

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 15 mai 2019

Par **Gladys MAURIANGE-TURPIN**

Née le 19 octobre 1990 à Dieppe

**La place de l'irradiation stéréotaxique dans la prise en charge des
cancers du rein : expérience au CHRU de Tours**

Thèse dirigée par Le Professeur Gilles CALAIS

Examineurs :

M. Le Professeur Pierre CLAVERE, PU-PH

M. Le Professeur Gilles CALAIS, PU-PH

M. Le Professeur Aurélien DESCAZEAUD, PU-PH

Mme. Le Docteur Hélène ORLIAC, CCA

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 mai 2019

Par Gladys MAURIANGE-TURPIN

Né(e) le 19 octobre 1990 à Dieppe

La place de l'irradiation stéréotaxique dans la prise en charge des cancers du rein : expérience au CHRU de Tours

Thèse dirigée par Gilles CALAIS

Examineurs :

M. Le Professeur Pierre CLAVERE, PU-PH

M. Le Professeur Gilles CALAIS, PU-PH

M. Le Professeur Aurélien DESCAZEAUD, PU-PH

Mme. Le Docteur Hélène ORLIAC, CCA

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

“La force qui est en chacun de nous est notre plus grand médecin.”
Hippocrate

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Vous me faites l'honneur d'être le directeur de ce travail qui clôture mon internat de spécialité. Ce projet de thèse a vu le jour grâce à vous et il m'encourage à poursuivre d'autres travaux dans le domaine de la recherche. Je vous remercie de m'avoir aussi chaleureusement accueillie dans votre service, et de m'avoir accompagnée depuis mon passage en Touraine.

A Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Vous m'avez encouragée tout au long de mon internat en m'accordant votre confiance et notamment en soutenant mes demandes pour enrichir mes connaissances au CHU de Tours ou encore à l'Oncopôle de Toulouse plus récemment.

A Monsieur le Professeur Aurélien DESCAZEAUD

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Soyez assuré de mon admiration quant à votre parcours professionnel. Merci de votre disponibilité, de votre expertise ainsi que votre bonne humeur en RCP d'urologie.

A Madame le Docteur Hélène ORLIAC

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. D'abord en tant que co-interne puis depuis une année en tant que chef de clinique, tu as su me former tout en restant accessible et humble. Tu as égayé les semestres plus difficiles et restes toujours disponible pour ton expertise. J'espère que nous allons poursuivre ces échanges riches et consolider cette amitié pendant le post internat. Je me réjouis de travailler prochainement à tes côtés.

A mes seniors, chefs, co-internes et personnel soignant

A Madame le Docteur DELUCHE

Tu m'as donné le goût de l'oncologie lors de tes conférences dès la D4, et tu continues de transmettre ta passion et ton dynamisme chaque jour dans l'équipe d'oncologie. Tes connaissances et ta rigueur de travail m'ont toujours impressionnée et je suis admirative de ta carrière qui se dessine.

A Madame le Docteur ATTAL-KHALIFA

Merci d'avoir pris le temps de me former dès mon premier semestre puis de m'avoir accueillie à l'Oncopôle pour ces 6 mois très riches en enseignement à tes côtés.

A mes co-internes oncologues médicaux et onco-radiothérapeutes

Tiffany et Clémentine, pour les premiers jours à Brive et les premières galères, notre trio a su passer les années et nous voilà bientôt collègues.

Anaïs et Elodie, merci pour votre bonne humeur et votre enthousiasme qui sont si appréciables.

Alexandre et Fabien, merci pour vos conseils avisés.

Et à tous les plus jeunes : Raphael, Yanis, Freddy, Aurélia, Audrey.

A Madame le Docteur SAIDI

Merci de votre bienveillance et de votre accompagnement durant ces cinq d'années d'internat. Je suis heureuse de la poursuite de notre collaboration.

A Monsieur le Docteur AOUAD

Merci de ta gentillesse et de ta sympathie à mon égard pendant ces années de formation.

A Sophie LEOBON

Un immense merci pour le travail que tu as abattu. Merci de ta patience, tu es vraiment devenue le « coach des onco » avec ton œil de statisticienne avertie.

A toute l'équipe d'Onco-Radiothérapie du CHU de Limoges :

En commençant par mes chefs, merci au Docteur PESTRE, au Docteur LEBRUN-LY, au Docteur VENAT-BOUVET et au Docteur THUILLIER.

Merci à la formidable équipe de manipulateurs et de physique qui est présente au quotidien afin de traiter les patients dans les meilleures conditions possibles et également afin de nous épauler dans la bonne humeur à Limoges, Brive, Tours ou Toulouse.

Merci à l'équipe de soignants d'oncologie médicale qui ont su me soutenir dans les premières années d'internat et qui rendent la pratique de l'oncologie une spécialité agréable et passionnante.

Merci également aux différents services qui ont contribué grandement à ma formation : le service de radiothérapie de Tours du Pr CALAIS, le service de l'Oncopôle de Toulouse du Pr MOYAL, le service d'onco-radiothérapie du CH de Brive la Gaillarde du Dr VAYRES et le service d'Accompagnement et de Soins Palliatifs du Dr GROUILLE au CHU de Limoges.

A ma famille et à mes proches

A Maxime

Je ne saurai jamais assez te remercier, depuis notre passage du Baccalauréat à ce jour où s'achèvent mes études de médecine, pour le soutien sans faille que tu m'apportes. Merci de m'avoir choisie dans ton équipe pour la vie. C'est un bonheur sans limite que je compte maintenant partager enfin au quotidien.

A mes parents, mes sœurs, Victor

Merci de votre présence à mes côtés. Vous avez su comprendre les sacrifices que demandent ces études pour réussir ce parcours, même si nos réunions de famille évoquent souvent la présence incontournable de « polypes ». Hip hip hip la famille.

A ma marraine

Drôle de coïncidence que je te suive dans la médecine, merci pour ton soutien pendant ces années. Je suis fière de faire partie du cercle des Docteurs de la famille.

A ma famille

Merci à ma grand-mère de me vouer une admiration déraisonnable, à ma « tante de Tours » de me chérir depuis mon plus jeune âge et à tous les présents aujourd'hui sans oublier les absents.

A ma belle-famille

Merci à vous d'avoir compris ces absences nécessaires à ma formation pendant ces années, et de m'avoir accueillie officiellement dans votre vie.

A mes amis

Cyrielle, Marine, Bérénice, Clotilde, Pauline, Aurore, Olivier, Matthieu, Jérémy, Alexis, Alexandre, Antoine, Pierre ... Merci d'être là depuis toutes ces années, dans les bons et les moins bons moments. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	24
I. Généralités, cancer du rein.....	26
I.1. Données épidémiologiques.....	26
I.2. Facteurs de risque	30
I.3. Histoire naturelle et classification histologique	30
I.4. Principes de prise en charge du cancer rénal	37
I.4.1. Bilan initial après diagnostic d'une tumeur rénale maligne.....	37
I.4.2. Prise en charge des formes localisées	38
I.4.3. Prise en charge des formes métastatiques.....	40
II. Généralités, principes de traitement par radiothérapie externe.....	51
II.1. Bases radiobiologiques en radiothérapie externe conventionnelle	51
II.2. Bases de connaissances fondamentales en radiothérapie stéréotaxique.....	57
II.2.1. Eléments de radiobiologie en radiothérapie stéréotaxique.....	58
II.2.2. La sécurité autour de cette technique irradiation	62
II.2.2.1. Les erreurs systématiques	63
II.2.2.2. Les erreurs stochastiques :	66
II.2.3. Principes de fonctionnement du Cyberknife®.....	68
III. Rationnel de l'étude.....	74
IV. Matériel et méthodes.....	79
IV.1. Type d'étude et sélection des patients.....	79
IV.2. Modalités des traitements.....	81
IV.3. Objectif principal de l'étude et objectifs secondaires	82
IV.4. Evaluation de la survie sans progression et de la survie globale	82
IV.5. Analyse statistique.....	83
V. Résultats.....	84
V.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patients.....	84
V.2. Caractéristiques des traitements de radiothérapie externe stéréotaxique dispensés	86
V.3. Traitement initial	86
V.4. Suivi des patients et rechutes	86
V.4.1. Première récurrence	86
V.4.2. Deuxième récurrence.....	87
V.4.3. Troisième récurrence	88
V.4.4. Quatrième récurrence	88
V.5. Nombre de récurrences et nombre de lignes de traitements	88
V.6. Temps jusqu'à introduction du traitement	90
V.7. Contrôle local	90
V.8. Tolérance du traitement.....	90
V.9. Description des 3 sous-groupes métastatiques de notre population à la 1 ^{ère} récurrence	91
V.10. Résultats des critères principaux : Survie globale (OS) et Survie sans progression (PFS)	93
V.10.1. Population globale.....	93
V.10.2. Sous-groupes métastatiques.....	95
V.10.3. En fonction du site métastatique envahi	97
V.10.4. En fonction du type de traitement de radiothérapie	98

VI. Discussion	99
VII. Perspectives	108
Conclusion	110
Références bibliographiques	111
Annexes	125
Serment d'Hippocrate.....	128

Liste des abréviations

AFU	Association Française d'Urologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASN	Autorité de Sureté Nucléaire
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BED	Dose Biologique Effective
CTV	Clinical Target Volume
Dmax	Dose maximale
E	Energie
EIT	Encephale In Toto
ESMO	European Society for Medical Oncology
GTV	Gross Target Volume
HIF	Hypoxia Inducible Factors
HR	Hazard Ratio
IC 95	Intervalle de Confiance à 95%
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
InVS	Institut de Veille Sanitaire
ITV	Internal Target Volume
KPS	Indice de Karnofsky (Karnofsky Performance Scale)
MV	Méga Volt
OAR	Organes A risque
OS	Overall Survival
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PFS	Progression-Free Survival
PS	Performans Status
PTV	Planning Target Volume
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCT-3D	Radiothérapie Conformationnelle 3D
RI	Radiation Ionisante
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTS	Radiothérapie Stéréotaxique
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel-Lindau

Table des illustrations

Figure 1 : Evolution des taux standardisés monde pour 100 000 personnes-année de l'incidence et de la mortalité selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine.	27
Figure 2 : Incidence et mortalité du cancer du rein en France en 2012 (5)	28
Figure 3 : Incidence et mortalité du cancer du rein en France en 2012 (5)	29
Figure 4 : Structure du rein (18).....	33
Figure 5 : représentation du T de la classification TNM des cancers du rein (19)	33
Figure 6 : Classification OMS 2016 des cancers du rein (20)	34
Figure 7 : Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein (20)	35
Figure 8 : Classification de l'IMDC et du MSKCC (20).....	36
Figure 9 : Recommandations des traitements systémiques 2018-2020 AFU	47
Figure 10 : Schéma des lésions de l'ADN induites par les effets directs et indirects des RI (73).....	52
Figure 11 : Schéma résumant les différents mécanismes engendrant les modifications de la cellule après son exposition à un RI (73).....	53
Figure 12 : Courbes de survie pour différentes souches cellulaires et pour un même rayonnement	54
Figure 13 : impact du fractionnement sur les tissus sains (74).....	55
Figure 14 : Graphique Dose-Effet (75).....	56
Figure 15 : « No fly zone » (91)	60
Figure 16 : Appareil de traitement Cyberknife® (109).....	69
Figure 17 : Modélisation du nombre de noeuds (représentés par les points jaunes) que peut trouver le bras de traitement pour planifier un traitement autour d'un volume cible (110)	70
Figure 18 : Comparaison des deux systèmes de planification de traitement (111).....	71
Figure 19 : Différences de la distribution de dose entre radiothérapie conventionnelle et Cyberknife® (111)	71
Figure 20 : Schémas de prescription recommandés selon la taille et le volume lésionnel (126).....	76
Figure 21 : Diagramme de flux de l'étude	80
Figure 22 : Répartition des traitements systémiques à la première récurrence (40,2% de la population)	87
Figure 23 : Nombre de récurrences dans la population	89
Figure 24 : Nombre de lignes de traitement systémique de la population	89
Figure 25 : Médianes de survie de la population.....	93
Figure 26 : Courbe de survie sans récurrence de la population.....	94



Figure 27 : Courbe de survie globale des 3 sous-groupes.....	95
Figure 28 : Courbes de survie sans récurrence des 3 sous-groupes.....	96
Figure 29 : Arbre décisionnel en cas de métastases cérébrales en place (152).....	104
Figure 30 : Critères de sélection des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement focal (159).....	105

Table des tableaux

Tableau 1 : Guidelines de ESMO 2016	42
Tableau 2 : Les 4R de la radiobiologie en fractionnement conventionnel	56
Tableau 3 : les paramètres de la radiothérapie « idéale »	57
Tableau 4 : Principales différences entre radiochirurgie et radiothérapie conventionnelle	68
Tableau 5 : Caractéristiques initiales des patients	84
Tableau 6 : Description des prescriptions médicales en fonction de la localisation	86
Tableau 7 : Tableau descriptif des 3 sous-groupes	91
Tableau 8 : OS et PFS selon le site métastatique envahi lors du traitement initial	97
Tableau 9 : OS et PFS par site métastatique envahi lors de la 1ère récurrence	97
Tableau 10 : Facteurs guidant la sélection des patients pour un traitement par RTS.....	107

Introduction

La radiothérapie stéréotaxique (RTS) s'est imposée comme une technique innovante depuis une dizaine d'années.

La première RTS a été imaginée par une équipe américaine en Californie dès 1954 avec des traitements réalisés avec des particules chargées (proton, hélium). Les premiers traitements ont concerné des pathologies intracrâniennes bénignes comme les affections hypophysaires (1).

C'est une équipe suédoise de neurochirurgie dirigée par le professeur Leksell en 1967, qui a développé la première machine conçue spécifiquement pour la radiochirurgie, le Gammaknife®. Il a d'abord été utilisé dans le domaine de la neurochirurgie fonctionnelle pour traiter des patients souffrants de pathologies neuro-psychiatriques non sensibles à un traitement médicamenteux classique. Cette même équipe aperçoit le potentiel de ce nouveau type d'arme thérapeutique et développe ensuite son utilisation pour les tumeurs cérébrales. Les localisations intracrâniennes constituaient clairement un challenge du fait de leur inaccessibilité chirurgicale. Le fonctionnement de la première machine de traitement repose sur la délivrance par des faisceaux focalisés de rayons gamma émis par des centaines de micro sources de cobalt 60 disposées sur un hémisphère. C'est au début des années 1980 que les premières techniques de radiochirurgie utilisant un accélérateur linéaire ont été mises au point à Hôpital Tenon en France. Contrairement au Gammaknife®, le traitement était composé d'un faisceau unique constitué de photons (énergie de 6 à 10 MV).

Le premier Cyberknife® a été installé à Nice en 1997 et a permis le développement des traitements pour des localisations extracrâniennes. Les années 2000 ont vu l'avènement de machines dédiées à l'application de la RTS (+ 200% depuis 2012). Ces dernières années, les constructeurs ont fait évoluer leurs accélérateurs pour pouvoir traiter en conditions stéréotaxiques sans avoir recours à une machine dédiée (1). Ces machines de haute technicité proposent ainsi une pluri-modalité de traitements disponibles.

La RTS est devenue un standard dans la pratique quotidienne de la radiothérapie de par son efficacité pour ce qui est du contrôle local et de son innocuité par rapport aux anciennes techniques d'irradiation. Elle est de plus en plus répandue sur le territoire français, mais nécessite des équipes formées à son utilisation. Son application doit toujours se faire selon des règles rigoureuses avec un respect des protocoles spécifiques pour assurer une totale sécurité des traitements des patients.

Depuis 2012, l'activité des centres de radiothérapie a augmenté de 10% (en nombre de patients) et de 5% (en nombre de séances) pour atteindre 192 000 patients traités en 2016, correspondant à un peu plus de 4,1 millions de séances (2).

Le nombre d'irradiations en conditions stéréotaxiques est en augmentation majeure depuis 2012 : la progression est évaluée à + 120% de centres pour les localisations intracrâniennes et + 100% de centres pour les localisations extracrâniennes.

Le Cyberknife® est très différent d'un accélérateur classique. Il est constitué d'un robot industriel sur la tête duquel a été monté un accélérateur miniaturisé de 6 MV. Il permet de détecter, suivre et corriger les déplacements de la tumeur et les mouvements du patient tout au long d'une séance de traitement grâce à la conjonction d'une imagerie embarquée et de la robotique assistée par ordinateur.

Devant l'explosion des indications de RTS, nous nous sommes intéressés à son intérêt dans le traitement du cancer rénal et plus précisément, de ses métastases.

Le cancer du rein représente 3% de l'ensemble de cancers. Avec une prédominance masculine, il est en 7^{ème} position tout cancer confondu chez l'Homme, et le 3^{ème} cancer urologique après le cancer prostatique et vésical. Son incidence est en augmentation depuis les années 1980. Les deux principaux facteurs de risque, le tabagisme et l'obésité, restent évitables (3).

Un patient sur trois présente des métastases d'emblée au diagnostic et 30% des patients vont développer une dissémination à distance au décours de la maladie. Environ 50 à 60% de ces patients vont se présenter avec des métastases à distance (4).

Depuis des dizaines d'années, le traitement des cancers du rein de stade IV est un traitement systémique. Néanmoins, les dernières mises à jour des recommandations publiées en 2018 (3) laissent une place au traitement local dans la pathologie oligométastatique rénale. Ce traitement local peut-être discuté pour différer l'instauration ou le changement d'un traitement systémique, prévenir l'apparition de complications locales, ou encore à visée symptomatique. Elle peut aussi permettre d'obtenir une rémission complète pour ainsi envisager une pause thérapeutique chez des patients traités au long cours.

L'objectif de notre étude rétrospective est de montrer quelle pourrait être la place de la RTS dans la stratégie thérapeutique d'une prise en charge multimodale des cancers du rein. Nous rapportons dans ce but, l'expérience du CHU de Tours sur l'irradiation des métastases ou de primitifs de cancer du rein traités entre 2010 et 2018 au Cyberknife®.

I. Généralités, cancer du rein

I.1. Données épidémiologiques

Le cancer représente la première cause de mortalité dans le monde.

En matière d'incidence en France, tous cancers confondus, le nombre estimé de nouveaux cas en 1980 était de 170 000 selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Depuis il ne cesse d'augmenter : 239 787 nouveaux cas en 1995, 320 000 cas estimés en 2005, pour atteindre environ 365 500 cas en 2011.

Plus récemment les données de 2015 comptabilisent 384 442 nouveaux cas de cancer en France métropolitaine dont 210 882 hommes et 173 560 femmes. **Les dernières données de 2017 estiment 399 626 nouveaux cas dont 214 021 hommes et 185 605 femmes.**

Les taux d'incidence (standardisés monde) projetés en 2015 en France métropolitaine sont de 362,4 pour 100 000 hommes et 272,6 pour 100 000 femmes. L'âge médian au diagnostic en 2012 en France métropolitaine est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

Quant à la mortalité, les cancers demeurent, depuis 2004, la première cause de mortalité en France, suivis des maladies de l'appareil circulatoire.

Chez les hommes, ils représentent la première cause de mortalité, devant les maladies cardiovasculaires et les accidents, alors qu'ils sont la deuxième cause de décès chez les femmes, derrière les maladies cardiovasculaires.

En 2015, 149 456 décès par cancer sont projetés en France métropolitaine (84 041 hommes et 65 415 femmes). **Les dernières données de 2017 estiment à 150 303 le nombre de décès liés au cancer.**

Les taux de mortalité (standardisés monde) projetés en 2015 en France métropolitaine sont de 124,0 pour 100 000 hommes et 72,9 pour 100 000 femmes. L'âge médian au décès en 2012 en France métropolitaine est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme.

