La première étape est le contourage des différentes structures.

En radiothérapie, au niveau de la lésion à traiter, 3 volumes sont distingués :

- le **Gross Tumor Volume (GTV)** : il correspond au volume tumoral macroscopique visible sur l'imagerie
- le **Clinical Target Volume (CTV)** : il correspond à l'extension microscopique tumorale, autour du GTV ; par convention, il est dans ce cas de 3mm autour, dans toutes les directions, du GTV
- le **Planning Target Volume (PTV)** : il correspond au volume traité, en prenant en compte les incertitudes de repositionnement ; par convention, il est de 2mm dans toutes les directions autour du CTV.

Les autres volumes contourés sont les OAR : cœur, œsophage, estomac, foie en totalité, duodénum, reins et poumons.

La deuxième étape est la prescription de la dose. La dose retenue est de 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 %, c'est-à-dire qu'au moins 95 % du PTV doit être couvert par cette isodose 80 %. Cette dose correspond à une dose supérieure à 100Gy en équivalent biologique de 2Gy par fraction et par jour. L'étalement du traitement est d'environ 10 jours avec 2 séances par semaine.

Les contraintes aux OAR doivent respectées celles de la littérature présentées dans le tableau 1.

La dosimétrie est calculée selon un système de dosimétrie inverse. Le logiciel de traitement propose une solution balistique adaptée aux différentes contraintes de prescription (figure 5). Après validation par le physicien et le médecin radiothérapeute, la dosimétrie est transférée au logiciel de traitement. La balistique comporte en moyenne une centaine de faisceaux non coplanaires de photons de 6MV d'énergie.

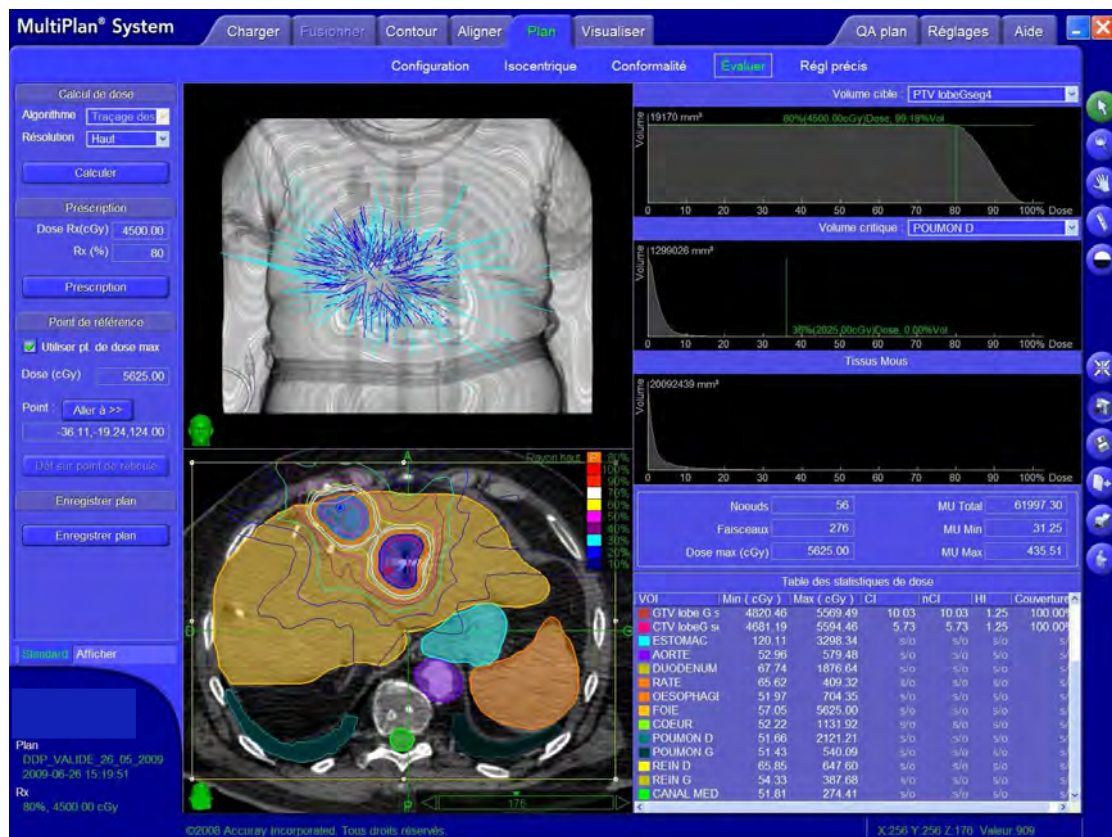


Figure 5. Plan de dosimétrie de 2 lésions traitées

d. Traitement :

Le patient est repositionné dans son matelas en suivant les différentes instructions notées lors de la séance préparatoire. Il reste habillé mais ne doit pas porter d'objet métallique (bijoux, ceinture, ...)

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

Puis des radiographies de contrôle de positionnement sont réalisées tous les 5 à 7 faisceaux et contrôlées par les manipulateurs en électro-radiologie. En cas de problème de repositionnement, le médecin et le physicien sont appelés pour réaliser une correction.

Les séances durent en moyenne 70 minutes. Elles sont espacées d'au moins 48 heures chacune afin de permettre une récupération des tissus sains.

iii. *Caractéristiques des lésions* :

Les données recueillies pour les MH étaient :

- taille de la lésion dans son plus grand diamètre sur les coupes axiales,
- localisation de la MH,
- traitement antérieur de la MH,
- données dosimétriques (GTV, CTV, PTV, nœuds, faisceaux, nombre de séances, étalement, dose totale, durée du traitement, V15 et V21 foie, Dmax à l'estomac et au duodénum, V21 à l'estomac et au duodénum).

Elles étaient obtenues à partir du logiciel Multiplan (figure 5).

iv. *La réponse tumorale* :

a. Critères de jugement de la réponse tumorale :

Survie sans récurrence locale (SRL) : elle correspondait au temps écoulé en mois entre la date du traitement par Cyberknife® et la date de l'imagerie montrant la récurrence locale.

Étaient considérées comme une récurrence locale, les progressions de lésions en elles-mêmes et les récurrences en bordure de champ (jusqu'à 1cm au pourtour du PTV).

En cas de stabilité, de réponse partielle ou de réponse complète, la lésion était considérée en rémission et la lésion était censurée à la date de dernières nouvelles. Les patients décédés sans récurrence locale étaient censurés à la date du décès.

Survie sans progression (SSP) : Elle correspondait au temps écoulé en mois entre la date de premier traitement par Cyberknife® et la date de l'imagerie montrant une récurrence locale ou à distance. Les patients décédés d'une autre cause que le cancer étaient censurés à la date du décès. L'apparition de lésions intra-hépatiques mais à distance des champs d'irradiation étaient considérées comme des récurrences à distance.

Survie globale (SG) : Elle correspondait au temps écoulé en mois entre la date du 1^{er} jour de traitement par Cyberknife® et la date de décès, quelque soit la cause. Les patients vivants à la date de point étaient censurés à la date de dernière visite.

b. Evaluation de la réponse tumorale :

L'évaluation de la réponse locale était mesurée sur les imageries réalisées à 3, 6 et 12 mois après le traitement par Cyberknife® selon les critères RECIST [56], définis dans l'annexe I. Les imageries réalisées étaient soit un scanner abdominal avec injection de produit de contraste iodé, en l'absence de contre-indication allergique ou rénale, avec une acquisition précoce (40s) et une tardive (80s), soit une IRM hépatique avec injection de Gadolinium et réalisation de séquences dynamiques.

v. *Les toxicités :*

Toxicités aiguës : il s'agit des toxicités apparues au cours du traitement par RTS ou dans les 3 mois qui suivaient.

Les toxicités recherchées étaient :

- nausées-vomissements,
- douleurs abdominales,
- radiodermite,
- diarrhée.

Toxicités tardives : il s'agit des toxicités apparues après 3 mois après la fin du traitement par RTS. Celles recherchées étaient :

- nausées-vomissements,
- douleurs abdominales,
- ulcère gastroduodéal,
- œsophagite,
- grêle radique,
- diarrhée,
- anomalie du bilan hépatique.

Elles étaient mesurées selon les critères CTCAE version 3.0 (Annexe III).

vi. Les facteurs pronostiques :

Les éventuels facteurs pronostiques étudiés étaient :

- pour la SRL :
 - o l'histologie,
 - o le statut ganglionnaire initial péri-colique,
 - o le statut métastatique synchrone ou métachrone,
 - o la taille de la MH ($\leq 30\text{mm}$ vs $> 30\text{mm}$),
 - o la réalisation ou non d'un traitement antérieur à la radiothérapie de la lésion traitée,
 - o le rapport de volume entre le PTV et le GTV,
- pour la SSP :
 - o l'histologie,
 - o la localisation de la lésion primitive,
 - o le statut ganglionnaire initial péri-colique,
 - o le statut métastatique synchrone ou métachrone,
 - o le nombre de MH traitées par Cyberknife® (1 vs > 1),
 - o le délai entre la fin du traitement du primitif et la première séance de Cyberknife® (< 13 mois vs ≥ 13 mois).

5. Analyses statistiques :

Analyse descriptive.

Les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages, les variables quantitatives par la moyenne, l'écart-type, les quartiles et les valeurs minimale et maximale.

Analyse de survie.

Une analyse de survie a été effectuée pour décrire la mortalité et les réponses tumorales locale et à distance. La date d'origine retenue était la date de la 1^{ère} séance de Cyberknife®. Une date de point a été fixée arbitrairement au 15 avril 2011. Afin de limiter le « poids » croissant des censures au cours du temps, le recul a été fixé à 12 mois pour l'analyse comparative (recherche des facteurs pronostiques). Les courbes de survie (Kaplan Meier) ont été comparées par un test du Log Rank. Le risque alpha a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v9.2.

La SRL a été évaluée dans l'échantillon « lésions ».

La SSP a été évaluée dans l'échantillon « patients ».

IV- Résultats :

1. Caractéristiques de l'échantillon :

Quarante six lésions secondaires hépatiques chez 30 patients traités au Centre Alexis Vautrin entre 2007 et 2010 par Cyberknife® ont pu être incluses dans cette étude.

i. Caractéristiques des MH traitées :

Les 2 premières lésions ont été traitées en 2007, les 2 suivantes en 2008, 26 en 2009 et 16 en 2010. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Description des métastases hépatiques

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Délai ttt primitif- ttt MH (mois)	46	21,0	19,6	16,8	6,1	28,2	1,4	88,5
Taille de la MH (mm)	46	29,3	13,2	27,5	19,0	36,0	10,0	70,0
Localisation de la MH								
I	3	6,5						
II	4	8,7						
III	1	2,2						
IV	10	21,7						
V	5	10,9						
VI	6	13						
VII	8	17,4						
VIII	9	19,6						
Ttt antérieur de la MH								
Pas de ttt	16	34,8						
CT seule	23	50,0						
RF	2	4,3						
CT et RF	2	4,3						
Chirurgie seule	1	2,2						
Chirurgie et CT	2	4,3						
Chimiothérapie de la MH								
Non	19	41,3						
Oui	27	58,7						
Radiofréquence de la MH								
Non	42	91,3						
Oui	4	8,7						
Chirurgie de la MH								
Non	43	93,5						
Oui	3	6,5						

*écart-type

Les lésions mesuraient en moyenne 29,3mm (ET=13,3). Elles étaient situées dans tous les segments du foie mais les segments IV, VII et VIII étaient les sites les plus fréquemment retrouvés.

Dans 34,8 % des cas, la MH n'avait pas été traitée avant la RTS. Plus de la moitié des lésions avaient déjà été traitées par chimiothérapie alors que seulement 8,7 % avaient été traitées par radiofréquence et 6,5 % par chirurgie. Il s'agissait dans ce cas de récurrences sur la tranche d'hépatectomie.

ii. Caractéristiques des patients :

Les caractéristiques sont présentées dans le tableau 4.

Sur les 30 patients inclus, 23 étaient des hommes (soit 76,7 %). L'âge médian était de 66,3 ans. Tous les patients avaient un état général conservé avec un stade OMS entre 0 et 1. Près des trois quarts des patients présentaient un adénocarcinome lieberkühnien moyennement ou peu différencié. La localisation la plus fréquente, pour le primitif, était le sigmoïde avec une représentation de chaque segment colorectal dans plus de 10 % des cas.

Seul un patient avait un stade T inférieur à 3. Soixante-huit pour cent des patients avaient une atteinte ganglionnaire péri-colique initiale et 40 % présentaient des métastases synchrones.

Le traitement du primitif dépendait de la localisation et de la présence de métastases synchrones. Trente pour cent des patients avaient été traités sur plusieurs lésions hépatiques dont 2 sur 4 lésions au total mais chaque course de traitement ne concernait qu'au maximum 2 lésions.

En moyenne chaque patient recevait 3 grains (ET=0,5 et médiane=3), ces grains pouvaient être utilisés pour le repérage de plusieurs lésions si elles étaient situées à proximité les unes des autres.

Enfin, le délai médian entre la fin du traitement de la tumeur primitive et le premier traitement par RTS était de 13,6 mois.

Tableau 4. Description des patients

	N	%/mo y	ET*	médian e	Q1	Q3	min	max
Age	30	66,9	10,5	66,3	59,8	75,5	45,2	81,5
Délai fin ttt primitif- ttt CK (mois)	30	20,0	20,4	13,6	5,8	25,6	1,4	88,5
Stade OMS								
0	12	41,4						
1	17	58,6						
Histologie								
Bien différencié	6	27,3						
Moyennement ou peu différencié	16	72,7						
Localisation du primitif								
Colon droit	6	20,0						
Colon gauche	4	13,3						
Sigmoïde	11	36,7						
Charnière	5	16,7						
Rectum	4	13,3						
Stade T								
T1 T2	1	3,4						
T3 T4	28	96,6						
Stade N péri-colique								
N0	8	32,0						
N+	17	68,0						
Stade M								
M synchrones	18	60,0						
M métachrones	12	40,0						
Traitement du primitif								
Chirurgie seule	6	20,0						
CT et chirurgie	18	60,0						
RT et CT et chirurgie	4	13,3						
RT et chirurgie	2	6,7						
Nombre de MH								
1	18	60						
≥ 2	12	40						

* écart-type

iii. Description du traitement :

La dose moyenne délivrée était de 44,7 Gy (ET=3,3) en 3 fractions. Les 2 premières lésions ont été traitées avec une dose totale de 37,5 Gy, les 2 lésions suivantes avec une dose de 54 Gy puis les lésions suivantes avaient un plan de traitement avec une dose totale de 45 Gy en 3 fractions. Sur les 42 lésions devant recevoir 3 fractions de 15 Gy, une lésion n'a reçu que 2 fractions de 15 Gy soit une dose totale de 30 Gy car le patient présentait une toux difficile à contrôler. Le repositionnement à chaque faisceau était donc complexe, nous n'avons donc pas réalisé la 3^e séance prévue.

La balistique comprenait en moyenne 61 nœuds (ET=12,4) et 170 faisceaux (ET=38,6). La durée moyenne des séances était de 86,2 minutes (ET=20,1) soit presque une heure trente comprenant l'installation du patient et le traitement.

Le GTV moyen était de 21,3cm³, valeur proche de la taille moyenne des lésions. La V21 moyenne au foie, c'est-à-dire le pourcentage de foie sain recevant au maximum 21 Gy, était de 16,4 %. Dans 2 cas, la V21 dépassait la valeur seuil de 33 % ; elle était de 37 % dans un cas et 44 % dans le second. De même la V15 moyenne au foie était de 24,3 % avec 2 valeurs supérieures à la valeur seuil de 50 %.

La Dmax à l'estomac était comprise entre 9 et 46 Gy avec une V21 qui n'a dépassée que dans un cas les 5cc. Les contraintes de dose au duodénum ont toujours été respectées avec aucune V21 supérieure à 5cc.

Le rapport médian entre le PTV et le GTV était de 3,2.

L'ensemble des données de dosimétrie sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 5. Dosimétrie

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Dose CK (Gy)	46	44,7	3,3	45,0	45,0	45,0	30,0	54,0
Nb séances	46	3,0	0,1	3,0	3,0	3,0	2,0	3,0
Etalement (jrs)	46	8,2	1,6	8,0	7,0	9,0	5,0	13,0
DMAX Gy	37	56,5	2,7	56,3	56,3	56,3	47,0	67,5
Nœuds	36	60,8	12,7	61,5	54,0	72,0	34,0	86,0
Faisceaux	36	168,7	39,9	160,5	137,5	191,0	109,0	275,0
DUREE (min)	29	85,2	20,6	80,0	70,0	100,0	50,0	120,0
PTV (mm3)	43	54.254,3	53.127,0	32.945,0	21.587,0	61.713,0	10.084,0	230.051,0
CTV (mm3)	39	36.571,3	40.689,2	18.497,0	13.952,0	42.625,0	5.538,0	194.412,0
GTV (mm3)	42	21.338,9	29.159,7	10.238,5	6.710,0	23.321,0	2.177,0	141.623,0
Rapport PTV/GTV	41	3,9	4,0	3,2	2,6	4,1	1,6	27,7
V15 foie (%)	26	24,2	17,4	23,0	12,0	30,0	3,0	68,0
V21 foie (%)	22	16,3	10,3	17,0	8,0	19,0	2,0	44,0
Dmax Estomac (Gy)	24	17,3	7,0	16,5	13,3	22,3	2,8	46,6
V21 Estomac (cc)	16	0,2	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0
Dmax Duodénum (Gy)	16	13,1	10,3	9,9	6,6	16,0	0,6	36,0
V21 Duodénum (cc)	11	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7

* écart-type

iv. Mortalité :

La survie globale était de 74,3 % à 12 mois, 74,3 % à 18 mois et 41,8 % à 24 mois (figure 6).

A la date de point (15/04/2011), 20 patients étaient en vie et 9 étaient décédés. Un patient a été perdu de vue après un suivi de 6 mois.

Les 9 patients décédés avaient présenté une récurrence locale et/ou à distance et sont décédés suite à l'évolution de leur pathologie cancéreuse. Parmi ces patients, 8 présentaient une atteinte ganglionnaire péri-colique initiale et 3 des métastases synchrones.