Sur la période 2005-2010, la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge varie de 9% (cancer du pancréas) à 93% (néoplasie prostate) chez l'homme et de 10% (cancer du pancréas) à 97% (cancer de la thyroïde) chez la femme.

En première position, le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme devant le cancer du poumon et le cancer colorectal. Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.

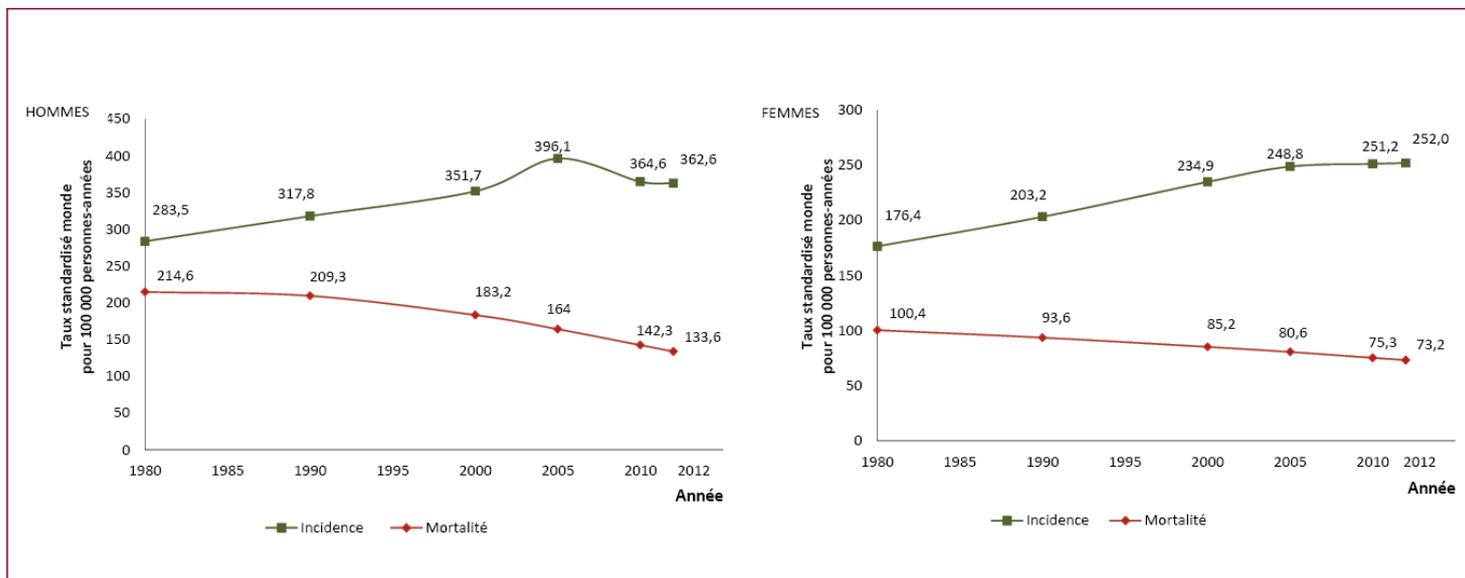


Figure 1 : Evolution des taux standardisés monde pour 100 000 personnes-année de l'incidence et de la mortalité selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine.

On peut observer sur ce graphique, concernant les hommes, que l'incidence des cancers représenté par le taux standardisé monde pour 100 000 personnes par année, a augmenté depuis 1980 (283 en 1980). Il semble se stabiliser autour de 360 en 2012 après un pic atteint en 2005 à 396. La mortalité est en chute depuis les années 1980, passant de 214 à 133.

Concernant les femmes, l'incidence (taux standardisé monde pour 100 000 personnes) par année est également en augmentation passant de 176 en 1980 à 248 en 2005. On note un net ralentissement depuis 2006, avec un plateau autour de 250 stable jusqu'en 2012. Le taux de mortalité est en décroissance régulière passant de 100 en 1980 à 73 en 2012 (5).

Concernant le cancer du rein, dans la population mondiale, son incidence le positionne au 13^{ème} rang, avec approximativement 271 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2008. Son incidence varie cependant sur le plan géographique : les pays du nord de l'Europe semblent plus touchés que ceux du sud. L'incidence est élevée en Europe (incidence de 2008 estimée à 90 000 nouveaux cas pour 38 000 décès), en Amérique du Nord (en 2014, 65 000 nouveaux cas aux Etats Unis pour 13 000 décès) et en Australie et basse en Chine, en Inde, au Japon et en Afrique.

En France, le cancer du rein représente environ 3 % de l'ensemble des cancers de l'adulte.

En 2012, l'incidence du cancer du rein en France est estimée à environ 11 573 nouveaux cas dont 7 781 nouveaux cas pour les hommes (67 %) et 3 792 nouveaux cas chez les femmes (33 %). Son incidence est croissante : en 2017, 14 139 nouveaux cas dont 9 492 hommes (67%) et 4 647 femmes (33%) ont été découverts.

Chez l'homme, en 2017, il se situe au 7^{ème} rang des cancers et il est le 3^{ème} cancer urologique, après ceux de la prostate et de la vessie. Chez la femme, il se trouve au 10^{ème} rang.

Ces chiffres regroupent les adénocarcinomes développés aux dépens du parenchyme rénal et les tumeurs malignes des voies excrétrices urinaires à l'exclusion de la vessie. Les cancers du parenchyme rénal représentent environ 80 % de l'ensemble.

Il est rapporté des chiffres très variables entre les études mais Méjean en 2008 (6) retient que 10 à 40 % des patients sont d'emblée métastatique, et que 10 à 30 % le deviennent.

INCIDENCE ET MORTALITÉ EN FRANCE EN 2012					
TABLEAU 1		PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2012 - REIN			
	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	25,2	20,6	14,5	7 781
	Femme	11,6	8,1	5,8	3 792
Mortalité	Homme	8,6	6,3	4,0	2 651
	Femme	4,0	2,1	1,4	1 306

Figure 2 : Incidence et mortalité du cancer du rein en France en 2012 (5)

On observe que chez l'homme, le nombre de cancers du rein passe de 2535 en 1980 à 7781 en 2012 : il a été multiplié par un facteur de plus de 2.5 !

Chez la femme, on observe la même tendance avec une incidence plus faible, 1360 cas en 1980 et 3792 cas en 2012.

Cette incidence accrue peut en partie s'expliquer par le nombre croissant de découvertes fortuites de cancer du rein sur des imageries (scanographiques ou échographiques) chez des patients asymptomatiques de leur maladie tumorale rénale. Ce diagnostic précoce permet une prise en charge optimale avec des chirurgies de moins en moins invasives chez des patients en bon état général.

En matière de mortalité, le nombre de décès par cancer du rein était estimé à environ 116 000 en 2008 dans le monde, avec un taux de mortalité deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme.

La variabilité géographique de la mortalité était comparable à celle observée pour l'incidence : elle est élevée en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et Nouvelle-Zélande et basse en Afrique et en Asie.

En Europe, le taux de mortalité globale a connu une augmentation jusqu'en 1990 et s'est ensuite stabilisé, voire a diminué pour certains pays : pays scandinaves (baisse depuis les années 80), France, Allemagne, Autriche, Italie et Pays-Bas. Toutefois, dans certains pays européens, le taux de mortalité montre encore une tendance à la hausse (Slovénie, Irlande).

En France, 3 957 décès par cancer du rein ont été estimés en 2012 (67% chez l'homme). Cette néoplasie se place au 9^{ème} rang des pathologies les plus morbides parmi les 19 localisations les plus fréquentes.

INCIDENCE ET MORTALITÉ EN FRANCE EN 2012					
I TABLEAU 1 I		PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2012 - REIN			
	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	25,2	20,6	14,5	7 781
	Femme	11,6	8,1	5,8	3 792
Mortalité	Homme	8,6	6,3	4,0	2 651
	Femme	4,0	2,1	1,4	1 306

Figure 3 : Incidence et mortalité du cancer du rein en France en 2012 (5)

Les taux de mortalité par cancer du rein ont baissé de manière significative ces 15 dernières années : en 2000, 7 420 cas diagnostiqués et 3 500 décès ; en 2017, 14 139 cas diagnostiqués et 4 668 décès.

Le taux de mortalité en 2012 est de 4,0 décès pour 100 000 personnes chez les hommes et 1,4 décès pour 100 000 chez les femmes :

- chez l'homme, la mortalité est stable (0,0 % par an) entre 1980 et 2012, avec une diminution sur la période plus récente (-1,2 % par an entre 2005 et 2012) ;
- chez la femme, elle diminue de -0,9 % par an entre 1980 et 2012 ; cette diminution est plus forte sur la période plus récente (-2,1 % par an entre 2005 et 2012).

Cette évolution pourrait être la conséquence d'un diagnostic plus précoce et des avancées thérapeutiques de ces dernières années. Le recul du tabagisme pourrait également expliquer la baisse du taux de mortalité observée chez les hommes.

Près de la moitié des patients avec un cancer rénal ont une maladie métastatique au diagnostic ou présenteront une récurrence (7). Le traitement du carcinome rénal métastatique se présente ainsi comme une problématique fréquente.

Avant l'avènement des traitements ciblés, et en particulier les inhibiteurs d'angiogenèse, la survie médiane en cas de cancer rénal métastatique était de 6 à 12 mois et la survie à 2 ans était au mieux à 10-20% (8). Depuis l'utilisation de ces médicaments ciblés (sorafinib, sunitinib, pazopanib, bévacicumab, temsirolimus, évérolimus), la survie globale varie de 14,8 à 26,4 mois (9).

En 2017, la maladie cancéreuse rénale est responsable du **décès de 4 668 personnes** dont 3 182 hommes (68%) et 1 486 femmes (32%). Le cancer du rein se situe 7^e rang des décès par cancer, que ce soit pour les hommes ou pour les femmes.

Plus de 8 décès sur 10 (85 %) chez l'homme, et près de 9 décès sur 10 (89 %) chez la femme, surviennent chez les personnes de plus 60 ans. (10)

Dans un but comparatif, l'incidence du cancer du sein en 2017 est de 58 968 cas estimés pour un nombre de décès à 11 883 patients. L'incidence du cancer du poumon en 2017 est chiffrée à 49 109 cas estimés pour un nombre de décès à 30 991 patients.

I.2. Facteurs de risque

L'origine du cancer du rein est multifactorielle comme pour la plupart des cancers.

Le cancer du rein de l'adulte est un cancer de survenue et de découverte tardive : l'âge moyen de survenue se situe au-delà de 60 ans (environ 65 ans).

La majorité des patients sont de **sexe masculin** : le ratio est de 2 hommes pour une femme.

La **consommation de tabac** est un facteur de risque avéré de cancer du rein (11). Un homme fumeur a un risque de cancer du rein augmenté de 50% par rapport à un non-fumeur ; pour une femme fumeuse, le risque de cancer du rein est augmenté de 20% par rapport à une femme non-fumeuse.

Deux autres facteurs sont identifiés : **l'obésité et l'hypertension artérielle**. Le lien entre hypertension artérielle et cancer du rein semble être le plus spécifique. Certaines études ont mis en évidence une relation de type dose-effet entre pression artérielle élevée et cancer du rein, avec un risque augmenté même pour une élévation modérée de la tension artérielle (12,13).

De prévalence nettement inférieure mais considérée comme un facteur de risque, la présence d'un rein atrophié chez les personnes dialysées représente un facteur de risque indépendant (14).

Dans 2% des cas, il existe une prédisposition génétique. Pour certaines, il s'agit de formes familiales isolées de cancer du rein, pour les autres, elles s'inscrivent dans des syndromes génétiques avec présence de tumeurs touchant d'autres organes que les reins, comme par exemple, la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (15).

I.3. Histoire naturelle et classification histologique

Abordons dans un troisième temps, l'histoire naturelle de cette pathologie et la classification histologique spécifique.

Une tumeur se développe suite à une succession de mutations de gènes. Plusieurs gènes sont à l'origine de l'initiation de la tumorigénèse du cancer du rein.

L'accumulation des anomalies chromosomiques dans la cellule aboutit à des altérations quantitatives et qualitatives de plusieurs gènes qui sont susceptibles d'engendrer des dysrégulations du cycle cellulaire. Les oncogènes par exemple sont des gènes impliqués dans les processus de division cellulaire et de différenciation. Leur activation ou leur inhibition a donc des conséquences majeures dans les cellules. Une altération de leur fonctionnement peut aboutir à une prolifération excessive et non régulée de cellules anormales.

Trois étapes se succèdent dans le processus de cancérogénèse : l'initiation, la promotion et la progression. Lors de ces différentes étapes, l'organisme lutte pour détecter les antigènes tumoraux et tente de les éliminer. L'état cancéreux est atteint lorsque l'organisme sature ses mécanismes de réparation et est dépassé par la prolifération, la croissance tumorale et l'invasion.

Dans le carcinome rénal à cellules claires (75% des cas), le gène VHL (gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 3) est responsable de 85% des cancers du rein dans la maladie de Von Hippel-Lindau et de 40% des cancers sporadiques à cellules claires.

Il existe dans cette pathologie, une inactivation du gène du VHL par mutation ou par hyperméthylation, qui provoque une augmentation de facteurs de croissance tels que le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le PDGF (platelet-derived growth factor), responsables de l'angiogénèse et de la prolifération.

Le VEGF qui se lie à un des différents isomères de son récepteur, est l'élément clé de l'angiogénèse en induisant la migration des cellules endothéliales, leur prolifération et leur survie. Le PDGF favorise l'angiogénèse par son action sur les péricytes.

Le TGF-alpha qui se lie à EGRF-R favorise la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaire.

Les voies de transduction du signal liées à ces récepteurs sont la voie PI3Kinase/AKT et la voie raf/MAPkinase qui jouent un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose ou encore de l'angiogénèse.

Le dysfonctionnement du VHL entraîne une dysrégulation de l'homéostasie de HIF. En conditions normoxiques, l'expression génique du VHL permet l'ubiquitylation de la sous-unité alpha du facteur HIF et par la suite de sa dégradation via le protéasome cytoplasmique. En absence d'expression de cette protéine (mutation ou de méthylation du gène VHL), l'accumulation de HIF-alpha favorise sa dimérisation avec la sous-unité Béta de HIF qui active les voies de l'angiogénèse, de croissance et de survie.

On perçoit ici, le rôle primordial de l'angiogénèse dans le développement de la pathologie maligne rénale et donc l'efficacité potentielle d'un traitement angiogénique (comme les anti VEGF) ou encore l'intérêt théorique des inhibiteurs de mTOR.

La mutation des gènes suppresseurs de tumeurs engendre la promotion tumorale. Les cellules se divisent plus rapidement et de façon anarchique sans être soumises aux régulations physiologiques du cycle cellulaire. En effet, elles ne sont pas détruites en cas d'anomalie et deviennent de fait immortelles. Sans régulation du cycle cellulaire, le développement de la tumeur est inéluctable.

La croissance tumorale se fait plus ou moins rapidement, avec des phases de ralentissement voire de stagnation. Cette phase d'évolutivité est sous contrôle de facteurs biologiques acquis ou développés progressivement lors du développement tumoral.

La croissance d'un cancer du rein est estimée à environ 1 cm par an (16). Le temps de doublement est le reflet de l'activité de prolifération. Il existe une relation entre le temps de doublement, le nombre de cellules tumorales et le poids de la tumeur (17).

La croissance tumorale se fait par plusieurs étapes successives de croissance rapide et plus lente. La progression tumorale se fait par adaptation de la cellule à son milieu environnant. Progressivement, la cellule évolue dans son milieu biologique et perd ses caractéristiques d'adhérence cellulaire. Elle acquiert des activités protéolytiques capables de rompre la membrane basale et la barrière endothéliale. Ces événements sont à l'origine de l'extension métastatique.

L'extension par voie veineuse est caractéristique de l'évolution du cancer du rein.

20 à 30% des tumeurs ont une micro-invasion vasculaire lors du diagnostic. L'extension veineuse dans la veine rénale est de 10 à 15% des cas. L'extension veineuse dans la veine cave survient dans 5% des cas. L'extension par voie lymphatique est le deuxième mode de dissémination.

Les cancers du rein peuvent se développer soit à partir des cellules du rein, les carcinomes à cellules rénales, soit à partir des cellules des voies excrétrices de l'urine, les cancers urothéliaux.

Rappelons l'anatomie et la physiologie rénale en quelques lignes.

Les reins sont chargés de filtrer le sang pour éliminer les déchets et les toxines de l'organisme qui sont ensuite évacués via l'urine. Les reins assurent également la régulation de la pression artérielle et le volume de sang circulant dans l'organisme, l'équilibre du sang en eau et en ions (sodium, potassium, calcium...) et la production des hormones essentielles à l'assimilation du calcium (calcitriol) et à la production de globules rouges par la moelle osseuse (érythropoïétine).

Chaque rein est constitué de plusieurs parties ayant chacune des fonctions précises. En effet, la capsule fibreuse externe protège le rein ; le parenchyme rénal lui contient les structures qui assurent les principales fonctions du rein. Celui-ci contient les néphrons, des structures microscopiques chargées de produire l'urine. On dénombre plus d'un million de néphrons dans chaque rein. Chacun d'entre eux est constitué d'un glomérule et d'un tubule. Le glomérule filtre le sang et produit l'urine dans le tubule. Les calices et le bassinnet, situés au cœur de chaque rein, sont chargés de collecter l'urine produite au niveau du parenchyme. Telle la ramification inversée d'un arbre, les tubules convergent dans les calices qui eux-mêmes déversent l'urine dans le bassinnet. Depuis le bassinnet, l'urine est évacuée vers la vessie à travers l'uretère.

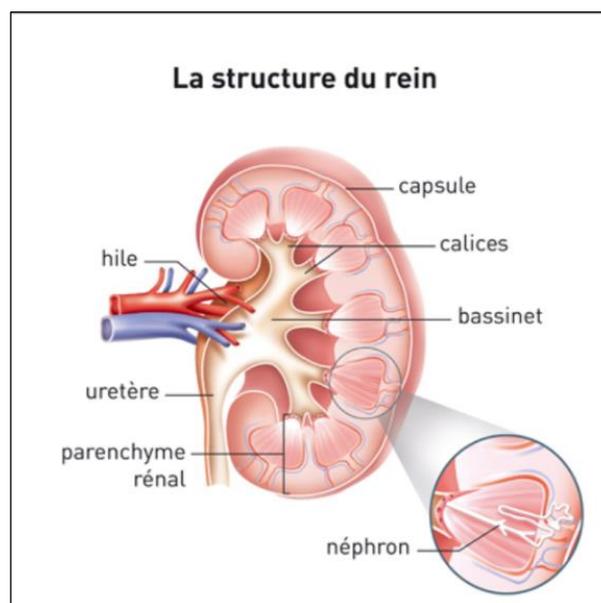


Figure 4 : Structure du rein (18)

L'examen anatomopathologique de la tumeur primitive ou de la métastase permet d'affirmer le diagnostic, détermine l'extension locorégionale et/ou métastatique de la tumeur et évalue le pronostic. Cette étape est indispensable à la stadification de la maladie et donne les éléments nécessaires à la décision de traitement.