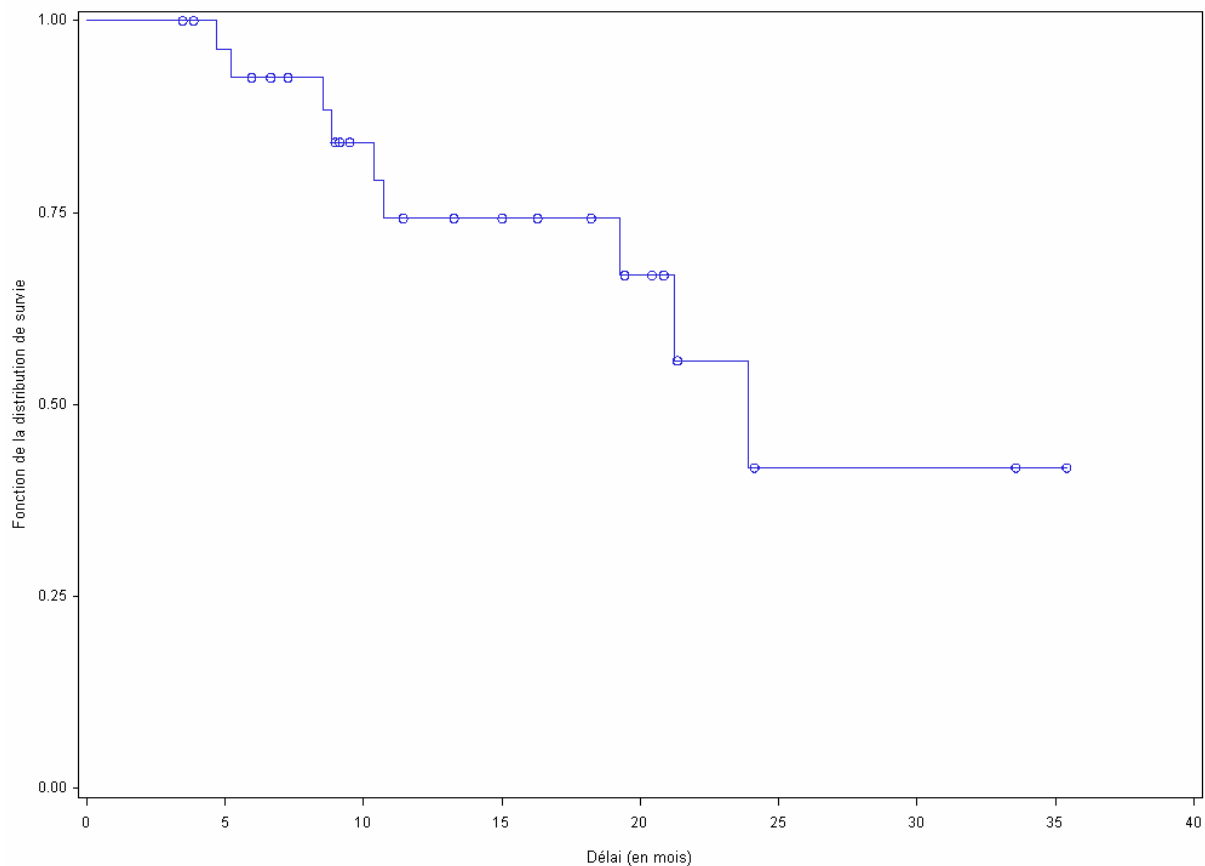


Figure 6. Courbe de survie globale

2. Survie sans récurrence locale :

La SRL était de 88,9 % à 3 mois, 79,6 % à 6 mois et 61 % à 12 mois (figure 7). Au-delà, seuls 10 patients étaient évaluable.

Le suivi médian des lésions était de 9,3 mois. Le délai médian de survenue d'une récurrence locale était de 7,3 mois. Vingt et une lésions ont récidivé dans le champ d'irradiation ou au

pourtour (dans le centimètre autour de l'isodose de prescription) dont 7 dans les 3 premiers mois.

En cas de non-progression des lésions, la plupart étaient en réponse partielle, 18 sur 38 à 3 mois, 21 sur 31 à 6 mois et 10 sur 22 à 12 mois. Les 2 lésions n'ayant pas progressé et évaluables à 24 mois étaient en réponse complète.

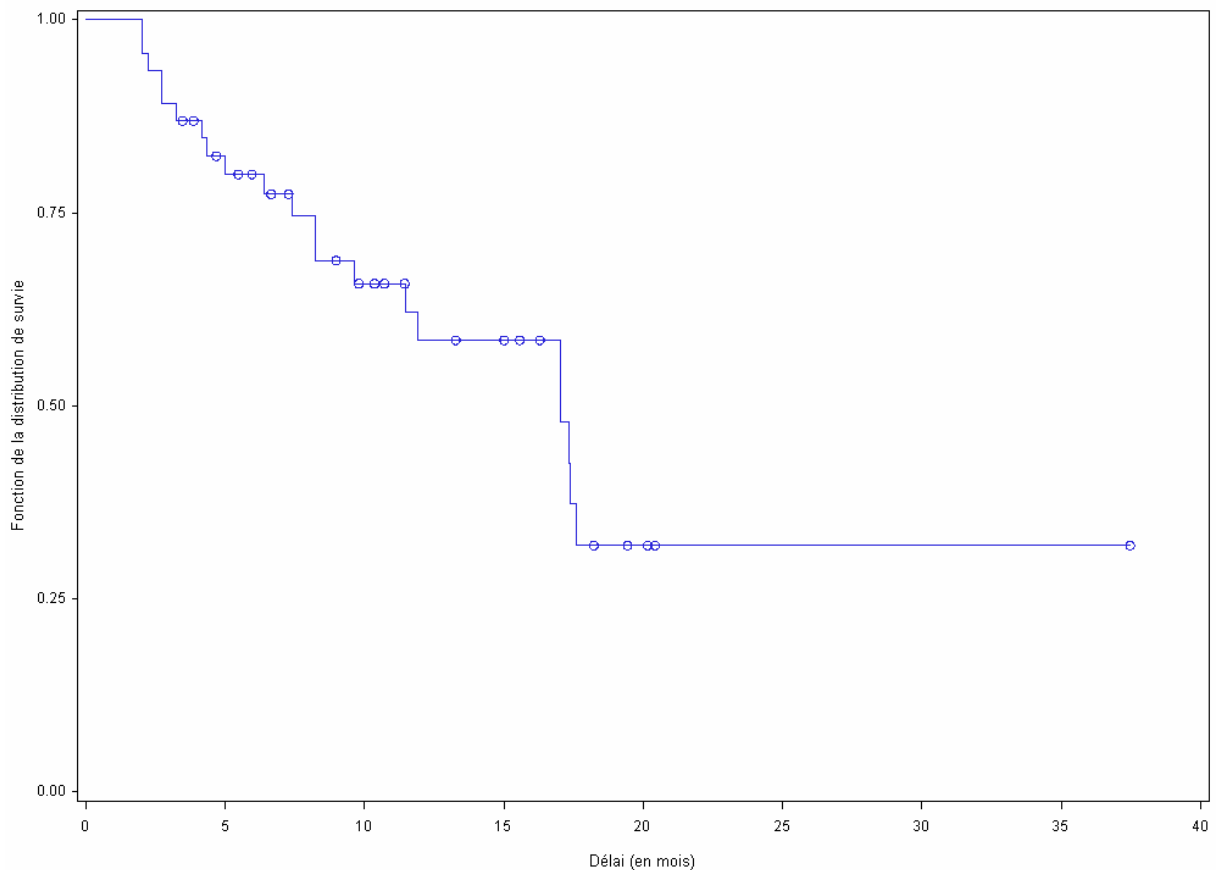


Figure 7. Courbe de survie sans récidive locale

Dans deux tiers des cas les récurrences locales ont été traitées par chimiothérapie car elles s'accompagnaient d'une récurrence à distance. L'autre tiers n'a pas bénéficié de traitement spécifique en raison de l'état général des patients porteurs de ces MH. Les 3 dernières récurrences ont été diagnostiquées récemment et n'ont pas encore bénéficié de traitement spécifique. Elles concernent toutes les 3 le même patient.

Tableau 6. Description de l'évaluation des lésions

	N	%/mo y	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Délai entre ttt MH et ddn (mois)	46	10,6	7,1	9,3	5,0	16,3	2,0	37,5
Délai entre ttt MH et la récurrence locale (mois)	20	8,5	6,0	7,3	3,0	14,5	2,0	17,6
Evaluation entre ttt et 3 mois								
Absence de progression	39	84,8						
Progression	7	15,2						
Evaluation entre 3 et 6 mois								
Absence de progression	31	91,2						
Progression	3	8,8						
Evaluation entre 6 et 12 mois								
Absence de progression	18	75,0						
Progression	6	25,0						
Evaluation entre 12 et 18 mois								
Absence de progression	5	50,0						
Progression	5	50,0						
Evaluation entre 18 et 24 mois								
Absence de progression	2	100,0						
Récurrence locale								
Non	25	54,3						
Oui	21	45,7						
Ttt de la récurrence locale								
Pas de ttt spécifique	6	33,3						
Chimiothérapie	12	66,7						
Radiothérapie	0	0						
Chirurgie	0	0						

* écart-type

La probabilité de SRL était de 78,6 % à 12 mois en l'absence d'envahissement ganglionnaire péri-colique initial versus 40,6 % s'il existait une atteinte ganglionnaire (figure 8, p=0,03).

En cas de métastases synchrones, la SRL était de 83 % à 12 mois versus 48,4 % si les métastases étaient métachrones (figure 9, p=0,02).

La SRL était inférieure lorsque le rapport PTV/GTV était inférieur à 3,2 que lorsqu'il était supérieur à 3,2 mais cette différence n'était pas significative (figure 10, p=0,18)

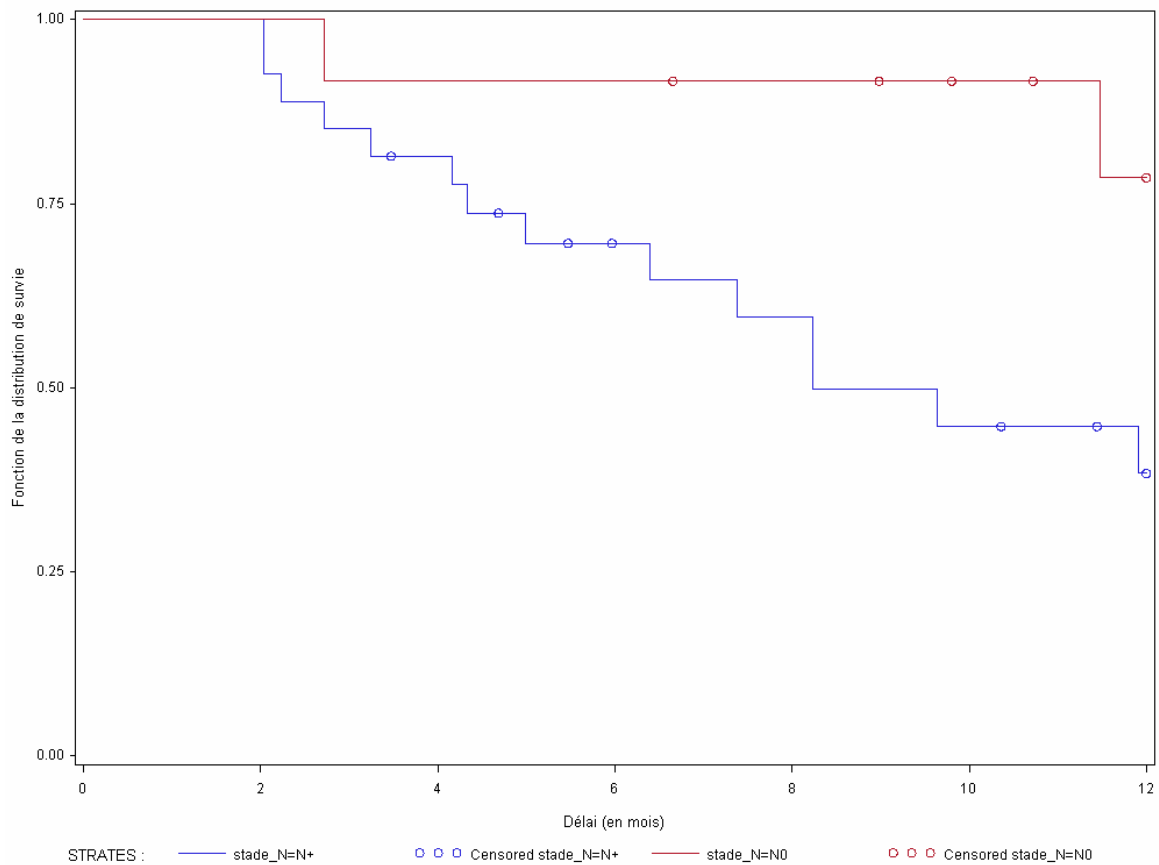


Figure 8. SRL stratifiée sur le stade ganglionnaire initial

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être observée en fonction :

- de la taille de la MH traitée ($\leq 30\text{mm}$ vs $> 30\text{mm}$) ($p= 0,91$)
- de la réalisation ou non d'un traitement antérieur à la radiothérapie de la lésion traitée ($p=0,81$)
- du type histologique (bien différencié vs moyennement ou peu différencié) ($p=0,17$).