La tumeur est classée selon la classification anatomopathologique de l'OMS (dernière actualisation 2016), et il est précisé le grade nucléaire de Fuhrman et le stade TNM. La dernière TNM pour les cancers du rein est la TNM de 2017 représentée schématiquement ci-dessous :

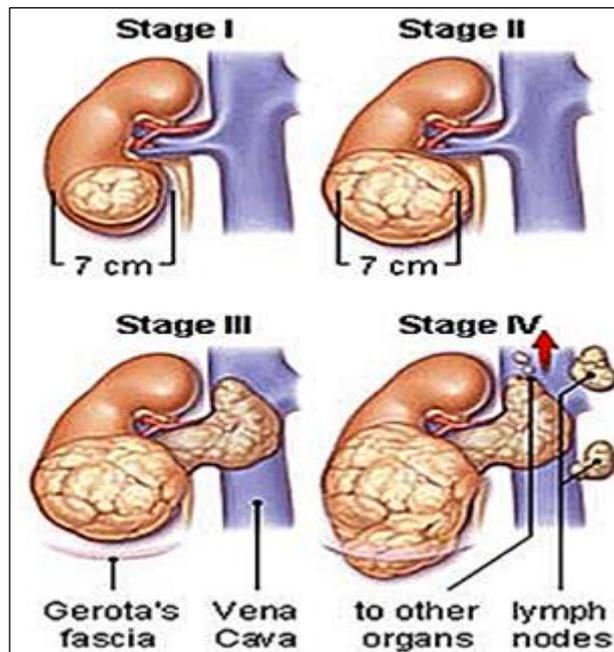


Figure 5 : représentation du T de la classification TNM des cancers du rein (19)

La classification anatomopathologique de l'OMS définit de nombreux sous-types histologiques. Pour les carcinomes à cellules rénales, les sous-types histologiques les plus fréquents sont le carcinome à cellules claires (75%) (anciennes dénominations : tumeur de Grawitz, hypernéphrome, adénocarcinome), le carcinome papillaire 10-15% (ou tubulo-papillaire) et le carcinome chromophile (<5%).

Le grade nucléaire de Fuhrman distingue 4 grades selon la taille du noyau et du nucléole. C'est un critère pronostique important. Plus le grade est élevé, moins bon est le pronostic.

Tableau 2. Classification OMS 2016.	
Tumeurs malignes à cellules rénales	Tumeurs mésoenchymateuses de l'adulte
Carcinome à cellules claires du rein	Léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale)
Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité	Angiosarcome
Carcinome rénal papillaire	Rhabdomyosarcome
Carcinome rénal associé à la HLRCC	Histiocytofibrome malin
Carcinome à cellules chromophores	Hémangiopéricytome
Carcinome des tubes collecteurs	Ostéosarcome
Carcinome du rein médullaire	Angiomyolipome
Carcinome associé aux translocations MITF	Angiomyolipome épithélioïde
Carcinome lié à un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)	Léiomyome
Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes	Hémangiome
Carcinome tubulo-kystique	Lymphangiome
Carcinome associé à la maladie kystique acquise	Tumeur à cellules juxtaglomérulaires
Carcinome rénal papillaire à cellules claires	Tumeur interstitielle rénale médullaire
Carcinome inclassé	Schwannome
	Tumeur fibreuse solitaire
Tumeurs métanéphriques	Tumeurs mixtes épithéliales et mésoenchymateuses
Adénome métanéphrique	Néphrome kystique
Adénofibrome métanéphrique	Tumeur mixte épithéliale et stromale
Tumeur stromale métanéphrique	Synoviosarcome
Tumeurs néphroblastiques	Tumeurs neuroendocrines
Restes néphrogéniques	Tumeur carcinoïde
Néphroblastome	Carcinome neuroendocrine
	Tumeur primitive de neuroectodermiques
	Neuroblastome
	Phéochromocytome
Tumeurs mésoenchymateuses de l'enfant	Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques
Sarcome à cellules claires	Lymphome
Tumeur rhabdoïde	Leucémie
Néphrome mésoblastique congénital	Plasmocytome
Tumeur rénale ossifiante de l'enfant	
	Tumeurs germinales
	Tératome
	Choriocarcinome
	Tumeurs métastatiques

Figure 6 : Classification OMS 2016 des cancers du rein (20)

Les facteurs pronostiques reconnus sont essentiellement cliniques et histologiques. De nombreux facteurs biologiques sériques et tissulaires ont été rapportés mais n'ont pas fait la preuve de leur utilité en pratique clinique.

Les facteurs histopronostiques doivent être rapportés dans le compte rendu du pathologiste. Ce sont :

- le sous-type histologique (les carcinomes à cellules claires du rein étant de plus mauvais pronostic que les carcinomes papillaires ou les carcinomes chromophobes) ;
- le grade nucléaire de Fuhrman/grade nucléolaire de l'ISUP ;
- la présence d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde ;
- la présence d'embolies vasculaires microscopiques ;
- la présence de nécrose ;
- le stade pTNM.

Tableau 3. Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein.	
Facteurs cliniques	Performance status, score ECOG, index de Karnofsky
	Cachexie
	Symptômes locaux
Facteurs anatomiques	Classification pTNM
Facteurs histologiques	Grade de Fuhrman/Grade nucléolaire
	Sous-type histologique
	Composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde
	Présence d'embolies vasculaires
	Présence de nécrose tumorale
Facteurs biologiques	Polynucléaires neutrophiles, hémoglobine, plaquettes
	LDH
	Calcémie corrigée

Figure 7 : Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein (20)

De nombreux modèles pronostiques ont été publiés pour le cancer du rein localisé ou métastatique. Ils sont utiles surtout pour la sélection des patients dans le contexte d'essais cliniques.

En pratique, les modèles du MSKCC et de l'IMDC (ou modèle de Heng) doivent être utilisés pour établir le pronostic des patients qui ont un cancer rénal métastatique et doivent guider le choix de la thérapeutique la plus adaptée.

Toutes les tumeurs métastatiques sont par définition stade IV et le plus souvent de haut grade. Il est donc nécessaire d'identifier d'autres paramètres pertinents. Les premiers modèles pronostiques ont été élaborés lors de l'ère de l'immunothérapie (par interféron) dans les cancers du rein qui était le standard pour les patients métastatiques.

Le Groupe Français d'Immunothérapie a été un des premiers à développer un modèle pronostique. Celui-ci est basé sur le taux de polynucléaires circulants, l'intervalle entre le diagnostic initial et la survenue de métastases, sur la présence de métastases hépatiques et sur le nombre de sites métastatiques. Il correspond en réalité davantage à un modèle évaluant la réponse à l'immunothérapie qu'un véritable modèle pronostique.

Les recommandations urologiques 2018-2020, de même que les recommandations de ESMO 2016, préconisent l'utilisation du modèle du MSKCC et/ou le modèle de Heng/IMDC.

Le modèle du MSKCC, utilisé pour les patients métastatiques traités par immunothérapie et par thérapies ciblées, est calculé à partir du Performans Status (PS), du délai entre le diagnostic et le traitement, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée et des LDH (21).

Le modèle de Heng (classification de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium IMDC), le plus utilisé en pratique clinique chez les patients métastatiques, rassemble les éléments ci-dessus excepté les LDH, auxquels s'ajoutent le taux de polynucléaires neutrophiles et le taux de plaquettes (22).

Dans les stades localisés, la TNM joue un rôle majeur dans la prédiction pronostique et les algorithmes dédiés ne sont que peu utilisés (UISS/SSIGN/nomogramme de Karakiewicz) mais ils pourraient aider à définir une stratégie de surveillance plus adaptée à chaque patient et guider la nécessité ou non de l'instauration d'un éventuel traitement adjuvant.

Tableau 6 La classification de l'IMDC (Heng).	
Classification de l'IMDC (Heng)	
Index de Karnofsky (<i>performance status</i>)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Thrombocytémie	Supérieure à la normale
Neutrophilie	Supérieure à la normale
0 facteur : bon pronostic	
1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire	
3 facteurs ou plus : mauvais pronostic	

Tableau 7 La classification du MSKCC (Motzer).	
Classification MSKCC	
Index de Karnofsky (<i>performance status</i>)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
LDH	Supérieure à 1,5 fois la normale
0 facteur : bon pronostic	
1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire	
3 facteurs ou plus : mauvais pronostic	

Figure 8 : Classification de l'IMDC et du MSKCC (20)

L'ensemble de ces éléments permet de différencier et de caractériser chaque maladie rénale de chaque patient. Les cancers du rein représentent une maladie hétérogène tant sur le plan clinique que biologique avec une évolution naturelle parfois surprenante et une réponse aux traitements très variable.

L'évolution des métastases est imprévisible. Les métastases peuvent apparaître 10 à 15 ans après la néphrectomie élargie (23). Les éléments pronostiques sont : le stade, le grade histologique, l'envahissement ganglionnaire, le délai d'apparition des métastases par rapport au diagnostic.

Le cancer du rein est peu radiosensible de part son histologie. Néanmoins, devant parfois des maladies agressives, les chiffres de survie sans progression et de survie globale restent satisfaisants après un traitement par radiothérapie. En effet, dans l'étude de Eric L. Chang de 2005 par exemple (24), les auteurs rapportent les résultats après irradiation stéréotaxique de métastases cérébrales chez 77 malades atteints d'un cancer rénal à cellules claires. La survie à un an était de 40%, et la survie sans progression était de 64%. Les données de survie après stéréotaxie des métastases cérébrales de cancer du rein étaient nettement meilleures que celles des patients avec des mélanomes et des sarcomes métastatiques au niveau cérébral. Ce type de traitement est probablement à considérer mais elle n'est pas encore un standard.

Pour tenter de décrire la place de la RTS dans la prise en charge des patients atteints de cancer rénal, nous avons recueilli les données de patients traités par RTS au cours de leur prise en charge de cancer rénal au CHU de Tours de 2010 à 2017.

I.4. Principes de prise en charge du cancer rénal

I.4.1. Bilan initial après diagnostic d'une tumeur rénale maligne

Le diagnostic d'un cancer rénal est souvent fortuit. Cela est dû à l'augmentation du nombre d'examens radiologiques, permettant ainsi la découverte de ce type de cancer à un stade asymptomatique (60% des cas) (25).

Toutefois, la triade clinique typique (hématurie totale, indolore, spontanée et récidivante, douleurs au flanc, palpation d'une masse lombaire) est à rechercher à l'examen clinique. La recherche d'une varicocèle doit être systématique du côté gauche (obstruction veineuse par un thrombus tumoral), de même que des signes d'obstruction de la veine cave inférieure (œdème des membres inférieurs, phlébite...).

Malheureusement, le diagnostic est parfois plus tardif et se fait sur des symptômes en rapport avec des localisations secondaires. Le site métastatique le plus fréquent est le poumon (75% des cas).

Dans de plus rares cas, cette pathologie doit être évoquée devant une polyglobulie, ou bien devant un tableau d'altération de l'état général ou d'une fièvre inexpliquée.

Le bilan d'imagerie recommandé comprend plusieurs modalités.

Il associe tout d'abord une échographie qui doit comprendre des images en mode B et en mode doppler couleur.

Le bilan doit être complété par une tomodensitométrie avec acquisition aux 3 phases (sans injection, avec injection à la phase corticale puis nouvelle acquisition à la phase tubulaire). La TDM doit comprendre des coupes abdominales focalisées sur les reins mais aussi explorer l'ensemble de la cavité abdominale remontant jusqu'à la veine cave inférieure (pour dépister un thrombus), et des coupes thoraciques pour compléter le bilan d'extension à distance.

Cet examen, très disponible permet l'évaluation précise de la tumeur rénale et de définir ses caractéristiques morphologiques : taille, topographie, extension locorégionale, métastases pulmonaires synchrones. Elle permet bien entendu l'exploration du rein controlatéral qui pourrait modifier la prise en charge thérapeutique notamment chirurgicale de la pathologie. La présence de zones de densité lipidique (< - 20 UH) au sein de la tumeur doit faire systématiquement évoquer un angiomyolipome, en sachant qu'il existe de rares cas de tumeurs malignes, en général calcifiées ou nécrotiques, à petits contingents graisseux.

Enfin, une IRM doit être discutée au cas par cas en fonction du niveau de la fonction rénale ou des résultats du scanner. Elle peut notamment apporter des éléments iconographiques pour poser le diagnostic de tumeur maligne et surseoir à la biopsie.

Il est suggéré de réaliser une scintigraphie rénale dans les cas d'insuffisance rénale, de tumeurs multiples et/ou bilatérales (20).

Le bilan sanguin recommandé doit comprendre un dosage de la créatinine afin d'estimer le débit de filtration glomérulaire avec le calcul de la clairance de la créatinine selon l'équation du *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* 2009 (CKD EPI). On

devra en cas de cancer métastatique prescrire également un bilan hépatique avec les phosphatases alcalines, les LDH, la calcémie corrigée et un bilan de coagulation (26).

Le diagnostic de cancer est histologique. Néanmoins, étant donné la prise en charge initiale quasi systématiquement chirurgicale, la biopsie rénale reste nécessaire seulement lorsque le diagnostic histologique est susceptible de modifier la prise en charge.

La biopsie (percutanée ou chirurgicale) est indiquée en cas de suspicion de tumeur secondaire (lymphome, métastase), de tumeur bilatérale, de cancer inextirpable, chez les patients à haut risque chirurgical, dans les cas où la fonction rénale est à préserver et chez le jeune adulte (suspicion de néphroblastome).

En pratique, devant une lésion rénale suspecte, une chirurgie première sans preuve histologique est réalisée très souvent d'emblée. L'imagerie multimodale permet de suspecter de manière fiable une tumeur maligne rénale.

Nous avons vu précédemment que le traitement devait être guidé par la classification TNM ainsi que par le calcul de score pronostique dans les cas de cancer rénal métastatique.

L'organisation et la planification de la prise en charge du patient doivent être réalisées dans les meilleurs délais en lien avec le médecin traitant et basé sur l'avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire.

Elle est annoncée au malade lors d'une consultation dédiée au cours de laquelle est remis le plan personnalisé de soins.

I.4.2. Prise en charge des formes localisées

Selon les recommandations publiées en 2018, le traitement des formes localisées est chirurgical. Celui-ci doit être le moins invasif possible et une chirurgie partielle doit être envisagée à chaque fois qu'elle est possible.

Pour les petites tumeurs (T1a), les traitements ablatifs semblent proposer une alternative, notamment chez des patients âgés, avec des conséquences moins morbides (niveau de preuve B). Néanmoins, le manque d'étude de forte puissance ne permet pas de faire un standard ces nouveaux outils (Niveau de preuve grade C).

Les traitements ablatifs qui peuvent constituer une alternative à la chirurgie sont la thermoablation, la radiofréquence ou la radiothérapie stéréotaxique. Il n'existe pas d'étude randomisée sur l'utilisation de ces techniques actuellement. Elles ne représentent donc pas un standard de traitement.

Leurs indications se résument aux situations où la chirurgie n'est pas recommandée ou dangereuse : les patients fragiles avec d'importantes comorbidités, les tumeurs de petite taille (T1), les situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité ou bien les situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale préexistante) avec risque d'insuffisance rénale terminale après chirurgie.

Nous avons néanmoins quelques données sur la cryothérapie et la radiofréquence déjà publiées depuis 2014 (27), mais les données restent expérimentales.

En 2018, les nouvelles recommandations ne privilégient pas une technique par rapport à une autre et suggèrent avec un grade C de recommandation leur utilisation pour le traitement des petites tumeurs rénales chez les patients âgés avec des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie.

Concernant la radiothérapie stéréotaxique de tumeurs rénales primitives, peu d'études sont disponibles.

L'étude intitulée IROCK (28) a étudié les données rétrospectives de l'irradiation stéréotaxique de tumeurs primitives rénales de multiples centres (9 centres en Allemagne, Australie, Etats Unis, Canada et Japon). Sur 223 patients inclus, 118 patients ont reçu une fraction unique et 105 ont reçu des fractions multiples. La dose médiane pour le traitement en dose unique était de 25 grays (Gy) (14-26) et de 40 Gy (24-70) lors des traitements multifractionnés, délivrés en 2-10 fractions. L'âge moyen des patients était de 72 ans. La dimension médiane maximale de la tumeur était de 4,1 cm (3,0-5,4). Le contrôle local (CL), la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) à 2 ans était respectivement de 97,8%, 82,1% et 77,4%. Le CL, la SG et la SSP à 4 ans étaient respectivement de 97,8%, 70,7% et 65,4%.

En analyse multivariée, la taille de la lésion traitée et le fractionnement de la dose étaient associées à une augmentation de la mortalité spécifique par cancer et à une SSP plus courte. La dimension maximale de la lésion tumorale était un facteur indépendant de mortalité.

Les échecs de contrôle local au nombre de 3, ont été répertoriés dans les deux premières années de suivi, et sans différence entre les traitements monofractionnés ou multifractionnés.

Une autre étude publiée en 2004 de Beitler et al, rapportait les résultats de 9 patients traités par irradiation stéréotaxique pour un carcinome rénal primitif à la dose de 40 Gy en 5 fractions. La survie globale était de 44.4% avec un suivi médian de 26,7 mois. Ces 9 patients avaient refusé la chirurgie initialement. Les 4 patients survivants à 48 mois avaient des tumeurs de taille inférieure à 3,4 cm dans leur plus grande dimension et des ganglions négatifs.

Ce travail suggère que l'irradiation externe stéréotaxique pourrait être une alternative en cas de refus ou de contre-indication au traitement chirurgical pour des patients avec des petites tumeurs rénales, sans atteinte ganglionnaire (29).

Un autre travail plus récent en 2015 de Ponsky et al, intéressant 19 patients non chirurgicaux, suggère que la dose de 48 Gy en 4 fractions peut être proposée pour traiter une tumeur primitive rénale sans toxicité majeure (30).

Toute indication de traitement focal alternatif à la chirurgie doit être validée en RCP. Elle nécessite un plateau technique adapté et une équipe d'experts spécialisée. Ces alternatives ne sont pas proposées pour des tumeurs dont la taille est supérieure à 4cm en l'absence de données concluantes.

On notera qu'il n'existe à ce jour pas d'indication validée de traitement adjuvant post néphrectomie. (Études en cours PROSPER NCT03055013, Immotion010 NCT03024996, Checkmate 914 NCT 03138512, KEYNOTE 564 NCT03142334, RAMPART NCT 03288532...)

I.4.3. Prise en charge des formes métastatiques

Abordons maintenant le traitement des **formes métastatiques**.

La première question porte sur la place de la chirurgie de cytoréduction tumorale chez les patients métastatiques. Jusqu'ici la chirurgie sur la tumeur primitive rénale chez les patients métastatiques était recommandée. Le rationnel scientifique reposait notamment sur la disparition complète des lésions à distance après la chirurgie rénale (31). Les référentiels renvoyaient à deux études prospectives randomisées : étude de Mickisch (32) et celle de Flanigan (33).

Ces deux travaux ont montré une amélioration significative de la survie après néphrectomie de cytoréduction associée à un traitement par l'interféron-alpha (INF-alpha) chez les patients en bon état général atteints d'un cancer rénal métastatique (34). Néanmoins dans ces études, le traitement utilisé en 1^{ère} ligne métastatique à l'époque n'est plus le standard thérapeutique actuel.

Avec la publication de Motzer parue en 2007 (35), la question d'une chirurgie néphrologique sur la tumeur primitive a été remise en cause. Cette étude pivot, qui a validé le sunitinib en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients métastatiques, a démontré la supériorité de cet anti angiogénique sur l'IFN-alpha. La SSP et la SG ont été augmentées respectivement de 5,1 mois à 11 mois (résultat significatif) et 21,8 à 24,6 mois (résultat non significatif).

La place de la néphrectomie chez les patients métastatiques, n'a réellement été modifiée que récemment, grâce à deux études : l'essai SURTIME et l'essai CARMENA.

L'essai SURTIME portait sur l'ordre chronologique entre la néphrectomie cytoréductrice et l'introduction de la thérapie ciblée. Il n'est pas ressorti de différence sur la SSP (qui était le critère principal), entre une chirurgie d'emblée suivie de sunitinib versus trois cycles de sunitinib puis chirurgie. Néanmoins, les auteurs ont rapporté un bénéfice sur la SG en faveur de la chirurgie différée (critère secondaire après une stratification selon l'état général et en intention de traiter).