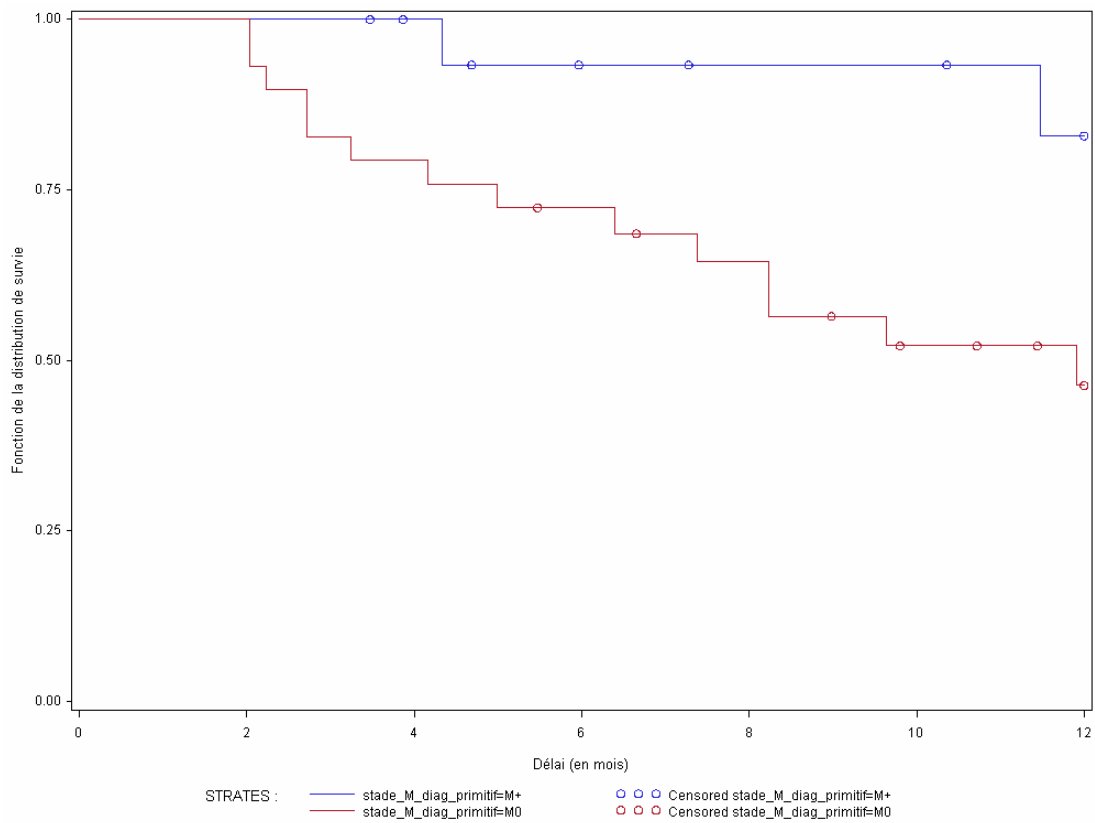


Figure 9. SRL stratifiée sur le stade métastatique initial

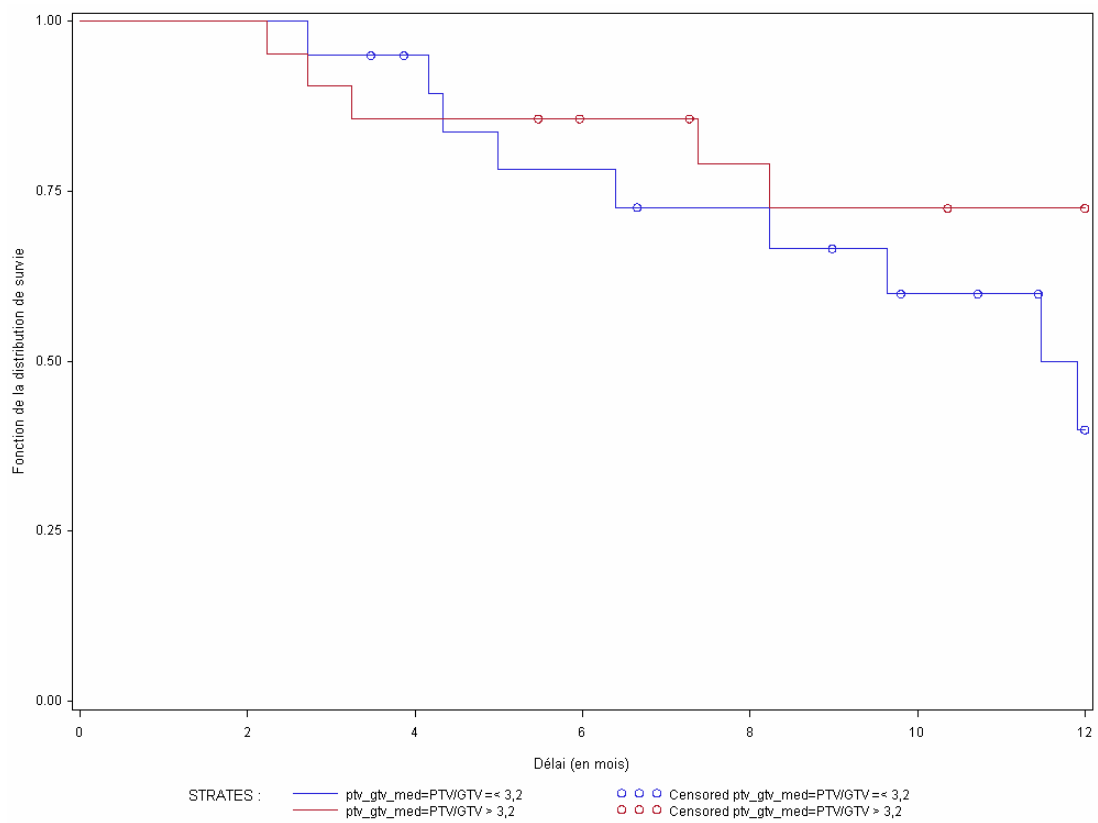


Figure 10. SRL stratifiée sur le rapport PTV/GTV

Concernant l'évaluation radiographique, elle était très hétérogène avec certaines lésions diagnostiquées au scanner et évaluées en IRM et inversement. Quelques lésions ont été diagnostiquées et évaluées en IRM. La figure 11 montre les différentes IRM avant et après traitement d'une lésion ayant récidivé à 12 mois.