Le deuxième travail a été présenté en session plénière à ASCO 2018. L'objectif de l'étude CARMENA était de prouver l'absence de bénéfice à la néphrectomie de cytoréduction chez des patients métastatiques traités par sunitinib.

C'est une étude de phase III randomisée, de non-infériorité, prospective, multicentrique, ouverte, qui comparait néphrectomie de cytoréduction suivie de sunitinib au sunitinib d'emblée sans chirurgie. Quatre cent cinquante patients atteints d'un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire (selon la classification du MSKCC) ont été inclus entre septembre 2009 et septembre 2017. Dans le bras A, la néphrectomie était réalisée dans les 28 jours suivant la randomisation. Dans le bras B, le sunitinib était commencé dans les 21 jours suivant la randomisation. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères secondaires étaient la survie sans progression, le taux de résection complète, le bénéfice clinique et la tolérance. L'essai était stratifié selon le groupe pronostique du MSKCC.

Après un suivi médian de 50,9 mois, 326 décès ont été enregistrés. Les résultats montrent la non-infériorité du bras sunitinib seul (HR = 0,89 ; IC 95 : 0,71-1,10, borne supérieure de non-infériorité fixée à 1,2). La médiane de SG est de 18,4 mois dans le bras sunitinib seul versus 13,9 mois dans le bras néphrectomie suivie de sunitinib. De plus, la SSP était prolongée dans le bras sunitinib seul (36).

Il n'est actuellement plus recommandé de pratiquer une chirurgie rénale en 1^{ère} intention chez les patients métastatiques de pronostic intermédiaire et mauvais non symptomatiques chez lesquels un traitement médical est indiqué.

Elle garde une place pour les patients en bon état général et à faible charge métastatique qui sont candidats à une surveillance rapprochée de lésions lentement évolutives secondaires ou bien d'évolutivité oligométastatique où un traitement focal peut compléter le geste chirurgical de la tumeur primitive (37). En outre, elle se discute chez des patients avec une volumineuse tumeur en place dans la mesure où le traitement systémique ne parviendra pas à contrôler seul l'évolutivité de la masse primitive rénale. Cette décision doit être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Abordons maintenant la place du traitement systémique. Concernant les traitements systémiques, les chimiothérapies conventionnelles n'ont qu'une efficacité relative.

En effet, l'immunothérapie par IFN-alpha ou par interleukine-2 (IL-2), était le traitement standard pour les cancers rénaux métastatique jusque dans les années 2010.

L'IFN-alpha avait prouvé un bénéfice en survie modéré de 3-5 mois avec un taux de réponse entre 6 à 15%. Le meilleur taux de réponse était retrouvé chez les patients avec les meilleurs facteurs pronostiques selon les critères de Motzer, c'est-à-dire les formes histologiques à cellules claires et les patients avec uniquement des métastases pulmonaires. L'IL-2 a été étudiée avec des taux de réponse allant de 7% à 27% (38). Les seules réponses complètes ont été observées avec de fortes doses en bolus d'IL-2. Malheureusement dans cette revue de la littérature de 2005, aucune étude sur l'efficacité d'IL-2 n'avait été randomisée.

Plus récemment, les thérapies ciblées ont fait évoluer les indications thérapeutiques.

Ces molécules agissent sur l'une des deux voies de l'angiogenèse : inhibition directe de l'action du VEGF sur son récepteur, ou inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale.

En 2016, sept molécules étaient disponibles dans le cancer rénal métastatique :

- cinq inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) (le sunitinib, le sorafénib, le pazopanib, l'axitinib, le cabozantinib) ;
- un inhibiteur du VEGF : le bevacizumab associé à l'IFN ;
- deux inhibiteurs de mTOR (le temsirolimus et l'everolimus).

De façon très récente, l'arrivée des nouvelles immunothérapies s'ajoutent à ce panel de traitements disponibles. Les deux principales molécules qui ont démontré leur efficacité sont le nivolumab et l'ipilimumab.

Nous nous attarderons sur les traitements recueillis et donc analysés dans notre recueil de données à savoir le sunitinib, l'affinitor, l'IFN-alpha, le pazopanib, le sorafénib, l'axitinib, le nivolumab et le cabozantinib. Dans le cas d'un choix de molécule pour un patient

avec un cancer rénal métastatique, le traitement est à déterminer en fonction du score pronostique selon la classification du MSKCC et/ou celle d'Heng. Nous rapportons sous forme de tableau les guidelines de l'ESMO de 2016 (39).

Tableau 1 : Guidelines de ESMO 2016

1ère Ligne			
Histologie	Groupes de risque	Traitement recommandé	Options de traitement
Carcinomes à cellules claires	Bon / Intermédiaire	SUNITINIB (I,A) BEVACIZUMAB + IFN (I,A) PAZOPANIB (I, A)	Hautes doses IL2 (III, C) SORAFENIB (II, B) BEVACIZUMAB + IFN (III, B)
Carcinomes à cellules claires	Mauvais	TEMSIROLIMUS (II,A)	SUNITINIB (II, B) SORAFENIB (III, B)
Autres histologies			TEMSIROLIMUS (III, B) SUNITINIB (III, B) SORAFENIB (III, B)
2ème Ligne			
Histologie	Groupes de risque	Traitement recommandé	Options de traitement
Carcinomes à cellules claires	Post cytokines	AXITINIB (I, A) SORAFENIB (I, A) PAZOPANIB (II, A)	SUNITINIB (III, A)
	Post TKI	NIVOLUMAB (I, A) CABOZANTINIB (I, A)	AXITINIB (II, B) EVEROLIMUS (II, B) SORAFENIB (III, B)
3ème Ligne			
Histologie	Groupes de risque	Traitement recommandé	Options de traitement
Carcinomes à cellules claires	Post 2 TKI	NIVOLUMAB (I, A) CABOZANTINIB (I, A)	EVEROLIMUS (II, B)
	Post TKI et NIVO	CABOZANTINIB (V, A)	AXITINIB (IV, C) EVEROLIMUS (IV, C)
	Post TKI et CABO	NIVOLUMAB (V, A)	AXITINIB (V, B) EVEROLIMUS (V, B)
	Post TKI et mTOR	NIVOLUMAB (V, A) CABOZANTINIB (V, A) SORAFENIB (I, B)	Autres TKI (IV, B) Rechallenge (IV, B)

En première ligne, trois médicaments peuvent être recommandés : le sunitinib, le pazopanib, et l'association bevacizumab + IFN. Ces trois options ont le même niveau de preuve (IA).

Le sunitinib inhibe plusieurs tyrosine-kinases (VEGFR, récepteurs du PDGF, c-kit, Flt-3). Il s'administre par voie orale. Dans l'étude de Motzer (35), il a été comparé à l'IFN-alpha chez des patients atteints de cancer rénal à cellules claires non prétraités. La médiane de survie sans progression était significativement plus longue dans le groupe sunitinib (11 mois) que dans le groupe IFN-alpha (5 mois), avec un HR = 0,42 ; IC 95 : 0,32-0,54 p<0,001. Le sunitinib était aussi associé à un taux de réponse objectif plus élevé que l'IFN-alpha (31% contre 6%, p <0,001). La proportion de neutropénie de grade 3 ou 4 a été de 12% dans le groupe sunitinib et de 7% dans le groupe IFN-alpha.

Le nombre de patients présentant une fatigue liée au traitement de grade 3 ou 4 était significativement plus élevé dans le groupe traité par IFN-alpha. En revanche dans le groupe sunitinib, les patients avaient des taux plus élevés de diarrhée de grade 3 (5% vs aucun cas), plus de vomissements (4% contre 1%), plus d'hypertension artérielle (8% contre 1%) et de syndrome main-pied (5% vs aucun cas, p<0,05 pour toutes les comparaisons). Les patients du groupe sunitinib ont cependant rapportés une qualité de vie significativement meilleure que les patients sous IFN-alpha (p <0,001).

Le bévacicumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF qui appartient au groupe des antiangiogéniques. L'étude AVOREN (40) a permis d'obtenir son autorisation de mise sur le marché en association à l'IFN-alpha. La durée médiane de la survie sans progression était significativement plus longue dans le groupe bevacizumab associé à IFN-alpha que dans le groupe IFN-alpha seul (10,2 mois vs 5,4 mois ; HR = 0,63 ; IC 95 : 0,52-0,75 p=0 0001). Le taux de rémission était de 25–30% avec la bithérapie.

Les effets indésirables de grade 3/4 ont été l'asthénie (10%), la protéinurie (5%) et l'hypertension (2%). Les complications les plus graves ont été liées à des accidents thrombo-emboliques (3%) et des perforations du tractus gastrointestinal (1%).

A noter qu'aucune étude n'a comparé cette association au sunitinib pour identifier des arguments plus formels pour recommander l'un ou l'autre des traitements en première ligne de traitement.

Le pazopanib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase oral principalement actif contre les récepteurs des VEGF et PDGF, de même que contre le c-kit. Dans l'étude de Sternberg (41), des patients porteurs d'un cancer du rein à cellules claires avec un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification pronostique du MSKCC, ont été inclus. Dans la population globale, la SSP médiane a été de 9,2 mois dans le groupe pazopanib versus 4,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de cinq mois (HR = 0,46). La survie globale n'a pas été significativement différente entre les deux groupes : 21,1 mois sous pazopanib versus 18,7 mois sous placebo. La réponse globale a été de 30%. La survie globale n'a probablement pas varié en raison du grand nombre de patients (54%) qui n'ont reçu le pazopanib qu'en seconde intention (effet de « cross-over »). Le pazopanib n'a eu aucune toxicité notable. Comme avec le sunitinib, il peut y avoir sous traitement à long terme des effets indésirables endocriniens, hématologiques et cardiaques. Cette étude randomisée contre placebo, a permis ensuite d'entreprendre l'étude comparative pazopanib vs sunitinib.

C'est l'étude randomisée de phase III COMPARZ (42), qui a comparé ces deux traitements de 1^{ère} ligne. Mille cent patients en première ligne de traitement ont été randomisés entre le sunitinib et le pazopanib. Du fait d'une analyse statistique ambitieuse, les objectifs fixés n'ont pas été atteints et l'étude n'a pas pu conclure à la non-infériorité du pazopanib par rapport au sunitinib. Concernant les critères secondaires, la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 45% de patients (n = 250) décédés dans le groupe

pazopanib versus 46% (n = 252) dans le groupe sunitinib. Dans cette étude comparative, la réponse globale et la qualité de vie ont été significativement meilleures sous pazopanib.

Cette comparaison a été complétée par l'étude PISCES (43). Cette étude randomisée en double aveugle, a examiné la préférence des patients pour le traitement de première intention. Cent soixante-neuf patients ont reçu pendant 10 semaines soit du pazopanib soit du sunitinib. Après une pause de 2 semaines, l'autre médicament était administré pour dix nouvelles semaines. Par la suite, ces patients ont été interrogés sur leurs préférences entre le premier ou leur second traitement reçu. Soixante-dix pourcent des patients ont préféré le pazopanib, 22% le sunitinib et 8% n'ont eu aucune préférence. Les raisons de leur choix ont surtout été la meilleure qualité de vie, moins de fatigue, de dysgueusie, de nausée et de vomissement. Concernant les médecins prescripteurs, 61% ont préféré le pazopanib, 22% le sunitinib et 17% n'ont eu aucune préférence. Néanmoins ces résultats ne permettent pas de tirer une quelconque conclusion sur l'efficacité du pazopanib et du sunitinib.

Chez les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence.

Le temsirolimus est un inhibiteur de la voie mTOR. Il a été comparé à l'IFN-alpha dans une étude randomisée de phase III ayant porté sur 626 patients (80% d'histologie à cellules claires) ayant un mauvais pronostic (3 facteurs de risque des critères de Motzer). Le schéma d'étude comparait trois groupes : un bras temsirolimus seul vs un bras temsirolimus associé à IFN-alpha et un bras IFN-alpha seul.

Le bras temsirolimus seul a prolongé la SSP et la SG comparativement à la monothérapie par IFN-alpha (44). Le ratio de risque de décès était de 0,73 ; IC 95 : 0,58-0,92 p=0,008. La SG dans le groupe de traitement combiné ne différait pas significativement de celle du groupe interféron (rapport de risque : 0,96 ; IC 95 : 0,76-0,1,20 p=0,70). Les survies globales médianes dans le groupe interféron, le groupe temsirolimus et le groupe de traitement combiné étaient respectivement de 7,3 mois, 10,9 mois et 8,4 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents du temsirolimus sont l'anémie, l'asthénie, l'hyperglycémie et la dyspnée. Quelques rares cas de pneumonies ont été décrits. Il y avait moins de patients présentant des effets indésirables graves dans le groupe temsirolimus que dans le groupe IFN-alpha (p = 0,02).

On citera simplement les résultats de l'étude TORAVA : ce travail a montré que l'association bévacizumab et temsirolimus n'est pas plus efficace, mais plus toxique que les deux traitements admis en première intention l'association bévacizumab + IFN-alpha ou sunitinib (45).

Dans les traitements de 2^{ème} intention des formes métastatiques, la décision est prise principalement en fonction du premier traitement, étant donné que certains médicaments n'ont été étudiés que dans une séquence bien définie. Nous n'aborderons que les molécules principalement recommandées après la 1^{ère} ligne post cytokines et surtout post TKI.

En post cytokines, les 3 molécules sont l'axitinib, le sorafénib et le pazopanib.

Le sorafénib est un inhibiteur de tyrosines kinases oral, dirigé notamment contre les récepteurs du VEGF, PDGFRB, Flt-3 et c-kit. Dans la transmission de signaux, il bloque également les kinases sérine-thréonine de la famille Raf dans la cascade MAPK. L'étude TARGET (46) a examiné le sorafénib chez des patients précédemment traités par IFN-alpha ou IL-2. Elle a randomisé 903 patients, dans deux bras comparatifs, l'un recevant le sorafénib, l'autre recevant un placebo. Le sorafénib est parvenu à améliorer la SSP et la proportion de réponses significativement par rapport au placebo. La SG n'a pas été modifiée entre les deux groupes.

L'étude INTORSECT (47) a porté sur 512 patients déjà traités par sunitinib. Il a comparé en traitement de seconde intention le sorafénib au temsirolimus. Cette étude a également été prévue pour répondre à la question de savoir s'il fallait utiliser une nouvelle fois un TKI (sorafénib) après un premier TKI, ou un inhibiteur de la voie mTOR (temsirolimus). Il n'y a eu aucune différence de SSP ni de SG. La SSP dans le bras temsirolimus et sorafénib était respectivement de 4,3 et 3,9 mois. La survie globale médiane dans les bras temsirolimus et sorafénib était respectivement de 12,3 et 16,6 mois. Les profils d'innocuité des deux agents concordaient avec ceux d'études antérieures.

L'axitinib est un TKI inhibant principalement la cascade de signaux du VEGF. L'étude AXIS (48) est un essai international de phase 3 randomisé comparant axitinib versus sorafénib comme traitement de deuxième intention chez les patients avec carcinome rénal métastatique. Les patients avaient reçu précédemment du sunitinib, des cytokines, du temsirolimus ou du bévacizumab. Il a randomisé 723 patients.

Le groupe qui a reçu l'axitinib était associé à une meilleure SSP par rapport au sorafénib (6,7 vs 4,7 mois ; HR = 0,665 $p < 0,0001$). L'amélioration de la SSP était moins prononcée chez les patients recevant du sunitinib en première ligne (4,8 vs 3,4 mois ; HR = 0,741 $p = 0,010$) que le groupe ayant reçu des cytokines (12,1 vs 6,5 mois ; HR = 0,464 $p < 0,0001$).

Les deux molécules de traitement ont eu des profils de toxicité différents : l'axitinib a provoqué davantage d'hypertension artérielle et d'hypothyroïdie alors que le sorafénib était pourvoyeur d'exanthèmes, d'alopécies et de syndromes main-pied. Un contrôle régulier de la tension artérielle et un traitement antihypertenseur adéquat le cas échéant est nécessaire en cas de traitement par axitinib (49).

L'évérolimus est un inhibiteur oral de la voie mTOR. L'étude RECORD-1 (50) a randomisé 416 patients ayant présenté une progression tumorale après un premier traitement par sorafénib et/ou sunitinib, selon un ratio 2:1 entre évérolimus et placebo (dont 308 en deuxième ligne et 108 en troisième ligne de traitement). L'objectif principal de l'essai était la SSP. Cette étude a été interrompue prématurément en raison de ses résultats positifs. La durée moyenne jusqu'à la progression tumorale a pu être significativement allongée par l'évérolimus. Du fait de son arrêt précoce, cette étude n'a pas permis de savoir si cette molécule augmente la survie globale.

Néanmoins, l'évérolimus a eu nettement plus d'effets indésirables que le placebo : stomatite (40 contre 8%), exanthèmes (25 contre 4%), fatigue (20 contre 16%), asthénie (18 contre 8%), diarrhée (17 contre 3%), anorexie (16 contre 6%) et nausée (15 contre 8%). De graves effets indésirables (stade 3/4) ne sont apparus que chez 3% des patients. La stomatite peut être prévenue par une information des patients sur la bonne hygiène buccale. La stomatite manifeste peut être traitée par des rinçages de bouche désinfectants.

Depuis ces résultats, l'évérolimus bénéficie d'une recommandation en deuxième ligne en Europe (ESMO 2009 confirmée en 2012, et NCCN). L'efficacité de l'évérolimus en troisième ligne dans l'étude RECORD 01 incite parfois les praticiens à faire une séquence TKI-axitinib-évérilimus car l'axitinib n'a pas été évalué en troisième ligne.

Après un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase, les deux molécules recommandées sont le nivolumab et le cabozantinib.

L'immunothérapie nous l'avons vu, a toujours joué un rôle dans le traitement du cancer rénal métastatique. Récemment, la disponibilité de nouveaux médicaments a renouvelé son intérêt dans cette pathologie. Les dernières molécules dans le domaine de l'immunothérapie sont capables de cibler des récepteurs associés aux lymphocytes T comme le CTLA4 ou le PD-1.

Les résultats préliminaires d'une étude de phase I chez des patients traités avec le nivolumab, un inhibiteur de PD-1, ont montré environ 30% de réponses partielles (51).

Ces données ont été confirmées par un grand essai de phase II rapportant un taux de réponse de 20% et une survie globale de 18 mois (52).

Plusieurs essais ont également voulu étudier l'association du nivolumab avec d'autres thérapies orales déjà validées dans l'indication du cancer rénal métastatique.

C'est Motzer et al dans une phase III en 2015 (53), qui rapportent l'efficacité du nivolumab dans les cancers du rein métastatique après l'échec d'un (ou deux) antiangiogénique(s). Le bénéfice en SG était de plusieurs mois par rapport à l'évérolimus (25 mois pour le nivolumab contre 19,6 mois dans le bras évérilimus). Le taux de réponse objective était plus élevé avec le nivolumab (25%) que l'évérolimus (5%). La SSP était de 4,6 mois (IC 95 : 3,7-5,4) avec le nivolumab et de 4,4 mois (IC 95 : 3,7-5,5) avec l'évérolimus. La toxicité liée au traitement était de 19% dans le bras nivolumab contre 37% pour l'évérolimus. L'effet secondaire le plus souvent rapporté était la fatigue (3%) avec le nivolumab et l'anémie (8%) avec l'évérolimus. Les questionnaires de qualité de vie ont été en faveur de l'immunothérapie.

Le cabozantinib est un TKI possédant une activité anti-MET, anti VEGFR2, et anti-AXL. Il a été comparé également à l'évérolimus et a montré un bénéfice en SSP (54) et en SG (55). La SSP et la SG étaient respectivement de 7,4 mois et 21,4 mois dans le bras cabozantinib contre 3,8 mois et 16,5 mois dans le bras évérilimus de façon significative.

L'étude Checkmate 214 (56) a récemment comparé un doublet d'immunothérapie (nivolumab associé à l'ipilimumab) comparé au sunitinib chez des patients atteints d'un cancer rénal avancé ou métastatique en 1ère ligne de traitement. Huit cent quarante sept patients ont été inclus. Ils avaient tous un indice de Karnofsky (KPS) supérieur à 70 (indice décrit en l'Annexe 2). Les critères de jugement principaux étaient le taux de réponse objectif, la survie sans progression et la survie globale.

Le taux de réponse objectif était de 41% dans le bras doublet d'immunothérapie contre 34% dans le bras sunitinib. On observait 10% de réponse complète dans le bras doublet immunothérapie contre 1,8% seulement dans le bras sunitinib (actualisation ASCO GU 2019).

Les données de SG ne sont pas encore matures mais il semble que cette association soit bénéfique davantage dans le sous groupe intermédiaire/défavorable que dans le groupe

favorable. Par ailleurs, les patients avec un taux d'expression de PDL1 > 1% paraissent avoir des résultats plus favorables que les autres.

A noter que le profil de toxicités était tout à fait acceptable dans le groupe immunothérapie malgré l'association de deux molécules.

Les recommandations 2018-2020 ont apporté des modifications dans ces guidelines de 2016 :

- En première ligne de traitement, l'association IFN-alpha - bévacizumab n'est plus remboursée en France.
Chez les patients de pronostic intermédiaire, le nivolumab combiné à l'ipilimumab a montré sa supériorité au sunitinib (56). Cette prometteuse association est en attente d'un remboursement.
- En deuxième ligne, en cas d'échec d'un traitement anti-VEGF, deux molécules sont recommandées : le nivolumab (53) et le cabozantinib (55,57).
- Le nivolumab est indiqué en 2^{ème} et 3^{ème} ligne après échec des anti-VEGF.
- Le cabozantinib est indiqué en 2^{ème} et 3^{ème} ligne après échec des anti-VEGF ou du nivolumab.(57)

Classification pronostique IMDC	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne
Bon			
Standard	Sunitinib Pazopanib	Cabozantinib Nivolumab	Cabozantinib Nivolumab
Intermédiaire			
Standard	Ipilimumab + nivolumab ^a	TKI anti-VEGFR	Autre thérapie ciblée
Option	Cabozantinib ^a Sunitinib Pazopanib	Nivolumab Cabozantinib	Nivolumab Cabozantinib Autre thérapie ciblée
Mauvais			
Standard	Ipilimumab + nivolumab ^a	TKI anti-VEGFR	Autre thérapie ciblée
Option	Cabozantinib ^a Sunitinib	Nivolumab Cabozantinib	Cabozantinib Autre thérapie ciblée

^a En attente de remboursement.

Figure 9 : Recommandations des traitements systémiques 2018-2020 AFU

Enfin, lors de ASCO-GU 2019, deux études ont apporté des résultats prometteurs.

L'étude KEYNOTE-426 a étudié l'association axitinib-pembrolizumab en face du standard actuel le sunitinib en première ligne de traitement dans le cancer du rein métastatique. Il s'agit d'une étude de phase III en randomisant 861 patients. Les résultats montrent une amélioration de la SG et de la SSP dans le bras de traitement pembrolizumab associé à axitinib avec une réduction du risque de décès de 47 % et une réduction du risque de progression de 31 %. Cette efficacité est retrouvée dans tous les groupes pronostiques de la classification de Heng (58).

L'étude JAVELIN Renal 101 a étudié l'association avélumab et axitinib versus sunitinib dans le carcinome rénal avancé. Le doublet avélumab-axitinib démontre un bénéfice pour ce qui est de la SSP et de la SG chez les patients avec un carcinome rénal avancé quel que soit le risque pronostique et légèrement davantage selon le statut PD-L1 (59).

Malgré des avancées majeures dans les traitements systémiques du cancer rénal métastatique, notamment avec l'arrivée des immunothérapies, nous venons de voir que ces

traitements n'étaient pas dénués de toxicité et pouvaient altérer la qualité de vie des patients dans un objectif palliatif avec des survies modestes.

De plus, l'évolution de cette maladie cancéreuse se fait parfois sur plusieurs années. Pour certains patients, qui restent oligométastatiques, il serait peut-être souhaitable de proposer un traitement localisé sur les sites métastatiques avant de leur proposer un traitement systémique.

I .4. 4. La place du traitement local des métastases

Rappelons les recommandations sur le traitement local des métastases de cancer du rein. En 2010, dans les recommandations publiées par Patard (60), la place du traitement local des métastases reste mal définie. Quelques études suggèrent la chirurgie comme traitement local, en cas de métastase unique. Elle serait à proposer chez les patients avec un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique, et pour des patients âgés de moins de 60 ans (61).

Dans les recommandations 2016-2018, une place plus importante est laissée à la prise en charge ablative de ces patients oligométastatiques. Une revue de la littérature en 2014 a rapporté les résultats de 16 études (regroupant les données de 2267 patients) qui ont étudié la place de la chirurgie comme option thérapeutique pour le traitement de métastases de cancer du rein (62).

La survie globale allait de 36 à 142 mois en cas de métastasectomie et de seulement 8 à 27 mois en l'absence de chirurgie. La chirurgie demeurait associée de façon indépendante à la réduction de la mortalité quel que soit l'état général du patient.

Dans cette revue, les études qui ont évalué le bénéfice de la chirurgie des métastases (poumon, foie et pancréas) ont montré une augmentation de la survie spécifique et globale. Le principal élément qui augmentait la survie était la résection complète de la localisation métastatique. La survie était de 41 mois (23-122) lorsque la métastasectomie était complète contre 15 mois (8,4-55,5) en cas d'absence de métastasectomie ou lorsqu'elle était incomplète (63).

Dans la mise à jour des recommandations 2018-2020, il est préconisé de considérer une chirurgie des métastases en cas de maladie oligométastatique lorsque l'état général du patient le permet (niveau de preuve C).

Par ailleurs, concernant les autres traitements locaux disponibles comme la radiothérapie ou la radiofréquence, très peu de données sont collectées à ce jour.

Pour les métastases osseuses, l'étude de Zelefsky rapporte en 2012 qu'une dose unique de radiothérapie (supérieure ou égale à 24 Gy) semble apporter un meilleur contrôle local qu'avec un traitement monofractionné de moins de moins de 24 Gy ou qu'une radiothérapie fractionnée (dose totale 20-30 Gy en 3 à 5 fractions).

Le contrôle local à 3 ans était respectivement de 88%, 21%, et 17% (64).

Concernant les douleurs, il a été montré qu'en radiothérapie conformationnelle une dose unique de 8 Gy a la même efficacité et moins de toxicité qu'une dose de 20 Gy fractionnée en cinq séances (65).

Pour les métastases osseuses rachidiennes, l'étude de Hunter (66) n'a pas mis en évidence de différence entre une dose unique de radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie conventionnelle concernant le soulagement (total ou partiel) de la douleur. Les schémas de dose prescrits en radiothérapie conventionnelle étaient en moyenne de 20 Gy (de 8 à 30 Gy en 1 à 10 fractions) et en stéréotaxie de 15 Gy en une fraction (de 8 à 16 Gy).

En effet, sur 110 patients étudiés, la radiothérapie conventionnelle a permis de soulager totalement 12% des patients et 56% ont été soulagés partiellement. Dans le bras stéréotaxie, 33% ont été soulagés totalement et 29% partiellement. En revanche, l'efficacité de l'antalgie obtenue grâce au traitement a été plus longue avec le schéma de traitement monofractionné que le traitement standard (1,2 semaine contre 0,6 semaine respectivement). Par la suite, l'efficacité du traitement s'est prolongée davantage dans le bras stéréotaxie (4,8 mois contre seulement 1,7 mois dans le bras conventionnel).

En 2010 Quynh-nhu et al (67), ont rapporté les résultats de l'irradiation stéréotaxique de lésions métastatiques osseuses vertébrales. Cinquante-cinq lésions ont été traitées à la dose de 30 Gy en cinq fractions ou 27 Gy en 3 fractions ou 24 Gy en une fraction. La survie sans progression était de 82,1% à un an. A 1 mois et 12 mois après la stéréotaxie, 44% et 52% des patients respectivement étaient sans douleur. Les toxicités les plus fréquentes étaient l'asthénie et les nausées. Aucune toxicité neurologique de grade 3-4 n'a été observée. Cette option thérapeutique semble permettre un bon contrôle local avec une toxicité moindre.

Pour les métastases cérébrales, dès les années 1990, il est recommandé pour les patients porteurs d'une unique métastase et avec une maladie extracérébrale contrôlée, de combiner la chirurgie d'exérèse et l'irradiation du lit opératoire (68,69).

Pour les situations sans chirurgie possible, depuis l'arrivée de la stéréotaxie, la radiothérapie ciblée chez des patients porteurs d'une à trois lésions cérébrales, offre de meilleurs résultats que la radiothérapie pan-encéphalique sur le plan du contrôle local intracérébral mais sans améliorer la survie globale. La survie est améliorée, avec l'analyse multivariée, en l'absence de métastases extracérébrales. La radiothérapie stéréotaxique permet un contrôle local à 1 an de 81%, à 2 ans 78% et à 3 ans 55%. La radiothérapie encéphalique doit être réservée aux patients avec de nombreuses lésions ou aux patients de mauvais pronostic (70).

La radiothérapie stéréotaxique cérébrale est pratiquée déjà depuis de nombreuses années. L'expérience japonaise au centre de Tokyo rapportait le traitement de 35 patients entre 1983 et 1998 sur des métastases cérébrales (71). La survie globale moyenne était de 18 mois. La survie globale à 1 an et à 2 ans du traitement était respectivement de 57,6% et 31%. Dans le groupe stéréotaxie, la survie était de 25,6 mois, contre 4,3 mois dans le bras radiothérapie cérébrale conventionnelle. Il n'a pas été rapporté de toxicité particulière lors de l'irradiation stéréotaxique. Le contrôle local était excellent : 89,6% à 1 an et 55,2% à 2 ans. A noter que dans cette étude, un 3^{ème} bras était traité par chirurgie puis stéréotaxie. La survie globale n'a pas été améliorée (18,7 mois) malgré l'association des deux traitements.

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs des métastases. La radiofréquence est le traitement qui collecte quelques données rétrospectives suggérant l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires (72,73).

Ils peuvent être envisagés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostic bon ou intermédiaire.

Les auteurs concluent à des recommandations de grade C (20), et suggèrent que le traitement local d'une ou de plusieurs métastases peut être proposé dans les situations suivantes :

- A visée symptomatique
- Pour prévenir l'apparition de complications locales
- Pour différer l'instauration ou le changement d'un traitement systémique
- Pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique.

On peut voir que très peu d'études ont fait l'objet de l'intérêt d'un traitement ciblé sur les sites métastatiques de cancer du rein. On recense seulement quelques études de faible puissance et avec des modalités de traitement très différentes.

Depuis l'avènement des thérapies ciblées, l'utilisation de ces molécules plus spécifiques conclut que l'approche ciblée permet une amélioration de la survie sans progression, tant en première que seconde ligne. Cependant, la réponse complète reste rare, ces traitements ne peuvent être considérés comme curatifs. L'immunothérapie est en plein développement mais jusqu'ici, elle n'influence pas de façon significative la survie des patients atteints de cancer rénal métastatique.

On est donc en droit de se demander s'il ne faudrait pas envisager une approche locale ablatif, en particulier si on se trouve devant une charge tumorale restreinte puisque les traitements systémiques sont généralement considérés comme peu efficaces et le plus souvent toxiques.

II. Généralités, principes de traitement par radiothérapie externe

II.1. Bases radiobiologiques en radiothérapie externe conventionnelle

Pour aborder l'étude d'un traitement par radiothérapie externe, il est nécessaire de rappeler certaines définitions.

Un rayonnement est un mode de propagation de l'énergie sous forme de flux de photons (rayonnement électromagnétique) ou flux de particules (rayonnements particulaires).

Les rayonnements électromagnétiques sont caractérisés par leur fréquence qui correspond à l'énergie transportée. Par exemples, les ondes radios ont une fréquence autour de 10^6 - 10^8 hertz (Hz), la lumière visible 10^{14} - 10^{16} Hz, les rayonnements ultraviolets 10^{16} - 10^{18} Hz, les rayons X 10^{19} - 10^{22} Hz et les rayons gamma $>10^{22}$ Hz.

Les rayonnements particulaires sont constitués des particules chargées légères (électrons) et lourdes (protons, ions positifs) et des particules neutres (neutrons, atomes).

On distingue deux catégories de rayonnement en fonction de leur effet sur la matière :

- **Les rayonnements ionisants** : ils transportent suffisamment d'énergie pour arracher un électron aux atomes du milieu rencontré ($E \geq 12,4\text{eV}$).
- **Les rayonnements non ionisants** : ils ne transportent pas assez d'énergie pour arracher les électrons des orbitales atomiques.

Un rayonnement ionisant (RI) se distingue des autres rayonnements fréquents (comme la radio, le micro-ondes ou le téléphone portable) par sa capacité à émettre une quantité d'énergie suffisante pour transformer un atome en ion (c'est-à-dire un atome qui a perdu ou gagné un ou plusieurs électrons).

On distingue les rayonnements directement ionisants (particules chargées) et les rayonnements indirectement ionisants (particules non chargées).

Ces RI sont produits artificiellement dans les services de radiothérapie : les photons X et gamma par des tubes à rayons X, les électrons par des accélérateurs linéaires de particules, les protons, atomes ionisés et neutrons par des accélérateurs de particules.

La matière traversée par ce rayonnement subit donc des excitations (l'électron est projeté sur une couche externe) et/ou des ionisations (l'électron est éjecté hors du système).

Les effets des rayonnements ionisants sur les tissus sont exprimés au moyen de la Dose, dont l'unité est le Gray.

$$\text{Dose (Gray)} = E \text{ (Joule)} / \text{masse (Kg)}$$

Ce dépôt d'énergie a pour conséquences la création de lésions sur ADN (exemples avec les dommages de bases, cassures simples brins, cassures double brins...).

Les deux principaux effets qui amènent aux dommages de l'information génétique suite à une exposition aux RI sont l'**effet direct** par dépôt d'énergie et l'**effet indirect** par la radiolyse de l'eau. Un être humain est constitué à 60% d'eau. Les RI interagissent avec les molécules d'eau ce qui aboutit à la libération des radicaux libres.

Un radical libre est une espèce biochimique capable d'ioniser la matière. Il est par définition très instable. Il a une durée de vie très courte.

Les effets directs représentent 60% des dommages de l'ADN, et les 40% restant sont causés par la radiolyse de l'eau.

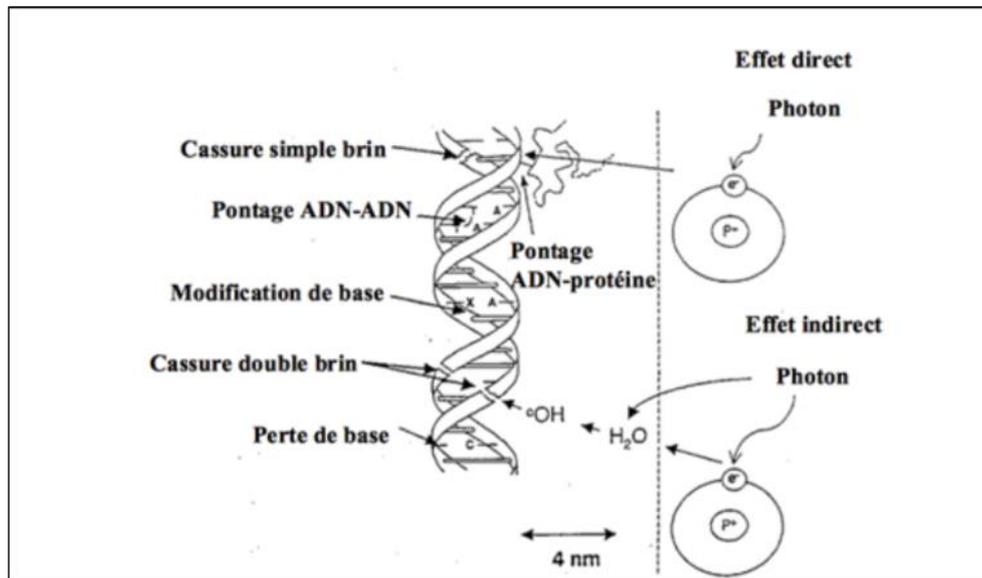


Figure 10 : Schéma des lésions de l'ADN induites par les effets directs et indirects des RI (74)

On peut voir sur ce schéma : l'ADN à gauche subit des altérations de sa double hélice (cassure simple brin, modification de base, cassure double brin ...) par l'effet direct correspondant au dépôt d'énergie des RI, et par l'effet indirect via les produits de la radiolyse de l'eau (radicaux libres).

Après l'exposition aux RI, les voies de régulation du cycle cellulaire permettent en partie de réparer les lésions induites. Si les dommages sont majeurs, leur accumulation peut aboutir à la mort de la cellule.

La mort cellulaire est définie comme la **perte de la capacité proliférative de la cellule**. On dénombre plusieurs types de mort cellulaire. Le principal type de mort cellulaire suite à une irradiation conventionnelle est la mort mitotique. Les aberrations chromosomiques graves dans une cellule, conduisent à une incapacité d'accomplir avec succès une nouvelle mitose. La conséquence est que ces anomalies ne sont pas transmises à la descendance et conduisent rapidement à la mort de la cellule.

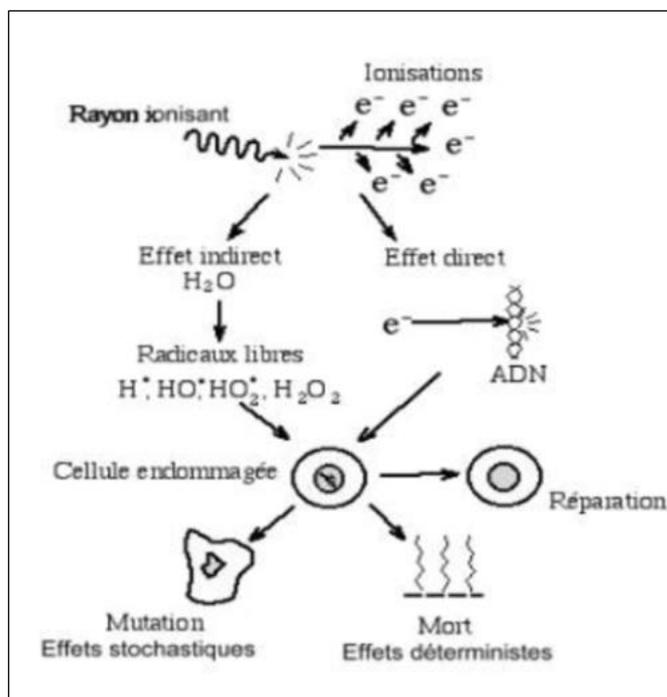


Figure 11 : Schéma résumant les différents mécanismes engendrant les modifications de la cellule après son exposition à un RI (74)

Sur cette illustration, on peut schématiser les conséquences d'une exposition aux RI sur la cellule : soit la cellule endommagée survit avec une réparation correcte des lésions de ADN, soit elle survit avec les mutations accumulées (ce phénomène aboutit aux effets stochastiques) ou bien elle meurt (correspondant aux effets déterministes).

La radiobiologie de la radiothérapie conformationnelle est basée sur 4 paramètres : la Repopulation, la Réoxygénation, la Réparation et la Redistribution dans le cycle cellulaire. Ces quatre paramètres constituent les « 4R » de la radiothérapie conventionnelle fractionnée. Il est rajouté depuis plusieurs décennies un cinquième R : la Radiosensibilité individuelle.