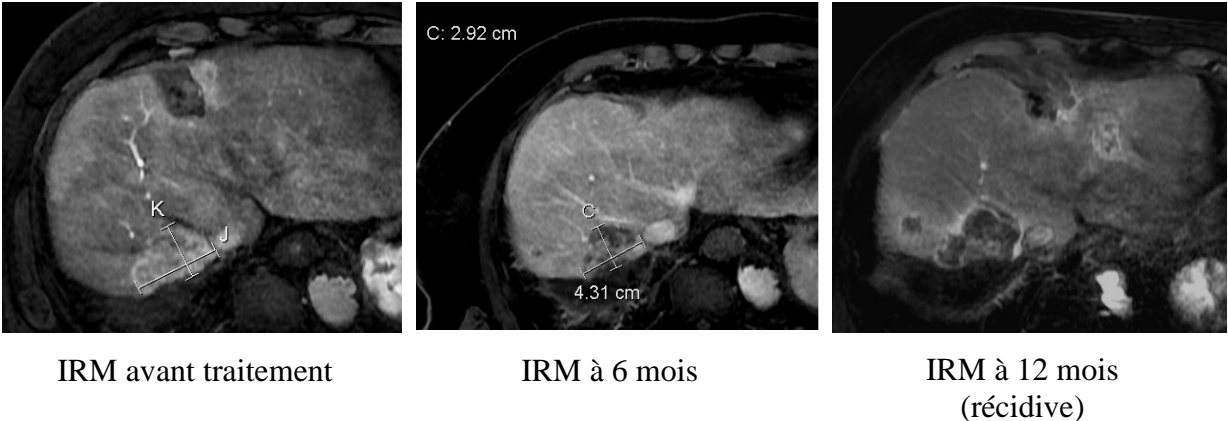


Figure 11. IRM avant et après traitement

3. Survie sans progression :

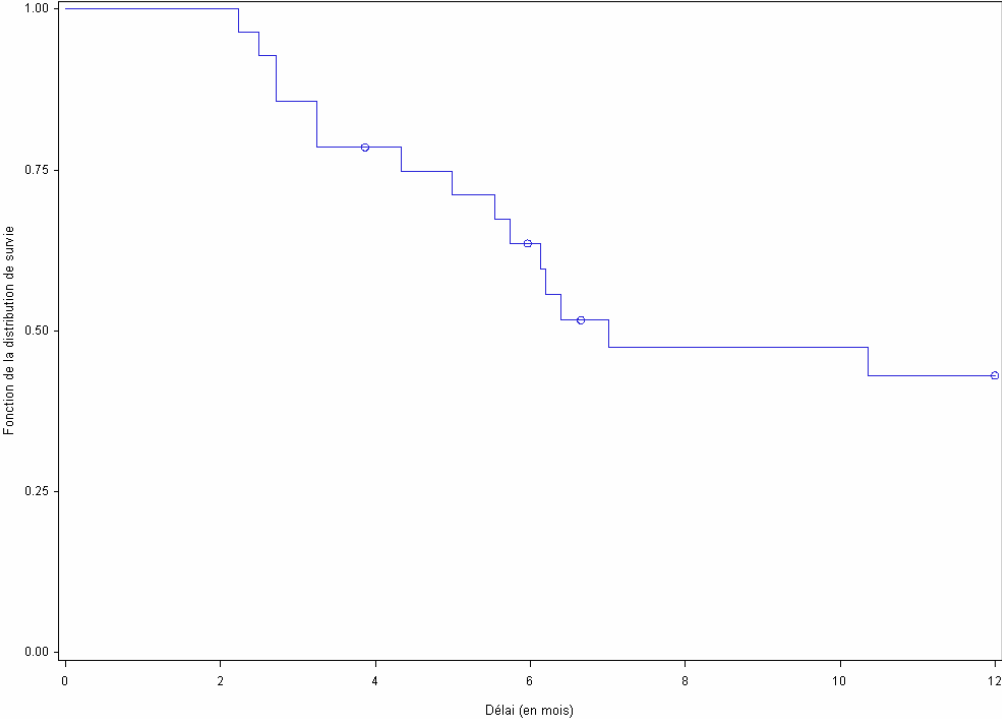


Figure 12. Courbe de survie sans progression

La SSP était de 63,6 % à 6 mois et 43 % à 12 mois (figure 12).

Le suivi médian était de 11,4 mois. Parmi les 20 patients ayant récidivé, seul un patient n'a présenté qu'une récidive locale sans récidive à distance associée. Le délai médian entre le traitement par Cyberknife® et la récidive était de 5,7 mois. La récidive se situait dans 45 % des cas exclusivement dans le foie, dans 25 % des cas en extra-hépatique (ganglionnaire et pulmonaire) et dans 30 % des cas en intra et extra-hépatique.

Trois patients n'ont bénéficié d'aucun traitement de cette récidive en raison de leur état général, 11 ont bénéficié d'une chimiothérapie, 2 d'une radiothérapie puis d'une chimiothérapie et un d'une radiothérapie seule sur la récidive à distance qui correspondait à une nouvelle lésion hépatique.

Tableau 7. Description du pronostic des patients

	N	%/mo y	ET*	médian e	Q1	Q3	min	max
Etat								
Vivant	20	66,7						
Décédé	9	30,0						
Perdu de vue	1	3,3						
Délai de suivi (mois)	30	14,4	8,5	11,4	8,6	20,4	3,5	35,4
Récidive								
Non	10	33,3						
Oui	20	66,7						
Délai entre ttt MH et la récidive (mois)	20	7,9	6,2	5,7	3,2	13,0	2,2	20,2
Localisation de la récidive								
Intra-hépatique	9	45,0						
Extra hépatique	5	25,0						
Intra et extra hépatique	6	30,0						
Ttt de la récidive								
Pas de traitement	3	17,6						
Chimiothérapie seule	11	64,7						
Radiothérapie seule	1	5,9						
Radiothérapie et chimiothérapie	2	11,8						
Chirurgie	0	0						

* écart-type

Aucune différence statistiquement significative de SSP n'a été mise en évidence en fonction :

- de l'histologie ($p=0,42$),
- de la localisation du primitif ($p=0,36$),
- du stade ganglionnaire péri-colique au diagnostic du primitif ($p=0,41$),
- des métastases synchrones vs métachrones ($p=0,21$),
- du nombre de métastases hépatiques traitées par Cyberknife® ($p=0,89$).

Nous avons observé une SSP toujours supérieure lorsque le délai entre la fin du traitement du primitif et la date de premier traitement par Cyberknife® était inférieur à 13 mois (figure 13) mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,06$).

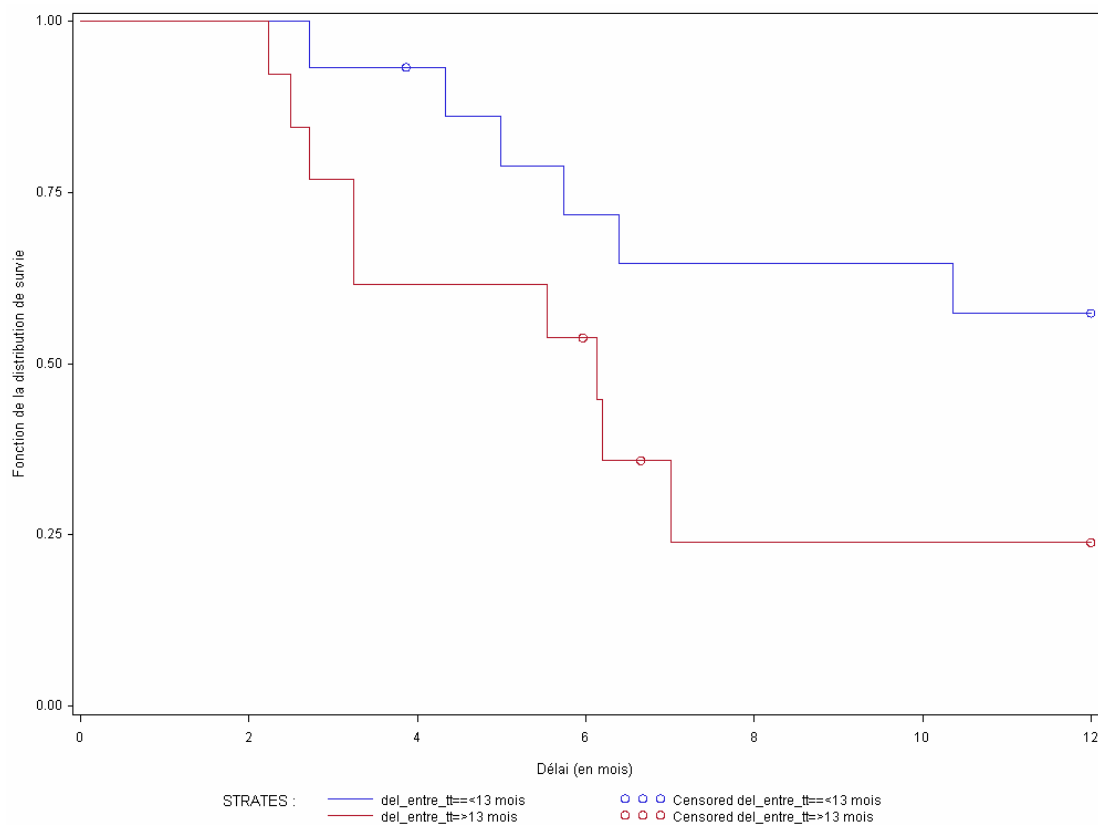


Figure 13. SSP stratifiée sur le délai médian entre le traitement du primitif et le 1^{er} Cyberknife®

4. Complications et toxicités :

i. Complications de la pose des grains fiduciaux :

Un patient a eu une complication à la suite de la pose des grains d'or. Il s'agissait d'un hématome sous-capsulaire n'ayant nécessité ni transfusion ni drainage. Une simple surveillance a été réalisée. Le patient a pu bénéficier de son traitement par RTS mais décalé d'un mois, temps nécessaire à la résorption de l'hématome.

ii. Toxicités aiguës du traitement :

Sept patients (soit 23,7 %) ont présenté des toxicités aiguës. Il s'agissait de nausées-vomissements ayant nécessité la mise en place d'un traitement par sétron une heure avant chaque séance de radiothérapie. Chez 3 patients, ces nausées étaient accompagnées de douleurs abdominales soulagées par la prise de paracétamol et d'anti-émétique. Aucun trouble ni du bilan hépatique, ni de diarrhée ni de radiodermite n'a été observé.

iii. Toxicités tardives du traitement :

Sur les 28 patients évaluable 3 d'entre eux ont présenté des toxicités tardives. Il s'agissait de douleurs abdominales sans ulcère gastro-intestinal associé, soulagées par la prise de paracétamol (n=2) et d'un ulcère gastrique antral de grade 3 chez le 3^{ème} patient. Ce dernier avait été traité pour 2 MH situées respectivement dans les segments V et VIII en janvier 2009 puis pour une 3^{ème} MH située dans le segment III en juin 2009. Trois mois après la fin du 2^{ème} traitement, le patient a présenté des douleurs épigastriques. Il a bénéficié d'une gastroscopie retrouvant un ulcère gastrique de l'antre. Après un traitement par inhibiteur de la pompe à protons à double dose inefficace, le patient a été placé sous alimentation parentérale pendant 6 mois. Des contrôles endoscopiques réguliers ainsi que des biopsies gastriques ont été réalisées ne retrouvant pas de dégénération cancéreuse. Lors du traitement de la 3^{ème} lésion, la dose maximale à l'estomac était de 46,6 Gy avec un V21 à l'estomac estimé à 20cc (figure 14). Il n'a été décrit ni radiodermite, ni trouble du bilan hépatique, ni grêle radique au-delà de 3 mois après la fin du traitement par Cyberknife[®].