Nous avons déjà abordé la réparation : elle constitue une étape indispensable au renouvellement cellulaire nécessaire aux tissus sains pour supporter la dose délivrée lors d'un traitement par radiothérapie.

Considérons un amas de cellules qui reçoit un faisceau de rayons X d'une dose de 2 Gy. Après irradiation, une quantité de cellules est détruite, et une quantité de cellules survit. On peut donc décrire quelle quantité de cellules survit ou meurt et modéliser la fraction survivante d'un tissu en fonction de la dose délivrée. C'est le modèle de survie clonogénique.

Ils coexistent différents types de lésions créés par les RI : les lésions létales, sublétales et les lésions potentiellement létales.

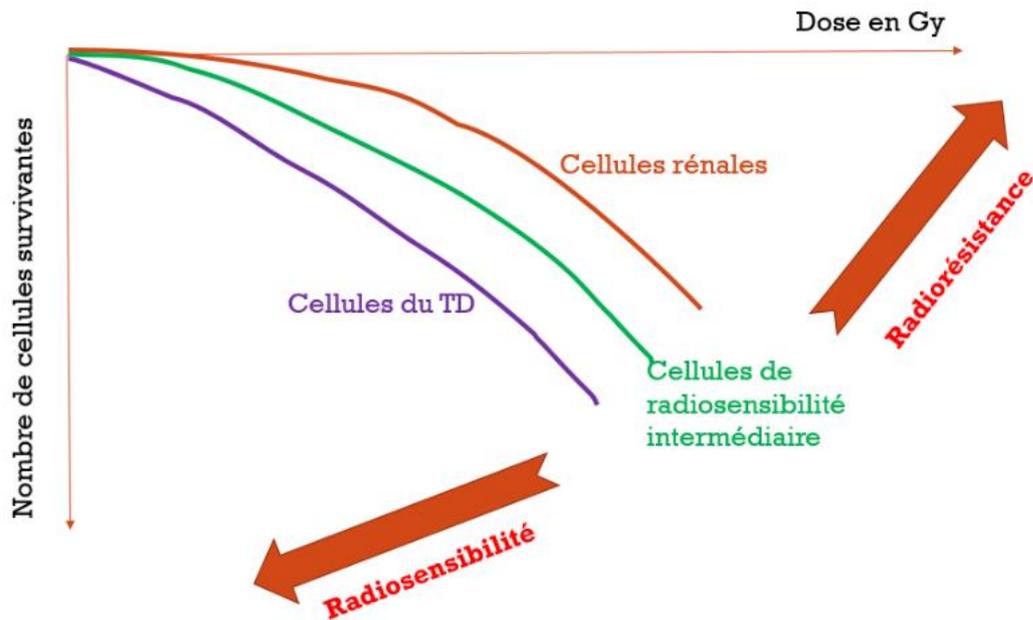


Figure 12 : Courbes de survie pour différentes souches cellulaires et pour un même rayonnement

Sur ce schéma le nombre de cellules survivantes est modélisé en fonction de la dose délivrée. Plus la courbe est épaulée, plus le tissu est radio résistant (exemple des cellules rénales) ; à l'inverse plus la courbe est linéaire, plus le tissu présente une radiosensibilité élevée (exemple des cellules hématopoïétiques ou d'une tumeur).

Nous pouvons ici introduire la notion du rapport α/β ; où α représente le coefficient linéaire de la courbe c'est-à-dire la pente initiale et β , l'incurvation progressive (son épaulement).

Un tissu radiosensible a un α élevé, donc un rapport α/β élevé. Il est impacté par la dose totale et par l'étalement du traitement.

L'étalement du traitement est le temps total entre la première et la dernière séance de radiothérapie d'un traitement. Une augmentation de l'étalement est délétère pour le contrôle local. Il permet à la tumeur de poursuivre sa prolifération pendant le traitement (c'est la Repopulation tumorale). Il est défini ici un deuxième paramètre fondamental de la radiobiologie. Un étalement réduit (traitement accéléré) permet un meilleur contrôle local tumoral mais au prix d'une plus grande toxicité aiguë du traitement sur les tissus sains à renouvellement rapide (cellules hématopoïétiques).

Un tissu radio résistant a un β élevé donc un rapport α/β bas. Il est impacté par la dose totale et le fractionnement.

Le fractionnement est le nombre de séances de radiothérapie.

Les organes à risque (OAR) qui correspondent aux tissus sains environnants sont donc particulièrement sensibles à la **dose par fraction** (donc au fractionnement) et au **débit de dose**. Une fois irradié avec une plus forte dose, les capacités de réparation du tissu sain vont être dépassées. Le fractionnement modéré de la dose (hypofractionnement), est à l'origine d'une toxicité tardive plus importante dans les tissus à renouvellement lent (cellules rénales).

Le concept de lésions sublétales introduit la notion de l'impact du fractionnement en radiothérapie. Si on laisse un certain temps entre deux fractions, les mécanismes de réparation des tissus sains vont être déclenchés. Ainsi un tissu sain, pourra réparer ces dommages et donc diminuer les séquelles de son organe.

A l'inverse, si le délai entre deux fractions est réduit, le tissu sain ne pourra pas réparer les dommages causés et la toxicité aiguë d'une irradiation sera maximale. On notera que l'intervalle minimal entre deux fractions qui permet la protection des tissus sains à renouvellement rapide à respecter est de 6h (idéalement 8h).

Ainsi le fractionnement protège les OAR.

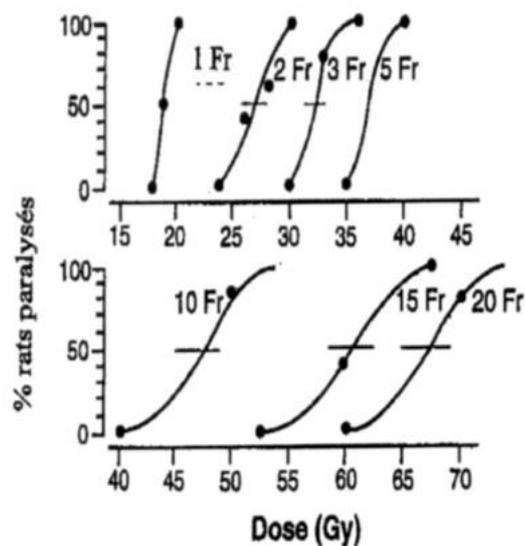


Figure 13 : impact du fractionnement sur les tissus sains (75)

On s'intéresse à la dose en Gy à délivrer sur la moelle épinière de modèles murins pour aboutir à leur paralysie. On remarque qu'en une fraction de 16 Gy, la quasi-totalité des rats est paralysée. En fractionnant la dose en 2 fractions de 15 Gy, la dose totale délivrée peut donc atteindre 30 Gy pour avoir 100% des rats paralysés. En fractionnement davantage la dose en 10 séances, on peut délivrer la dose de 55 Gy.

Nous avons déjà abordé la Repopulation tumorale qui survient pendant un traitement de radiothérapie. Elle est présente dans les tissus tumoraux qui ont un index de prolifération très élevé. Il explique notamment l'importance d'un étalement court.

Les autres R de la radiobiologie renvoient à la complexe question de l'oxygénation des tissus et à la redistribution des cellules irradiées dans les phases du cycle cellulaire.

On retiendra d'une part que la présence de l'oxygène augmente la radiosensibilité des tissus (avec notamment la radiolyse de l'eau).

D'autre part, que l'irradiation des tissus synchronise les cellules dans les phases du cycle cellulaire les plus radiosensibles : d'abord en phase S puis en G2/M (à environ 12h) puis au-delà de 15 heures, en G1.

On rappelle que la phase du cycle cellulaire la plus radiosensible est la phase M et que la phase la plus radio résistante est la phase S.

Ainsi on peut récapituler à travers ce tableau les composantes principales de la radiobiologie d'une irradiation et leurs effets sur les différents volumes irradiés : (4)

Tableau 2 : Les 4R de la radiobiologie en fractionnement conventionnel

	Tumeur	OAR précoces	OAR tardifs
Réparation	NON	Non	OUI
Redistribution	OUI	Oui	Non
Repopulation	OUI	OUI	Non
Réoxygénation	OUI	Non	Non

L'objectif d'un traitement par radiothérapie est donc de trouver la meilleure la balance bénéfice/risque pour atteindre la destruction du tissu tumoral tout en protégeant le tissu environnant.

Cet objectif peut être schématisé sous la forme de ce graphique Dose Effet :

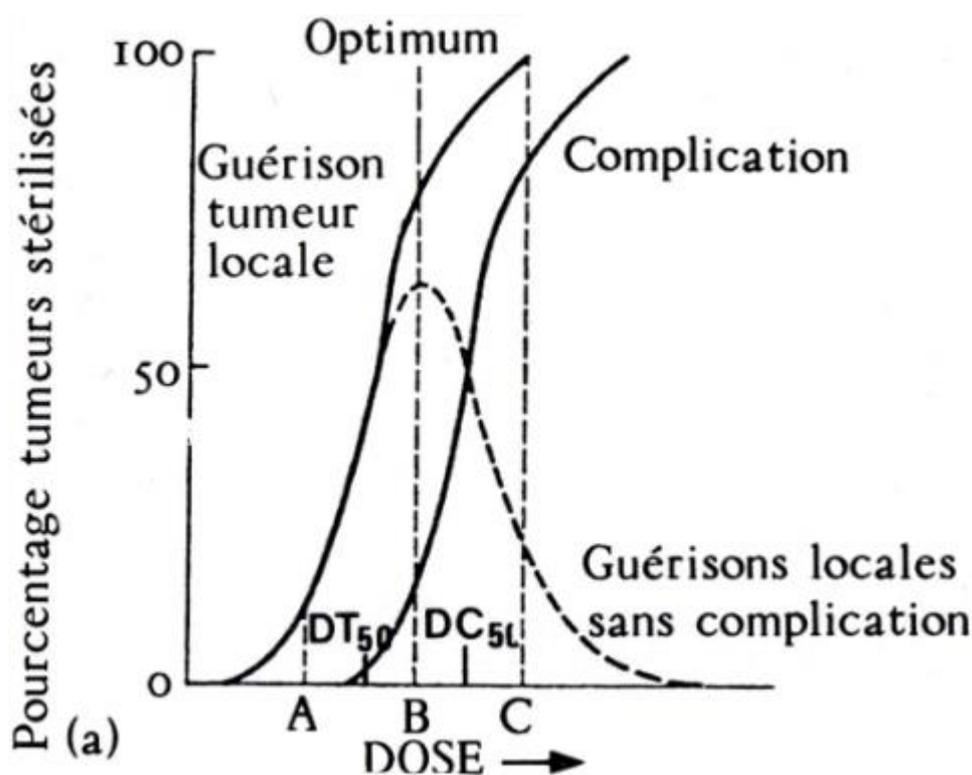


Figure 14 : Graphique Dose-Effet (76)

Un des buts de l'optimisation des techniques innovantes de radiothérapie, est d'élargir cet effet différentiel et d'éradiquer la tumeur sans complication majeure sur les tissus environnants.

Le tableau suivant reprend les éléments de Lartigau et al (4) et décrit les paramètres qui pourraient représenter le cas idéal pour délivrer un traitement dans les meilleures conditions possibles :

Tableau 3 : les paramètres de la radiothérapie « idéale »

	Tumeurs	OAR précoces	OAR tardives
Dose Totale	Elevée	Basse	Basse
Volume	Suffisant	Minimal	Minimal
Etagement	Court	Long	
Fractionnement			Faible

La tumeur doit recevoir une dose totale élevée, dans un volume suffisant et sur un étalement court.

Les OAR à renouvellement rapide doivent recevoir une dose totale basse, dans un volume minimal, sur un étalement long.

Les OAR à renouvellement lent doivent recevoir une dose totale basse, dans un volume minimal avec une dose par fraction faible.

Le développement des nouvelles techniques d'irradiation a pour objectif notamment d'améliorer la tolérance aux tissus sains. La stéréotaxie propose un schéma qui s'approche de ces conditions idéales théoriques. En effet, elle repose sur la délivrance d'une haute dose en peu de fractions dans un volume très réduit.

Ce traitement novateur propose donc un effet dose important dans un petit volume, avec une irradiation minimale des OAR et un étalement très court du fait du peu de fractions.

Il semble que la stéréotaxie réponde aux exigences d'une radiothérapie optimale. En ce sens, représente-t-elle un traitement d'avenir ?

II.2. Bases de connaissances fondamentales en radiothérapie stéréotaxique

Nous venons de voir les bases fondamentales de radiobiologie de la radiothérapie conventionnelle.

Poursuivons maintenant avec l'application de ces éléments à la radiothérapie stéréotaxique.

Nous verrons d'abord quels sont les éléments de radiobiologie disponibles pour ce type de traitement, puis nous nous arrêterons sur conditions nécessaires pour la mise en œuvre d'un tel traitement et les procédures indispensables sécuritaires que cela implique.

II.2.1. Eléments de radiobiologie en radiothérapie stéréotaxique

Bien que la radiothérapie stéréotaxique soit devenue un standard thérapeutique dans de nombreux traitements de tumeurs malignes, l'apprentissage de la tolérance des tissus sains à l'irradiation hypofractionnée est encore immature. Sa compréhension nécessite la maîtrise de connaissances fondamentales théoriques, basées sur le principe de la radiothérapie normofractionnée, et l'approfondissement de l'observation des résultats de traitements expérimentaux hypofractionnés sur le long terme.

Lors de la délivrance de hautes doses par fraction, on sait que les mécanismes biologiques mis en jeu sont différents. Le blocage du cycle cellulaire induit par les fortes doses, permet de tuer des cellules au travers de différentes phases du cycle cellulaire. Le phénomène de repopulation est plutôt négligeable. Des doses uniques de 15-20 Gy induisent une vague rapide d'apoptose des cellules endothéliales à l'origine d'une mort cellulaire dans les deux ou trois jours (77). Une des voies de signalisation cellulaire impliquée est la voie sphingomyéline-céramides, mais d'autres auteurs suggèrent l'implication d'autres mécanismes cellulaires. L'apoptose endothéliale microvasculaire semble être essentielle pour la mort tumorale suite à l'irradiation stéréotaxique. En effet, en présence de cellules endothéliales, l'irradiation permet de détruire davantage le tissu tumoral (64,78,79). Ces éléments suggèrent que des fractions de radiothérapie plus élevées pourraient détruire efficacement les vaisseaux tumoraux et donner de meilleurs résultats dans les tumeurs fortement vascularisées.

En zones tumorales hypoxiques, la radiothérapie normofractionnée est moins efficace que dans un tissu oxygéné (80,81). Utiliser de fortes doses dans des zones radiorésistantes semble être plus efficace.

De plus, on observe une absence de production de HIF1-alpha lors des séances uniques de radiothérapie, alors qu'il est responsable de la protection des cellules endothéliales lors des séances de radiothérapie conventionnelle.

Enfin, avec la forte incidence de la mutation de VHL dans les cancers du rein et ses conséquences dans le développement de l'angiogénèse, le cancer du rein semble être un bon candidat pour la stéréotaxie.

L'impact de la réponse immunitaire suite à une irradiation à forte dose a été démontré (82,83). On connaît maintenant par exemple la migration des TILs (lymphocytes T infiltrants) vers la tumeur traitée après des séances uniques de radiothérapie. Cet effet immun apporte une des réponses face à l'observation de l'effet abscopal. Il est très probable que d'autres mécanismes encore inconnus puissent expliquer la stimulation du système immunitaire après une forte dose de radiothérapie externe. Il semblerait que ces effets soient majeurs pour des doses autour de 6-8 Gy, davantage qu'avec des doses ablatives (84,85).

La variable qui limite le traitement en stéréotaxie reste cependant la dose délivrée aux organes à proximité. Il fallait donc définir de nouveaux seuils adaptés à cette nouvelle façon d'irradier les patients.

Dès 2008, Timmerman (86) proposa des contraintes aux organes à risques spécifiques, suite à son expérience de la stéréotaxie. Par la suite, les travaux sur l'analyse des effets de la radiothérapie stéréotaxique sur les tissus sains se sont multipliés.

Pollom et al ont proposé une revue de la littérature sur les effets secondaires de cette nouvelle technique d'irradiation et ont voulu suggérer des recommandations pratiques sur les contraintes de dose pour les organes à risque extracrâniens (87). Ils exploitent les données de Timmerman et réalisent une revue de la littérature avec la mise à jour des articles et études publiées sur le sujet.

Prenons l'exemple du poumon. Les principales toxicités induites par l'exposition aux radiations ionisantes sont le déclin des tests fonctionnels pulmonaires, des pneumopathies infectieuses, des épanchements pleuraux ou péricardiques et des hémoptysies massives. A long terme, le tissu sain respiratoire peut fibroser jusqu'à entraîner une insuffisance respiratoire chronique ; on parle communément de poumon radique. La dose prescrite sur la tumeur est donc limitée par cette toxicité qu'elle impose aux tissus sains adjacents, qui malgré l'avènement de nouvelles machines n'est pas à sous-estimer. Les séquelles sur l'organe respiratoire sont regroupées sous le nom de Radiation-induced-Lung-Toxicities (RILT). Il est rapporté dans une analyse de 2016 que l'incidence des RILT est très variable entre les différentes études, de part probablement la grande hétérogénéité de patients traités, de doses prescrites et de tumeurs traitées (88). Ce travail exploitait les données de 88 études sur l'irradiation thoracique spécifiquement.

Suite aux différents travaux, quoiqu'hétérogènes, les 2 paramètres dosimétriques retenus pour les contraintes de dose sont la dose moyenne au poumon et la V20 (défini comme le volume pulmonaire qui reçoit 20 Gy). La dose moyenne au poumon ne doit pas dépasser 6 Gy et la V20 doit être < 10%.

A noter, que ces seuils sont valables sur un parenchyme sain, chez un patient sans comorbidité, pour une lésion traitée considérée. En effet, une pneumopathie interstitielle chez un patient déconditionné rendrait ces seuils relatifs.

Dans un autre exemple, le traitement de trois nodules centimétriques périphériques chez un patient avec un antécédent de pneumonectomie controlatérale, imposerait une grande prudence quant à l'application des valeurs décrites.

Les connaissances actuelles permettent de définir avec prudence, des seuils à considérer en fonction du cas clinique de sorte à avoir la plus faible probabilité de développer une toxicité radio induite. Le déclin des tests respiratoires ne paraît pas majeur et il ne semble pas exister de seuils de valeurs des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) qui contre-indiqueraient un traitement par stéréotaxie pulmonaire. Ohashi et al ont suivi les fonctions respiratoires de 17 patients traités pour une tumeur primitive pulmonaire ou une métastase pulmonaire, en stéréotaxie. Il n'a pas retrouvé de variation significative (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, VEMS, DLCO) au niveau des EFR (89).

Guckenberger et al, en 2012, ont publié l'évolution de la fonction respiratoire de 483 patients traités à la dose de 54 Gy en 3 fractions. La fonction respiratoire initiale était corrélée à la survie globale mais pas à la survie spécifique au cancer. Les patients qui, après une RTS, présentaient une dégradation de leur fonction respiratoire étaient ceux qui avaient initialement les meilleures explorations respiratoires. La fonction respiratoire avait tendance à s'améliorer après le traitement si elle était altérée initialement (90).

Par ailleurs, il a été observé que la toxicité potentielle d'une stéréotaxie pulmonaire dans du parenchyme sain, est davantage exacerbée pour des tumeurs centrales que pour des tumeurs périphériques.

Une tumeur centrale est définie comme une localisation à moins de 2 cm de la trachée, d'une bronche principale, de l'œsophage, ou à moins de 6 mm du cœur et a fortiori les tumeurs situées dans le médiastin (91).

Le RTOG 0236 définit une tumeur centrale comme une tumeur à proximité (2 cm) des structures bronchiques principales. (92)

Le RTOG 0813 complète cette définition en ajoutant celles dont le PTV touche le médiastin ou le péricarde (93).