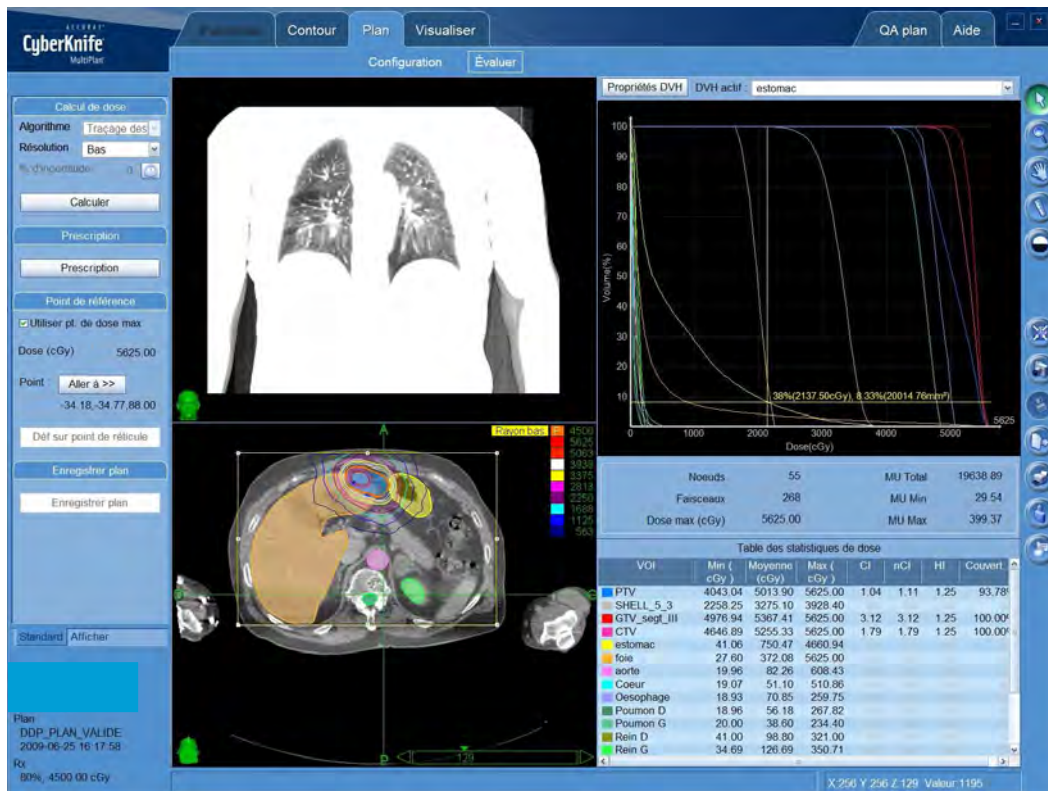


Figure 14. Dosimétrie d'une lésion du segment III

V- Discussion :

Cette étude s'est intéressée au devenir des patients traités par Cyberknife® pour des MH de CCR et présentant une contre-indication à la chirurgie.

A un an, près de deux tiers des lésions sont en réponse et cette réponse est plus élevée en cas de lésion primitive sans atteinte ganglionnaire péri-colique ou avec des métastases synchrones. En revanche, plus de la moitié des patients présentaient une progression à 12 mois, en raison principalement de récidives à distance intra ou extra-hépatiques. Peu de toxicités aiguës ou tardives ont été observées en dehors d'un ulcère gastrique de grade 3.

Notre expérience sur les 46 premières MH traitées par RTS par Cyberknife® permet de dire qu'il s'agit d'un traitement faisable avec un taux de contrôle local satisfaisant et de faibles toxicités.

Le contrôle local :

Dans la littérature, une seule étude a porté sur des patients traités par Cyberknife® pour des MH. Sur les 17 patients de l'étude, seuls 8 avaient des MH, les autres étaient traités pour des tumeurs primitives [48]. Le taux de contrôle local était de 82 % avec un suivi médian faible de 8 mois. La dose médiane délivrée était de 34 Gy en 1 à 3 fractions.

Compte tenu de la période d'inclusion des patients de 4 ans, notre échantillon reste faible avec moins de 50 lésions traitées. Les explications sont que la mise en route d'un nouvel appareil de traitement tel que le Cyberknife® n'est pas aisée et demande la réalisation de nombreux tests par l'équipe de physique médicale avant de débiter les traitements sur patients. De plus, il existe une courbe d'apprentissage pour les physiciens médicaux, les médecins radiothérapeutes et les manipulateurs en électro-radiologie. De ce fait, les premiers traitements étaient souvent plus longs, les manipulateurs formés au Cyberknife® moins nombreux et donc le nombre de patient traités par jour était de 2 contre 4 à 5 actuellement. Ainsi, seuls 2 patients ont été traités en 2007 au CAV, année de réception de l'appareil. Deux autres patients seulement ont été traités en 2008. Cette année correspond à l'augmentation de l'activité de la radiothérapie «standard», conformationnelle, au Centre Alexis Vautrin, en raison de la fermeture du service de radiothérapie d'Epinal. Les médecins radiothérapeutes ont donc mis de côté leur apprentissage de ce nouveau traitement pendant un an. En 2009, l'activité du Cyberknife® a donc nettement augmenté avec 26 MH traitées.

Les autres études portant sur la RTS ont été réalisées avec des appareils non dédiés rendant la comparaison des résultats difficile. De plus, quasiment toutes les études portent soit sur toutes les lésions hépatiques primitives et secondaires confondues soit sur toutes les métastases pulmonaires et hépatiques. Le taux de contrôle local retrouvé est de 60 à 94 % avec un meilleur contrôle local en cas de lésion pulmonaire [44, 45, 53]. Le contrôle local semble également meilleur, aux alentours de 80 % à 12 mois, en cas de lésion hépatique primitive qu'en cas de lésion secondaire [57]. Il s'agissait d'études purement descriptives et aucun éventuel facteur pronostic de récurrence locale n'a été étudié. Notre taux de contrôle local est donc superposable à ceux observés dans la littérature.

Dans une étude, les patients avec des métastases métachrones avaient une meilleure SSP et SG que les patients présentant des métastases synchrones [45]. Dans notre étude, nous avons observé une relation inverse, avec une meilleure SRL en cas de métastases synchrones qu'en cas de métastases métachrones. Cela peut s'expliquer par le fait que ces patients avaient déjà quasiment tous bénéficié d'un traitement par chimiothérapie auparavant permettant une stérilisation des micrométastases non visibles.

Les dossiers des patients traités dans notre étude ont tous été discutés en RCP où les chirurgiens et radiologues spécialisés en pathologie hépatique sont présents, dès que cela est possible, la chirurgie des MH des CCR est privilégiée car elle demeure actuellement le traitement de référence. Il existe également un important plateau technique de radiologie interventionnelle sur le site de Brabois et la technique de RF étant plus ancienne et donc mieux connue, lorsqu'elle est possible, reste privilégiée par rapport à la RTS. Le traitement par Cyberknife[®] était donc en général choisi en deuxième intention, ce qui peut expliquer le taux de contrôle local obtenu. Il existait probablement dans notre étude un biais de sélection des patients.

Existence d'un effet-dose ?

Lors de la première année d'expérience, les 2 premières lésions ont été traitées avec une dose de 37,5 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % pour la première et 65 % pour la seconde. La première lésion a été traitée chez un patient métastatique depuis le début de sa maladie et qui ne pouvait plus bénéficier d'autre traitement général ou local. Il n'a pas présenté de récurrence locale mais une récurrence à distance multifocale à 3 mois et est décédé peu de temps après. La

seconde lésion a été traitée chez un patient non métastatique initialement mais qui a présenté une évolution métastatique rapide, 2,5 mois après la fin du traitement du primitif.

La deuxième année, les 2 lésions traitées ont reçu une dose 54 Gy prescrite sur les isodoses 80 et 85 % respectivement. Ces 2 lésions sont en rémission complète à 24 mois.

Les études d'escalade de dose montrent qu'il existe une relation dose-effet avec une dose minimale de 36 Gy en 3 fractions pour avoir un contrôle local satisfaisant. Il existait également une différence significative en termes de contrôle local à 1 et 2 ans entre les lésions traitées avec une dose totale entre 36,1 et 53,9 Gy vs une dose totale entre 54 et 60 Gy [50]. Dans cette étude, les lésions traitées étaient des lésions hépatiques et pulmonaires avec un taux de contrôle local plus important pour les tumeurs pulmonaires. En effet, les lésions pulmonaires, surtout périphériques, sont moins entourées d'OAR nécessitant des contraintes de doses parfois difficile à respecter. C'est pourquoi, pour le moment, toutes les équipes françaises ont choisi la dose de 45 Gy en 3 fractions pour le traitement des lésions hépatiques, dose correspondant à un bon compromis entre le taux de contrôle local et le risque d'effets secondaires liés à l'irradiation des OAR aux alentours.

Existence d'une dose seuil ?

Sur les 2 patients ayant reçu une dose de 54 Gy en 3 fractions, seul un a présenté des nausées de grade 2 pendant le traitement résolutive sous sétron. Aucune toxicité tardive n'a été décrite chez ces 2 patients.

Les études portant sur les escalades de doses, n'ont pas retrouvé de dose seuil au-delà de laquelle il existe un taux de complications inacceptables [49, 50]. Une étude a délivrée jusqu'à 30 Gy en une fraction et une étude jusqu'à 60 Gy en 3 fractions.

Existence d'un effet volume ?

Les marges en chirurgie hépatique sont considérées comme un facteur prédictif de récurrence locale et de survie. Il semble qu'une marge macroscopique de 1cm soit optimale pour diminuer le risque de récurrence locale ainsi qu'une résection R0 à l'analyse anatomopathologique [4, 20, 21]. En RTS, il n'existe pas de risque d'ensemencement car il s'agit d'une technique non invasive. Les marges prises en radiothérapie stéréotaxique sont inférieure à 1cm.

Néanmoins, nous avons observé un taux de contrôle local à 12 mois plus important lorsque le rapport PTV/GTV était supérieur à 3,2 que lorsqu'il était inférieur. Cette différence n'était pas significative mais cela peut être lié à notre faible effectif et donc à un manque de puissance statistique. Si les récidives locales, en particulier en bordure de champs, sont trop nombreuses, il faudra peut-être augmenter les marges appliquées au GTV.

Les effets secondaires :

Un seul patient a présenté une complication suite à la pose de grains. Dans la littérature, peu de complications sont rapportées. Les principales complications sont l'hématome sous-capsulaire et le déplacement des grains. C'est pourquoi nous réalisons le scanner de préparation au traitement au minimum 8 jours après la pose des grains fiduciels, car au-delà de ce délai, les déplacements sont très rares.

Concernant les effets secondaires pendant le traitement, il s'agissait surtout de nausées-vomissements. Cet effet a nettement diminué depuis la prescription systématique de sétron une heure avant chaque séance de RTS. Ce traitement avait déjà montré son efficacité sur les nausées radio-induites lors des traitements de radiothérapie conformationnelle au niveau abdominal avec des irradiations de volumes d'estomac et d'intestin grêle importants. La prescription d'inhibiteur de la pompe à protons, en revanche, n'est pas systématique.

Les toxicités tardives sont souvent dépendantes de la localisation de la tumeur traitée. Ainsi, les ulcères duodénaux retrouvés dans la littérature sont observés en cas d'irradiation de lésions à proximité du hile hépatique, donc à proximité du pylore et du duodénum [49]. Dans notre étude, nous avons observé un ulcère de l'antrum gastrique de grade 3 après traitement d'une lésion située au niveau de la pointe du foie gauche (segment III). Cet effet secondaire demande de la part des radiothérapeutes une grande vigilance en cas de plusieurs traitements sur le plan dosimétrique. Le logiciel actuel ne permettant pas de réaliser directement une sommation des dosimétries, il est donc difficile d'obtenir une dosimétrie cumulée en cas de deuxième traitement par Cyberknife®. Il faut donc réaliser une sommation virtuelle visuelle afin de vérifier au mieux les contraintes aux OAR.

Dans notre étude, il n'a pas été observé de toxicité hépatique de type RILD mais les patients traités avaient une fonction hépatique normale. Dans la littérature, les séries ne différencient pas les tumeurs primitives avec cirrhose sous-jacente des tumeurs secondaires sans pathologie hépatique associée, raison pour laquelle des cas de RILD ont été observés. D'autre part, cette

complication semble être moins observée avec le Cyberknife® qu'en cas de RTS sur appareil non dédié.

Place du Cyberknife® par rapport aux autres traitements locaux :

Cette étude n'était pas une étude comparative avec les autres traitements locaux, en particulier la RF. Néanmoins, il semble que le taux de contrôle local ne soit pas supérieur avec la RF, de 31 à 49 % dans la littérature[34], qu'avec le Cyberknife®. De plus, les indications du Cyberknife® sont plus larges car il existe moins de contre-indications en termes de localisation et du fait de l'absence de contre-indication anesthésique. Les effets secondaires semblent également être moins nombreux, en particulier les douleurs post-thérapeutiques.

Considérations méthodologiques :

L'échantillon étant de petite taille, la puissance de notre étude est peu élevée.

L'évaluation des patients n'était pas homogène avec certains patients qui bénéficiaient d'une IRM alors d'autres ont eu des évaluations par scanner. De plus, certains patients ont eu un diagnostic de la MH sur IRM puis ont été suivis par scanner et inversement.

Les données recueillies de façon prospective lors des consultations n'étaient pas faites à l'aide d'un bordereau et n'avaient pas pour but de répondre à l'objectif précisément.

Nous avons également évoqués le biais de sélection des patients.

VI- Conclusion –perspectives :

Le Cyberknife® permet d'obtenir un bon contrôle local mais les récurrences locales et à distance existent.

Dans le cadre de protocoles, différentes stratégies peuvent être envisagées :

- étude d'escalade de dose afin d'améliorer le contrôle local au sein des champs d'irradiation,
- étude sur les marges appliquées au GTV afin d'améliorer le contrôle local au pourtour des champs,
- étude sur l'association chimiothérapie – RTS afin d'améliorer le contrôle à distance, en se basant sur le protocole Nordlinger [18] de chimiothérapie péri-opératoire de type FOLFOX4.

Il faudrait également développer un protocole sur l'analyse radiologique à 3, 6 et 12 mois des MH traitées par Cyberknife® car la réaction de fibrose semble être progressive et difficilement évaluable précocement.

En attendant le développement de ces éventuels protocoles, il est nécessaire de poursuivre l'inclusion de nos patients dans les différents protocoles ouverts qui sont pour les MH :

- étude multicentrique clinique et radiobiologique de phase II évaluant la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée avec irinotecan® concomitant dans le traitement des métastases hépatiques et/ou pulmonaires, non opérables ou récidivantes après chirurgie, de cancers colorectaux (investigateur principal : Centre René Gauducheau de Nantes)
- étude internationale de phase II sur les métastases hépatiques des cancers colorectaux traités par Cyberknife® (Investigateur principal : Centre Oscar Lambret de Lille).

VII- Bibliographie :

- 1 BOUVIER A.M. Epidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. BEH, 2009, vol. thématique 2-3, 14-16.
- 2 WEISS L., GRUNDMANN E., TORHORST J., HARTVEIT F., MOBERG I., EDER M., FENOGLIO-PREISER C.M., NAPIER J., HORNE C.H., LOPEZ M.J., ET AL. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. J Pathol, 1986, vol. 150, n° 3, 195-203.
- 3 MANFREDI S., LEPAGE C., HATEM C., COATMEUR O., FAIVRE J., BOUVIER A.M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg, 2006, vol. 244, n° 2, 254-259.
- 4 PAWLIK T.M., SCHULICK R.D., CHOTI M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist, 2008, vol. 13, n° 1, 51-64.
- 5 FONG Y., FORTNER J., SUN R.L., BRENNAN M.F., BLUMGART L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg, 1999, vol. 230, n° 3, 309-318; discussion 318-321.
- 6 NORDLINGER B., GUIGUET M., VAILLANT J.C., BALLADUR P., BOUDJEMA K., BACHELLIER P., JAECK D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer, 1996, vol. 77, n° 7, 1254-1262.
- 7 BAKALAKOS E.A., KIM J.A., YOUNG D.C., MARTIN E.W., JR. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. World J Surg, 1998, vol. 22, n° 4, 399-404; discussion 404-395.
- 8 ERCOLANI G., GRAZI G.L., RAVAIOLI M., CESCO M., GARDINI A., VAROTTI G., DEL GAUDIO M., NARDO B., CAVALLARI A. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. Arch Surg, 2002, vol. 137, n° 10, 1187-1192.
- 9 MINAGAWA M., MAKUUCHI M., TORZILLI G., TAKAYAMA T., KAWASAKI S., KOSUGE T., YAMAMOTO J., IMAMURA H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg, 2000, vol. 231, n° 4, 487-499.
- 10 AYAV A., NAVARRA G., BASAGLIA E., TIERRIS J., HEALEY A., SPALDING D., CANELO R., HABIB N.A., JIAO L.R. Results of major hepatectomy without vascular clamping using radiofrequency-assisted technique compared with total vascular exclusion. Hepatogastroenterology, 2007, vol. 54, n° 75, 806-809.

- 11 BENOIST S., SALABERT A.S., PENNA C., KAROUI M., JULIE C., ROUGIER P., NORDLINGER B. Portal triad clamping (TC) or hepatic vascular exclusion (VE) for major liver resection after prolonged neoadjuvant chemotherapy? A case-matched study in 60 patients. *Surgery*, 2006, vol. 140, n° 3, 396-403.
- 12 DE HAAS R.J., WICHERTS D.A., FLORES E., AZOULAY D., CASTAING D., ADAM R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*, 2008, vol. 248, n° 4, 626-637.
- 13 GURUSAMY K.S., SHETH H., KUMAR Y., SHARMA D., DAVIDSON B.R. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, n° 1, CD007632.
- 14 RAHBARI N.N., KOCH M., MEHRABI A., WEIDMANN K., MOTSCHALL E., KAHLERT C., BUCHLER M.W., WEITZ J. Portal triad clamping versus vascular exclusion for vascular control during hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*, 2009, vol. 13, n° 3, 558-568.
- 15 ZORZI D., MULLEN J.T., ABDALLA E.K., PAWLIK T.M., ANDRES A., MURATORE A., CURLEY S.A., MENTHA G., CAPUSSOTTI L., VAUTHEY J.N. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*, 2006, vol. 10, n° 1, 86-94.
- 16 CHICHE L. [When is first-line resection of hepatic metastasis indicated?]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, vol. 27 Spec No 2, B11-13, B41-61.
- 17 SCHEELE J., STANG R., ALTENDORF-HOFMANN A., PAUL M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*, 1995, vol. 19, n° 1, 59-71.
- 18 NORDLINGER B., SORBYE H., GLIMELIUS B., POSTON G.J., SCHLAG P.M., ROUGIER P., BECHSTEIN W.O., PRIMROSE J.N., WALPOLE E.T., FINCH-JONES M., JAECK D., MIRZA D., PARKS R.W., COLLETTE L., PRAET M., BETHE U., VAN CUTSEM E., SCHEITHAUER W., GRUENBERGER T. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, vol. 371, n° 9617, 1007-1016.
- 19 BELGHITI J., HIRAMATSU K., BENOIST S., MASSAULT P., SAUVANET A., FARGES O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*, 2000, vol. 191, n° 1, 38-46.
- 20 CADY B., JENKINS R.L., STEELE G.D., JR., LEWIS W.D., STONE M.D., MCDERMOTT W.V., JESSUP J.M., BOTHE A., LALOR P., LOVETT E.J., LAVIN P., LINEHAN D.C. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*, 1998, vol. 227, n° 4, 566-571.