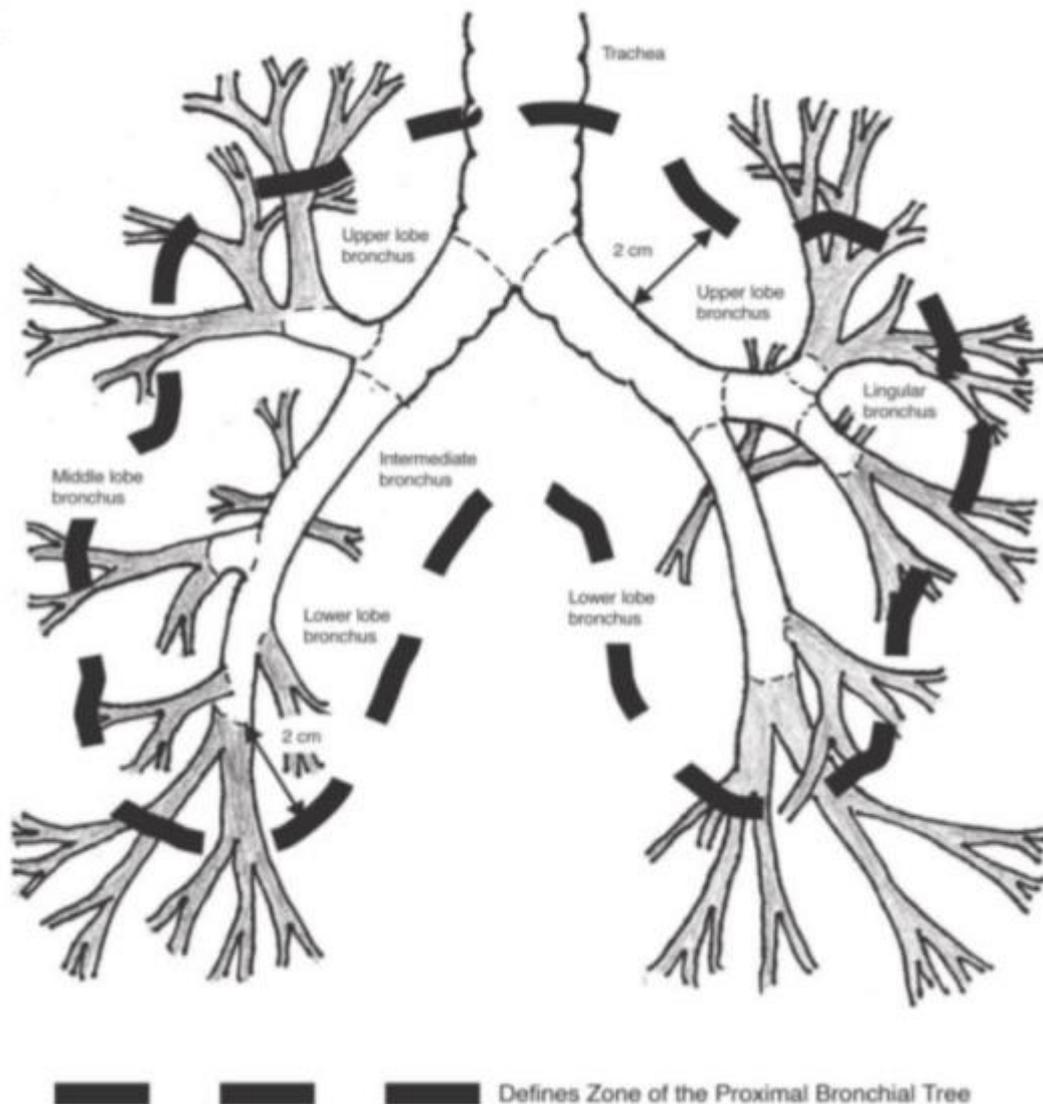


Figure 15 : « No fly zone » (94)

Les tumeurs ultra centrales sont définies plus précisément par le contact entre le GTV/PTV avec arbre bronchique proximal ou la trachée.

Les risques encourus sont la sténose, l'occlusion, la formation de fistule et potentiellement le décès du patient, souvent des mois après le traitement. La survenue de ces toxicités pouvant être fatale, il est donc primordial de fractionner les traitements en stéréotaxie de tumeur centrale/ à proximité des bronches souches.

Cette toxicité potentielle est déjà connue pour des traitements par curiethérapie bronchique (95). En effet, cette étude avait rapporté un risque de 38% à 58% de sténose bronchique après curiethérapie intraluminale. Le rétrécissement symptomatique de l'arbre trachéo-bronchique n'est pas un problème clinique courant après une radiothérapie externe, mais il a été décrit lorsqu'on utilise des doses plus élevées.

Dans l'étude de Kelsey (96), l'auteur a décrit sur 18 patients étudiés, 17 cas de sténose bronchique détectés au scanner, avec néanmoins seulement 2 cas qui étaient symptomatiques de cette complication. La dose prescrite était supérieure à 73,6 Gy dans des cancers bronchiques non à petites cellules. Le calibre des deux bronches principales a diminué de manière significative lors des mesures axiales (de 6% à 57%) et semblait être lié à la dose. Ce rétrécissement progressait avec le temps et cette complication était d'autant plus marquée que le patient recevait en concomitant de la chimiothérapie. Il semble donc que le risque de sténose soit dose-dépendant. On peut donc supposer qu'il est réel lors des irradiations stéréotaxiques de tumeurs péri bronchiques (dose équivalente >100 Gy).

La planification d'un traitement d'une tumeur pulmonaire par stéréotaxie doit être réalisée de sorte à respecter les contraintes suivantes sur la trachée/bronches souches : Dmax (dose maximale) < 52.5 Gy (4-5 fractions), V33.5 < 4cm³ (4-5 fractions) selon Pollom (87).

D'autre part, on sait que lors d'une irradiation thoracique, la radiothérapie peut être toxique sur les gros vaisseaux. Ces derniers incluent l'aorte, la veine cave supérieure, inférieure et l'artère pulmonaire.

L'artère pulmonaire semble être le vaisseau le plus fragile (97). Dans cet article, les données de 625 cas sont recensées (238 cas de la littérature en plus des 387 cas du MD Anderson Cancer Center de la Cooper University Hospital). La limite de dose de 52,5 Gy en 5 fractions du groupe de radiothérapie en oncologie (RTOG), s'est avérée présenter un risque de 1,2 % de toxicité de grade 3 à 5 selon la CTCAE version 4.0. Le grade 3 correspond à la survenue de symptômes sévères interférant avec les activités de la vie quotidienne nécessitant une chirurgie réparatrice. Le grade 5 correspond au décès du patient.

Par ailleurs, la limite de dose recommandée de Timmerman en 2008, sur un schéma à 45 Gy en 3 fractions, correspond à un risque évalué à 2,3% pour une même toxicité.

Face à ces hétérogénéités des données rapportées dans la littérature, le travail de Xue et al permet d'établir un modèle logistique dose-risque en tenant compte de différents paramètres : la dose prescrite, le fractionnement et la dose maximale tolérée en fonction du vaisseau considéré.

Il permet d'apporter une aide à la décision pratique face aux cas cliniques dans le but de choisir le bon fractionnement pour chaque tumeur. Ce modèle est illustré sous la forme d'un histogramme dose-volume qui détaille cette carte de risque. Ce modèle est rapporté dans l'Annexe 1.

Il faut également prendre en compte que parfois ces traitements ont été dispensés en chevauchement d'un traitement systémique de type chimiothérapie, thérapie orale ou encore

antiangiogénique et qu'ils ont pu à eux seuls ou au moins en partie, provoquer la survenue de complications catastrophiques répertoriées dans ces études.

La publication de Grimm et al en 2011 (98), a permis de définir au sein d'une revue de la littérature exhaustive, des limites de dose pour chaque organe en fonction du fractionnement (de 1 à 5 fractions). Dans cette publication, les études du RTOG de forte puissance statistique jusqu'au cas isolé sont recensées, afin de rassembler l'ensemble des éléments théoriques et pratiques connus jusqu'ici pour délivrer de fortes doses de radiothérapie en peu de fractions, dans les meilleures conditions possibles.

Les limites de doses présentées dans ce travail ne sont pas universelles, et doivent être utilisées avec une compréhension du scénario de traitement pour lequel elles ont été initialement développées. L'auteur cite pour exemple marquant, que les limites de tolérance de l'essai RTOG 7631 pour le cerveau entier dans but palliatif (99) ne sont évidemment pas applicables dans les cas curatifs chez les enfants.

Tous les cas cliniques n'y sont volontairement pas décrits car l'objectif de cet article était de donner aux prescripteurs un résumé clair et synthétique des contraintes de dose pour une utilisation pragmatique.

Il faut rajouter que certaines contraintes de dose s'appliquent sur des pourcentages de volume d'organe entier alors que certaines contraintes sont sur des volumes petits donc plus incertains : par exemple, la dose à 1 cc de l'intestin est plus incertaine que la dose à 1/3 de l'intestin.

Par ailleurs, l'auteur précise aussi que ces schémas de traitement doivent être adaptés au type de machine utilisée. À ce jour, le Cyberknife® est le seul système de radiothérapie disponible avec suivi en direct du mouvement de la cible ; le Cyberknife® se déplace effectivement avec la cible pendant que le faisceau de rayonnement est activé. Cette application de limites de doses transposées sur des machines non dotées d'une précision aussi redoutable pourrait nettement sous-estimer la dose délivrée aux tissus sains et chaque praticien doit considérer le cas du patient, la machine utilisée et en fonction décider de sa prescription.

Enfin, Grimm et al concluent que la majorité des patients ayant une RTS initiale avaient une espérance de vie relativement courte dans beaucoup d'études rapportées. L'efficacité et la sécurité à long terme restent donc à déterminer. Ces seuils utilisés en routine doivent être validés et complétés par d'autres travaux qui étudieront notamment la toxicité tardive, toujours difficile à dépister et à rapporter dans les études cliniques.

Les contraintes utilisées dans le service de Radiothérapie du CHRU de Tours et celles qui ont été appliquées pour la réalisation de tous les traitements avec le Cyberknife®, sont décrits dans cette référence (98).

II.2.2. La sécurité autour de cette technique irradiation

Bien que beaucoup d'erreurs soient communes entre l'irradiation par technique conventionnelle 3D et l'irradiation stéréotaxique, la stéréotaxie apporte un ensemble de nouveaux risques dans sa mise en œuvre de part des traitements plus courts, des fortes doses, une dépendance plus marquée envers l'imagerie de contrôle ainsi que des ressources techniques et médicales spécifiques.

La stéréotaxie est caractérisée par l'administration de hautes doses par fraction (> 5 Gy / fraction) et des traitements courts (1-5 fractions).

Si le nombre restreint de séances peut diminuer le risque d'erreurs quotidiennes, la prescription par séance d'une plus forte dose expose à de nouveaux risques lors des séances de traitement.

D'autres questions sont soulevées par la pratique de cette technique, comme l'impact du gradient de dose à l'intérieur du volume ou à proximité des organes à risque ou la controverse des marges sur les volumes cibles.

Etant donné la croissance exponentielle du nombre de traitements réalisés par irradiation stéréotaxique depuis 10 ans, il semble indispensable d'assurer une qualité des soins dans ce type spécifique de traitement et de promouvoir la radioprotection des patients.

La littérature sur ce sujet suggère que les erreurs commises pendant le déroulement d'un traitement par stéréotaxie sont supérieures en nombre comparées aux autres traitements de radiothérapie. On sait que ces erreurs, de par la forte dose délivrée par séance, peuvent avoir des conséquences plus graves voire létales pour le patient.

Gensheimer et al montrent un risque plus élevé d'erreurs en technique stéréotaxique qu'avec les autres techniques (18% vs 11%) (100). En effet, en analysant 2257 traitements, il a été recensé 322 cas d'évènements de grade 3 et/ou 4. Les traitements en stéréotaxie ont eu des déclarations d'évènements plus fréquents que les 3 autres types de traitement qu'étaient l'irradiation neutronique, la radiothérapie conformationnelle 3D, et l'IMRT (respectivement 18%, 13%, 12% et 11%, $p=0,04$). Ce type de traitement, de par sa complexité clinique et technique doit faire l'objet de ciblage spécifiques des interventions de sécurité.

Elnahal et al objectivent que le nombre de séances d'un traitement a un impact sur la quantité d'incidents déclarés (101). Il semble d'après cette étude, que la réduction du nombre d'évènements déclarés soit en faveur de la promotion de la stéréotaxie.

Ainsi la technique par irradiation stéréotaxique impose des contrôles spécifiques lors de sa mise en œuvre, avec une réglementation dédiée afin d'assurer une qualité de traitement des patients et également une sécurité dans la délivrance des traitements.

Plusieurs types d'erreurs peuvent être mis en exergue, résumés en 2 grandes catégories : Les erreurs systématiques et les erreurs stochastiques.

II.2.2.1. Les erreurs systématiques

Elles comprennent celles en lien direct avec le système qui permet l'irradiation stéréotaxique, notamment l'équipement et le déroulement technique du traitement. Elles incluent les faiblesses intrinsèques des procédures définies pour chaque système.

Elles sont particulièrement graves dans le sens où elles peuvent impacter l'ensemble des patients traités sur une machine. Le problème technique du logiciel type « bug » peut être à l'origine d'erreurs dramatiques avec des conséquences irréversibles sur les patients traités.

Prenons comme exemple une erreur d'étalonnage du système de contrôle image IGRT (Image-Guided Radiation Therapy) : il s'agit d'une erreur humaine lors d'une maintenance de machine qui décale de quelques centimètres l'isocentre virtuel comparé au réel isocentre utilisé pour le traitement d'un patient. Le traitement sera délivré non pas dans le volume

tumoral défini initialement mais potentiellement dans un organe à risque adjacent à la tumeur. On perçoit clairement les conséquences morbides que peut induire ce type d'erreur.

Comment éviter ces erreurs ? Quels outils peut-on développer face au danger que représente cette technique ?

- Effectuer des audits dans une démarche de qualité des soins

Pour cela il faut réaliser un examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité, satisfont aux dispositions préétablies. De même, il faut s'assurer que ces dispositions sont mises en œuvre de façon effective et qu'elles sont aptes à atteindre les objectifs fixés.

L'audit est un outil de management, de démarche, de progrès et une source d'informations pour les actions d'amélioration des équipes.

C'est une investigation, une recherche des faits qui ne se fait pas qu'en écoutant mais aussi en observant l'environnement dans lequel se déroule l'audit.

Ces audits ont cinq objectifs :

1. Vérifier la conformité des processus établis par rapport aux exigences des référentiels (normes, textes réglementaires applicables à la radiothérapie recommandations (ASN/ARS), exigences spécifiées, critères d'agrément de la radiothérapie...)
2. Vérifier que les dispositions organisationnelles (processus) et opérationnelles (procédures, instructions, etc...) sont établies, connues, comprises et appliquées.
3. Vérifier l'efficacité du processus audité, c'est-à-dire son aptitude à atteindre les objectifs.
4. Identifier des pistes d'amélioration (progrès).
5. Conforter les bonnes pratiques observées pour encourager les équipes au sein du centre de radiothérapie.

Cette évaluation indépendante comprenant des tests spécifiques, est recommandée par ASTRO (102).

Pour exemple, on peut citer l'utilisation de fantômes anthropologiques : il s'agit de créer un patient virtuel et de réaliser la simulation, la planification et le traitement de ce prototype avant la délivrance effective du traitement, idéalement avec la même équipe qui intervient auprès du patient.

- Appliquer les standards internationaux recommandés pour la pratique de la stéréotaxie

Ces recommandations sont éditées par plusieurs sociétés savantes : American college of Radiology Guidelines on SBRT, ASTRO, Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee, Canadian Association of Radiation Oncologists scope of practice guidelines (102–104).

On retiendra les principaux éléments clés :

- ° L'IGRT, sous toutes ces formes, est recommandée. Elle permet une visualisation 3D des images avant chaque fraction.
- ° Une prise en considération des mouvements respiratoires est nécessaire, quelle qu'en soit la technique.
- ° L'équipe médicale et physique doit être dédiée, formée et entraînée à la mise en œuvre de cette technique spécifique d'irradiation avec une dynamique de formation aux derniers outils et aux dernières recommandations.

- Etablir clairement des protocoles du déroulement des traitements par stéréotaxie, vérifier leurs applications et assurer une bonne communication entre les différentes équipes

Il s'agit de définir quelle est l'équipe qui travaille sur telle localisation, et nommer un responsable de l'application des protocoles.

Il faut également définir la meilleure façon pour relayer l'information entre les différents intervenants autour du patient (ex chimiothérapie concomitante, respect des règles diététiques pendant un traitement sur une néoplasie prostatique...).

On retiendra l'importance de la communication entre les différents acteurs qui interviennent dans la planification d'un traitement et son déroulement (nécessité de réunion entre l'équipe médicale/physique/manipulateurs...).

- Mener une évaluation des risques

Même dans le meilleur centre de traitement, le risque existe toujours, et l'idée d'un système sans faille reste une utopie. Néanmoins, il convient de l'évaluer, pour analyser et mettre des actions en place pour le diminuer.

Un des outils disponibles est le « FMEA » pour Failure Mode and Effect Analysis. Ce système développé d'abord par l'Armée Américaine et l'Administration Nationale de l'Espace et de l'Aéronautique, est maintenant utilisé largement dans le système de santé américain. Aujourd'hui, elle sert de référence depuis la publication par AAPM de « Task Group 100 » qui définit les principales recommandations pour la radiothérapie (105).

Dans ce concept d'évaluation des risques, chaque étape du processus de planification de traitement est examinée sous la forme de la question « quelle erreur pourrait potentiellement être commise à cette étape du traitement ? »

Ensuite, chaque défaut de fonctionnement est assigné à un score de risque qui est la combinaison de la gravité de l'erreur et de sa potentielle fréquence.

Ce score de risque permet de mettre en exergue les actions prioritaires à mener dans un objectif d'amélioration de gestion des risques.

Malgré la pertinence de ce type d'outil, chaque centre doit effectuer sa propre évaluation des risques en fonction des machines utilisées et du fonctionnement propre à sa structure.

- Réserver des ressources humaines et financières pour la formation et l'entraînement des équipes

Publié par l'ASTRO en 2012, l'association rappelle que tous les intervenants qui participent à la planification d'un traitement par stéréotaxie doivent suivre une formation spécifique initiale et continue dans un objectif de qualité (102).

De la même façon, l'AAPM dans « task group 100 » reconnaît que la qualification acquise par une formation spécifique dédiée à la stéréotaxie est une des clés des exigences fondamentales et indispensables pour la qualité des soins dispensés.

- Mettre en place un système de surveillance de la dose in vivo

Monitorer la dose pendant le traitement est une voie pour identifier les erreurs potentielles. Elle paraît être une méthode plus performante que les tests réalisés au préalable sur des fantômes. Une approche in vivo permettrait de prendre en compte des variables propres à l'individu (comme la perte ou la prise de poids, position incorrecte, changement d'anatomie...) qui sont déterminantes dans la dose reçue par le malade pendant la séance.

L'EPID Electronic Portal Imaging Device est un des outils les plus étudiés à ce jour. Une étude de l'équipe de Bojchko a montré que la mesure de la dose in vivo par cet outil avait permis de détecter la plupart des erreurs (74%) dans la pratique courante. A noter que le gain principal par la détection d'erreurs par EPID était lors de la 1^{ère} séance et que donc cette mesure ne serait pas nécessaire tous les jours de traitement (106).