- 21 ALTENDORF-HOFMANN A., SCHEELE J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, vol. 12, n° 1, 165-192, xi.
- 22 CONROY T., ADENIS A. [Standards, Options, and Recommendations for the surveillance after treatment in cancer of the colon. The SOR Working Group "Cancer du Colon" de la Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer]. *Bull Cancer*, 1998, vol. 85, n° 2, 152-159.
- 23 [What can be done for patients with cancer of the digestive tract in 2003? Guidelines of the Francophone Federation of Digestive Tract Cancerology - Part I]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002, vol. 26, n° 12, 1140-1164.
- 24 LAZORTHE F., NAVARRO F., YCHOU M., DELPERO J.R., ROUGIER P. [Therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, vol. 27 Spec No 2, B7.
- 25 ADAM R., DELVART V., PASCAL G., VALEANU A., CASTAING D., AZOULAY D., GIACCHETTI S., PAULE B., KUNSTLINGER F., GHEMARD O., LEVI F., BISMUTH H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*, 2004, vol. 240, n° 4, 644-657; discussion 657-648.
- 26 BENOIST S., NORDLINGER B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2009, vol. 16, n° 9, 2385-2390.
- 27 FERNANDEZ F.G., RITTER J., GOODWIN J.W., LINEHAN D.C., HAWKINS W.G., STRASBERG S.M. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*, 2005, vol. 200, n° 6, 845-853.
- 28 NAKANO H., OUSSOULTZOGLOU E., ROSSO E., CASNEDI S., CHENARD-NEU M.P., DUFOUR P., BACHELLIER P., JAECK D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*, 2008, vol. 247, n° 1, 118-124.
- 29 RUBBIA-BRANDT L., AUDARD V., SARTORETTI P., ROTH A.D., BREZAULT C., LE CHARPENTIER M., DOUSSET B., MOREL P., SOUBRANE O., CHAUSSADE S., MENTHA G., TERRIS B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2004, vol. 15, n° 3, 460-466.
- 30 VAUTHEY J.N., PAWLIK T.M., RIBERO D., WU T.T., ZORZI D., HOFF P.M., XIONG H.Q., ENG C., LAUWERS G.Y., MINO-KENUDSON M., RISIO M., MURATORE A., CAPUSSOTTI L., CURLEY S.A., ABDALLA E.K. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, n° 13, 2065-2072.

- 31 VAUTHEY J.N., CHAOUI A., DO K.A., BILIMORIA M.M., FENSTERMACHER M.J., CHARNSANGAVEJ C., HICKS M., ALSFASSER G., LAUWERS G., HAWKINS I.F., CARIDI J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*, 2000, vol. 127, n° 5, 512-519.
- 32 PAWLIK T.M., IZZO F., COHEN D.S., MORRIS J.S., CURLEY S.A. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol*, 2003, vol. 10, n° 9, 1059-1069.
- 33 GOLDBERG S.N., GAZELLE G.S., DAWSON S.L., RITTMAN W.J., MUELLER P.R., ROSENTHAL D.I. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol*, 1995, vol. 2, n° 5, 399-404.
- 34 FAJADET P., TROCARD J., JACQUES J.P., BURKI F., FABRE J., COMBIS J.M., ROS S. Place de la radiofréquence dans la destruction des tumeurs du foie. Paris, F: 2006; disponible sur: <http://www.fmcgastro.org>
- 35 AYAV A., GERMAIN A., MARCHAL F., TIERRIS I., LAURENT V., BAZIN C., YUAN Y., ROBERT L., BRUNAUD L., BRESLER L. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence. *Am J Surg*, 2010, vol. 200, n° 4, 435-439.
- 36 DECADT B., SIRIWARDENA A.K. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol*, 2004, vol. 5, n° 9, 550-560.
- 37 VAN TILBORG A.A., MEIJERINK M.R., SIETSES C., VAN WAESBERGHE J.H., MACKINTOSH M.O., MEIJER S., VAN KUIJK C., VAN DEN TOL P. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol*, 2010.
- 38 RHIM H., YOON K.H., LEE J.M., CHO Y., CHO J.S., KIM S.H., LEE W.J., LIM H.K., NAM G.J., HAN S.S., KIM Y.H., PARK C.M., KIM P.N., BYUN J.Y. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics*, 2003, vol. 23, n° 1, 123-134; discussion 134-126.
- 39 SOLBIATI L., LIVRAGHI T., GOLDBERG S.N., IERACE T., MELONI F., DELLANOCE M., COVA L., HALPERN E.F., GAZELLE G.S. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*, 2001, vol. 221, n° 1, 159-166.
- 40 AUSTIN-SEYMOUR M.M., CHEN G.T., CASTRO J.R., SAUNDERS W.M., PITLUCK S., WOODRUFF K.H., KESSLER M. Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986, vol. 12, n° 1, 31-35.
- 41 MORNEX F., GIRARD N., BEZIAT C., KUBAS A., KHODRI M., TREPO C., MERLE P. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-

- eligible for curative therapies--mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 66, n° 4, 1152-1158.
- 42 IRSN - Fiche d'information : Radiothérapie stéréotaxique. disponible sur: www.irsn.fr/FR/Actualites_presse/Comm
- 43 HAS. Radiothérapie stéréotaxique en conditions extracrâniennes. Rapport HAS. 2006.
- 44 KATZ A.W., CAREY-SAMPSON M., MUHS A.G., MILANO M.T., SCHELL M.C., OKUNIEFF P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 67, n° 3, 793-798.
- 45 HOYER M., ROED H., TRABERG HANSEN A., OHLHUIS L., PETERSEN J., NELLEMAN H., KIIL BERTHELSEN A., GRAU C., AAGE ENGELHOLM S., VON DER MAASE H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 823-830.
- 46 MIRABEL X. Have we established a stereotactic body radiotherapy regimen for liver metastases? *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, n° 22, e40; author reply e41.
- 47 AMBROSINO G., POLISTINA F., COSTANTIN G., FRANCESCON P., GUGLIELMI R., ZANCO P., CASAMASSIMA F., FEBBRARO A., GERUNDA G., LUMACHI F. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res*, 2009, vol. 29, n° 8, 3381-3384.
- 48 GOYAL K., EINSTEIN D., YAO M., KUNOS C., BARTON F., SINGH D., SIEGEL C., STULBERG J., SANABRIA J. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: preliminary results. *HPB Surg*, vol. 2010 Article ID 309780, 8 pages, 2010. doi:10.1155/2010/309780.
- 49 GOODMAN K.A., WIEGNER E.A., MATUREN K.E., ZHANG Z., MO Q., YANG G., GIBBS I.C., FISHER G.A., KOONG A.C. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 78, n° 2, 486-493.
- 50 MCCAMMON R., SCHEFTER T.E., GASPAR L.E., ZAEMISCH R., GRAVDAHL D., KAVANAGH B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, n° 1, 112-118.
- 51 OLSEN C.C., WELSH J., KAVANAGH B.D., FRANKLIN W., MCCARTER M., CARDENES H.R., GASPAR L.E., SCHEFTER T.E. Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, n° 5, 1414-1424.
- 52 DAWSON L.A., NORMOLLE D., BALTER J.M., MCGINN C.J., LAWRENCE T.S., TEN HAKEN R.K. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, vol. 53, n° 4, 810-821.

- 53 MENDEZ ROMERO A., WUNDERINK W., HUSSAIN S.M., DE POOTER J.A., HEIJMEN B.J., NOWAK P.C., NUYTENS J.J., BRANDWIJK R.P., VERHOEF C., IJZERMANS J.N., LEVENDAG P.C. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 831-837.
- 54 PAN C.C., KAVANAGH B.D., DAWSON L.A., LI X.A., DAS S.K., MIFTEN M., TEN HAKEN R.K. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 76, n° 3 Suppl, S94-100.
- 55 HERFARTH K.K., HOF H., BAHNER M.L., LOHR F., HOSS A., VAN KAICK G., WANNENMACHER M., DEBUS J. Assessment of focal liver reaction by multiphase CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, vol. 57, n° 2, 444-451.
- 56 THERASSE P., ARBUCK S.G., EISENHAUER E.A., WANDERS J., KAPLAN R.S., RUBINSTEIN L., VERWEIJ J., VAN GLABBEKE M., VAN OOSTEROM A.T., CHRISTIAN M.C., GWYTHYER S.G. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000, vol. 92, n° 3, 205-216.
- 57 MIRABEL X., HOLLEBECQUE A., LE TINIER F., BIBAULT J.E., DHARANCY S., DUBURQUE C., LACORNERIE T., BONODEAU F., ADENIS A., LARTIGAU E. Stereotactic radiotherapy with respiratory motion tracking for liver tumors: 20 months experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 75, n° 3, S260

ANNEXE I : Critères d'évaluation radiologique RECIST et OMS

Best response	WHO change in sum of products	RECIST change in sums longest diameters
Complete response	Disappearance ; confirmed at 4 weeks	Disappearance ; confirmed at 4 weeks
Partial response	50 % decrease ; confirmed at 4 weeks	30 % decrease ; confirmed at 4 weeks
Stability disease	Neither PR nor PD criteria met	Neither PR nor PD criteria met
Progression disease	25 % increase ; no CR, PR or SD documented before increased disease	20 % increase ; no CR, PR or SD documented before increased disease

ANNEXE II : Formulaire de consentement des patients traités par Cyberknife®

Traitement par radiothérapie stéréotaxique délivrée avec le Cyberknife pour le traitement de patients atteints d'une tumeur localisée

Je soussigné(e),

Nom :Prénom :

Adresse :
.....

CONSENS EXPRESSEMENT A RECEVOIR LA RADIOTHERAPIE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations qui m'ont été remises par le médecin, le Dr qui m'a expliqué la nature, les buts et la durée de ce traitement, ainsi que les bénéfices attendus et les inconvénients éventuels, et qui m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors le médecin. Il me proposera, si je le souhaite un autre traitement.

Dans le cadre d'éventuelles publications scientifiques, seules les informations ne faisant mention, ni de mon nom ni de mon adresse, peuvent être utilisées. L'anonymat est strictement préservé.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de ce traitement puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. Toutefois, les données qui me concernent resteront strictement confidentielles et je n'autorise leur consultation que par des personnes mandatées par les médecins du département de radiothérapie du Centre Alexis Vautrin ou par un représentant des Autorités de Santé. Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au médecin

Ou à un membre de l'équipe Cyberknife.

En outre, je dispose d'un droit d'accès et de rectification relatif aux informations me concernant et ce, conformément aux dispositions de la loi "Informatique et Libertés".

Nom du patient ou de son représentant légal	Date	Signature
_____	_____	_____

Nom du médecin	Date	Signature
_____	_____	_____

ANNEXE III : critères de toxicités CTCAE version 3.0

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

VU

NANCY, le 29 avril 2011

Le Président de Thèse

Professeur D. PEIFFERT

NANCY, le 02 mai 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°3611

NANCY, le 03 mai 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