II.2.2.2. Les erreurs stochastiques :

Ce type d'erreurs n'est pas attribué aux équipements ou au déroulement technique du traitement ; elles surviennent dans l'administration du traitement du patient. Plusieurs de ces erreurs s'intègrent dans des catégories décrites plus haut tel que le problème de la formation spécifique des équipes aux nouvelles technologies.

- Les erreurs dans la planification du traitement

Elles sont parmi les plus redoutables dans la délivrance de traitement par radiothérapie. Elles apparaissent dans un nombre conséquent de travaux (107–109) imposant une attention particulière. Les violations de protocole impactent directement les résultats en ce qui concerne le contrôle local et la survie des patients (110). Cette catégorie d'erreurs n'est pas spécifique à la stéréotaxie mais s'applique tout autant à la mise en œuvre de cette technique du fait des conséquences morbides qu'elle peut entraîner.

Prenons pour exemple l'erreur de délimitation du volume cible. Un patient est prévu pour une radiothérapie stéréotaxique sur une volumineuse tumeur hépatique. La lésion délimitée est malheureusement un angiome au lieu de la tumeur prévue. Malgré le contrôle d'un deuxième médecin, l'erreur n'est pas détectée. Le patient est traité à la dose de 50 Gy en 5 fractions. Lors du contrôle, 4 mois plus tard le patient réalise une imagerie qui montre malheureusement une progression lésionnelle. A posteriori, l'erreur a été identifiée.

Retenons comme autre exemple la définition d'un mauvais isocentre dans la planification de traitement. Il s'agit ici d'une erreur humaine et non pas d'une erreur liée à la machine. Lors du scanner de simulation pour le traitement d'une néoplasie pulmonaire par RTS, un point est défini comme l'isocentre virtuel. Ce point de référence est donc l'origine du repère défini pour la mise en place ultérieure du traitement du patient. Lors de l'initiation de traitement, un point de suture d'un drain thoracique ancien est pris comme repère, négligeant le point repéré lors de la simulation. Un gap de 5mm éloigne alors l'isocentre défini par le dosimétriste et le réel isocentre repéré sur le malade. Lors de la 1^{ère} séance, le mauvais alignement des faisceaux est détecté au poste de traitement par les clichés pris en orthogonal. Cette erreur aurait eu comme conséquence un sous dosage de la lésion cible. Cet exemple illustre les conséquences d'un traitement par RTS : les marges étroites (souvent < 5mm) utilisées lors d'une planification de traitement, imposent une forte rigueur dans les traitements par RTS lors du repositionnement.

Il a été proposé pour lutter contre ces erreurs l'instauration d'un système de travail en pair. Le double contrôle médical est souvent la seule barrière qui permet d'identifier une erreur de délimitation entre volume cible et organe sain. Les avantages d'une double lecture sont démontrés dans de nombreux travaux et celle-ci devient maintenant fortement recommandée. Cependant, sa standardisation est loin d'être implantée dans tous les centres et les procédures sont particulièrement hétérogènes concernant les traitements notamment par stéréotaxie et par curiethérapie.

Les cas décrits ci-dessus sont des illustrations de la chaîne que représente une planification de traitement du simulateur à la séance de traitement. L'ensemble des maillons doivent fonctionner indépendamment les uns des autres et surtout être congruents entre eux et s'articuler dans le but de la délivrance du traitement.

Dans chaque exemple, on note qu'il n'existe pas une unique erreur responsable du dommage causé mais plutôt d'une succession de négligences qui ont mené à la faute. Ainsi il est indispensable de mettre en place des systèmes d'analyse rétrospective de l'ensemble des étapes de la planification du traitement.

On peut citer le système FMEA abordé ci-dessus mais l'analyse multifactorielle nécessaire dans le cumul des intervenants paraît mettre ce système en faille. Une approche alternative pourrait être d'utiliser un système d'apprentissage de type « ILS » pour Incident Learning Apprentissage. ILS est proposé par plusieurs sociétés savantes internationales comme the Joint Commission, l'ASTRO et AAPM. L'objectif est d'étudier en détails le problème en question dans le processus de soin. Il pourrait être une voie de développement concernant la protection des patients et de qualité des soins.

- Les erreurs dans la délivrance du traitement

Bien que les erreurs dans la délivrance de la dose soient moins fréquentes que dans la planification du traitement, elles sont toutes aussi graves et donc préoccupantes.

Pour illustrer nos propos, nous évoquons la redoutée erreur de localisation traitée. Un patient est sur la table de traitement pour irradier une localisation secondaire vertébrale au niveau du rachis thoracique. L'alignement du faisceau se fait par automatisme via le système d'imagerie embarquée qui décale l'image de la hauteur d'une vertèbre. L'algorithme bloque alors la hauteur du faisceau sur la mauvaise vertèbre et l'image de contrôle retenue ne peut pas reconnaître l'erreur de vertèbre.

Pour parer à ces erreurs, de nombreux établissements utilisent une check-list. Sur le même principe que la check-list devenue indispensable au bloc opératoire avant toute chirurgie, certaines associations internationales préconisent une définition de liste de tâches propres au traitement par stéréotaxie (AAPM, Joint Commission's Universal Protocol).

Elle doit être établie et définie au préalable en fonction de la structure, le nombre d'appareils de traitement, de la taille des équipes etc.

Les membres de l'équipe qui participent aux processus d'élaboration et de mise en œuvre des checklists doivent posséder l'expertise technique, les connaissances et l'expérience du domaine. Ils doivent également être habilités à parler directement et honnêtement de l'utilité de la liste de contrôle, évitant ainsi une situation où elle ne serait pas utilisée ou entraverait son efficacité sans améliorer la sécurité.

Il est important de souligner que le travail d'équipe est un élément organisationnel essentiel pour une liste de contrôle réussie lorsqu'il est utilisé dans des contextes multidisciplinaires ou lorsque la portée de la liste de contrôle implique plusieurs groupes cliniques.

En outre, chaque membre de l'équipe qui participe effectivement au processus de développement acquiert un sentiment d'appropriation, ce qui aura un impact positif lors de la mise en œuvre et l'acceptation de la liste de contrôle dans la pratique. Lors de la sélection des procédures susceptibles de bénéficier des listes de contrôle, il est important de souligner qu'une utilisation excessive peut à l'inverse nuire à la pratique. Elles ne doivent pas rendre les processus inefficaces, ce qui diminuerait la fiabilité de l'outil et ajouterait une complexité. Dans cet objectif, le processus de sélection devra se faire sur les étapes critiques de la mise en œuvre d'un traitement.

En pratique aujourd'hui, chaque centre peut organiser son propre système de sécurité tout en respectant les normes imposées par la législation (contrôles réguliers par l'Autorité de Sûreté Nucléaire). Les contrôles s'opèrent sur la base des exigences inscrites dans les Codes de la santé publique et du travail et sur la mise en application de la décision n° 2008-DC-0103 de l'ASN(111). Cette dynamique de travail doit être une priorité pour les centres experts, et demeurer un objectif prioritaire parallèlement au développement du parc d'accélérateurs disponibles.

II.2.3. Principes de fonctionnement du Cyberknife®

Le Cyberknife® est un accélérateur linéaire construit dans une optique intermédiaire entre la radiochirurgie représentée par le Gammaknife® (avec cadre invasif) et un accélérateur linéaire conventionnel type Novalis®.

Tout d'abord revenons sur les différences entre la radiochirurgie et la radiothérapie externe conventionnelle.

La radiochirurgie est définie comme la délivrance d'une forte dose de rayonnements en une unique fraction. Elle nécessite le plus souvent l'utilisation d'accélérateurs dédiés. La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée correspond aux traitements qui permettent de délivrer une forte dose de rayonnement en quelques séances (3 à 5 fractions généralement) dans un « petit » volume. D'abord développée en intracrânien, elle se réalise également sur des cibles extracrâniennes grâce à des moyens d'immobilisation sophistiqués.

Le principe de la radiothérapie stéréotaxique et a fortiori de la radiochirurgie, est une irradiation précise millimétrique voire sous millimétrique de la cible en épargnant les tissus sains environnants. La dose délivrée est généralement comprise entre 6 et 25 Gy par séance. Le fractionnement est souvent limité (1 à 5 le plus souvent). La durée totale du traitement en moyenne, pour un fractionnement de 3 à 5 fractions de 45min, avoisine les 4 heures.

La radiothérapie externe conventionnelle permet de délivrer au volume cible, une dose par séance beaucoup plus faible (2 Gy par fraction), au travers d'un champ d'irradiation plus large.

Le nombre de fractions nécessaire pour atteindre la dose totale est beaucoup plus important nécessitant une coopération du malade et une assiduité de celui-ci tout au long du traitement (10 à 37 séances). La durée du traitement à raison de 15 min par fraction comptabilise plus de 9 heures passées sous l'accélérateur.

Il n'existe pas de réel consensus sur la dose minimale ou maximale par fraction ni sur le nombre de fractions.

Tableau 4 : Principales différences entre radiochirurgie et radiothérapie conventionnelle

	Radiothérapie stéréotaxique	Radiothérapie conventionnelle
Description	Irradiation PRECISE, conformationnelle de la cible permettant une épargne des OAR	Large champ d'irradiation délivré à la cible et aux tissus sains environnants
Dose en Gy	Forte dose par fraction 6-25	Faible dose par fraction 1,8-2
Nombre de séances	Faible 1-5	Important 20-30
Durée du traitement	Moyenne 3-5*45min = 4h	Moyenne 35*15 min = 9h

Le système de radiochirurgie/stéréotaxie robotisée CyberKnife® a révolutionné le domaine de la radiochirurgie intracrânienne et extracrânienne avec une précision de ciblage submillimétrique.

Le premier modèle d'accélérateur type Cyberknife® a été élaboré dans les années 1997/1999. Il s'agissait d'une première version d'appareil innovant dédié à l'irradiation stéréotaxique.

Le concept de base était un accélérateur monté sur un bras robotisé issu de l'industrie automobile, délivrant de multiples faisceaux indépendants, non coplanaires (non isocentriques) et guidé par un système d'imagerie par rayons X en continu, permettant une très haute précision dans la délivrance des traitements.

Ce principe n'a pas été modifié par la nouvelle version de 2010, seulement cette dernière a été enrichie et améliorée techniquement permettant de nouvelles fonctionnalités et donc une optimisation des traitements.



Figure 16 : Appareil de traitement Cyberknife® (112)

Il est constitué d'un bras à 6 degrés de rotation, couplé à un système de guidage par l'image composé d'un système orthogonal avec deux sources d'imagerie de rayons X.

Ce bras offre une très grande flexibilité de ciblage et d'orientation du faisceau. La dose déposée est ainsi conformée aux volumes traités.

L'énergie utilisée est du 6MV. Elle est fixe. L'accélérateur est capable de délivrer 600 cGy par minute ou 800 unités motrices (UM)/ min. Il permet ainsi, avec un fort débit de dose, de réduire le temps de traitement.

De multiples collimateurs à ouverture fixe sont disponibles avec une graduation de la taille des diamètres (12) : 5 – 7.5 – 10 – 12.5 – 15 – 20 – 25 – 35 – 40 – 50 – 60.

On dispose d'autre part, d'un collimateur spécifique à ouverture variable nommé IRIS® (ce collimateur permet des traitements très conformationnels grâce à la modulation de la collimation et des traitements plus rapides tout en réduisant le nombre d'UM jusqu'à 60%).

Il propose l'utilisation de faisceaux de tailles multiples à partir de chaque position du bras. Les collimateurs utilisés permettent une répartition de la dose très sculptée et présentent une faible pénombre des faisceaux.

Le robot a la possibilité de s'arrêter sur 100 positions différentes appelées des « nœuds » et il existe 12 directions par nœuds. Ainsi le Treatment Planning System (TPS) dédié au Cyberknife® peut créer des plans de traitement isocentrique comme non isocentrique, multicentrique et se conformer au mieux aux volumes cibles délinées.

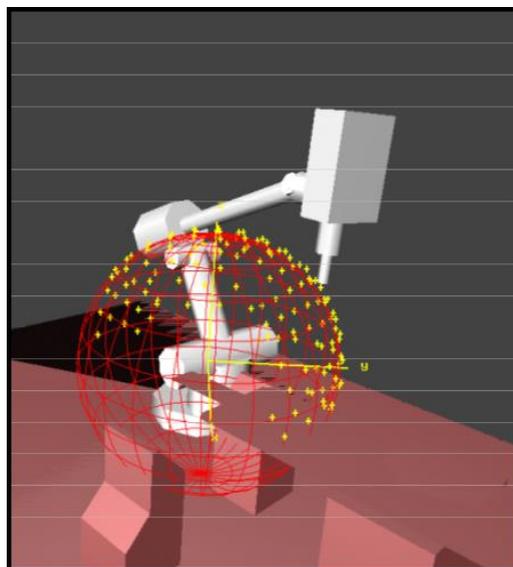
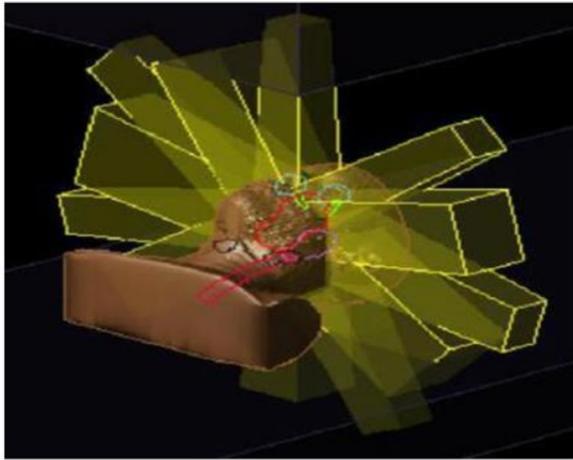
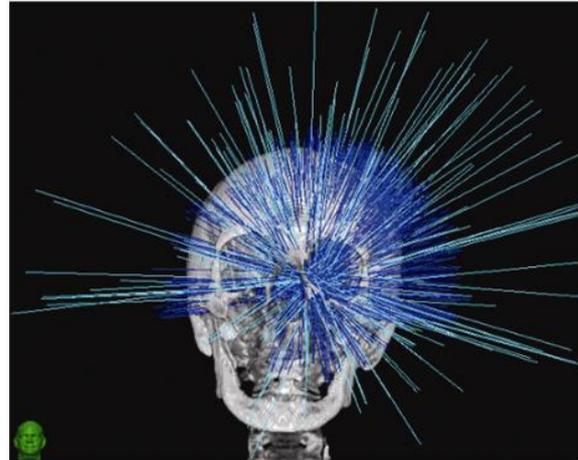


Figure 17 : Modélisation du nombre de noeuds (représentés par les points jaunes) que peut trouver le bras de traitement pour planifier un traitement autour d'un volume cible (113)

Le Cyberknife® utilise un mode de traitement non coplanaire en pratique.



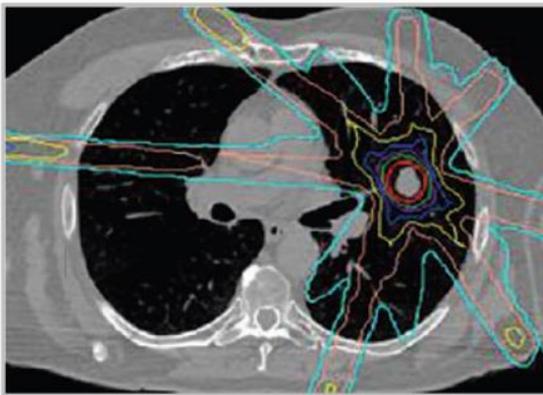
Systèmes de Radiothérapie conventionnelle 6 Fx coplanaires



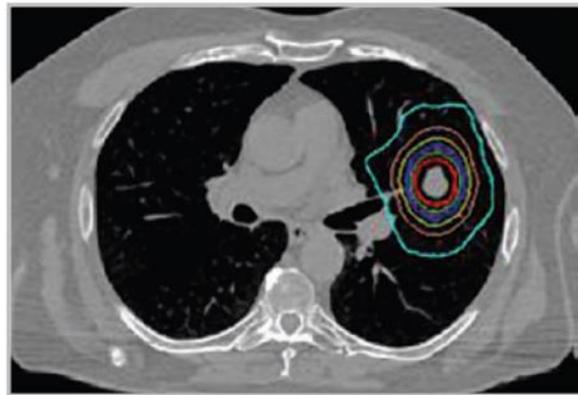
Système Cyberknife 208 Fx non coplanaires

Figure 18 : Comparaison des deux systèmes de planification de traitement (114)

De part cette modalité technique, la distribution de la dose se fait avec de multiples points d'entrées : elle permet une épargne maximale des structures saines adjacentes



Distribution de dose avec accélérateur conventionnel
Faible gradient de dose
Faisceaux coplanaires



Distribution de dose avec le Cyberknife
Fort gradient de dose
Faisceaux non coplanaires

Figure 19 : Différences de la distribution de dose entre radiothérapie conventionnelle et Cyberknife® (114)

La mobilité des tumeurs induite par la respiration cause une incertitude de ciblage significative (notamment dans le poumon, le foie et le pancréas). Les marges utilisées en radiothérapie conventionnelle ne sont pas acceptables pour la délivrance de fortes doses. Le suivi des mouvements respiratoires et la correction de la position du patient se fait en temps réel par le robot (système de tracking vrai). Aucun réalignement manuel humain du patient n'est nécessaire, la synchronisation respiratoire n'est pas utile. Le contrôle continu par imagerie permet de suivre directement les repères internes et non le mouvement externe du patient.

Pour les lésions crâniennes, le robot se repère avec la boîte crânienne au moyen de 2 images à 45 degrés qui doivent être superposables aux images de référence initiales. Il est assumé que si la boîte crânienne bouge, la lésion cérébrale bouge aussi.

Concernant les lésions pulmonaires, soit la lésion n'est pas visible sur le système d'imagerie, et c'est le rachis qui est « tracké » ; soit la lésion est vue sur les clichés de l'imagerie embarquée et la lésion est donc trackée directement. Ce système de suivi de la respiration « Synchrony », est basé sur la visualisation de la tumeur directement en images RX.

Pour les localisations hépatiques ou prostatiques, des fiduciaires sont implantés à proximité de la tumeur, et constituent le repère qui est suivi en temps réel par le robot.

La correction automatique des mouvements intra-fraction se fait en continu tout au long du traitement c'est-à-dire qu'il corrige tous les mouvements infra-millimétriques de translation et de rotation de la cible. Ce procédé de contrôle par l'image est intégré et complètement automatisé sans intervention humaine.

Comme toute technique de stéréotaxie, la précision millimétrique permet de réduire les marges et d'épargner au mieux les tissus sains.

On retiendra comme caractéristiques innovantes :

- Une liberté de mouvement permise par le bras robotisé
- Une haute conformation au volume traité et un fort gradient dose
- Une précision du positionnement et repositionnement
- Le « Tracking » via le système d'imagerie rayons X qui est complété par un système optique de suivi de cible en temps réel qui permet de repérer en permanence la lésion à irradier
- Un traitement délivré sur toutes les localisations
- Une préservation des tissus sains maximale

En pratique, le Cyberknife® est présent dans plus de 120 centres. Quarante-cinq pourcent des localisations traitées sont des tumeurs cérébrales, 18% de tumeurs pulmonaires, 13% de lésions vertébrales et 6% de tumeurs hépatiques. On peut également proposer des traitements pour des néoplasies ORL et prostatiques (notamment récidives après radiothérapie externe ou curiethérapie) (113).

Néanmoins ce nouvel outil présente des limites.

Tout comme les autres appareils qui délivrent de fortes doses par fraction, on ne connaît pas précisément la radiobiologie de ce type de traitement. Il est fondamental de poursuivre les recherches notamment sur la toxicité tardive de ce type d'irradiation. Il semble cependant que les travaux sur ce sujet soient rassurants (115–117).

D'autre part, cette technologie de haute précision impose un temps de traitement parfois difficilement compatible avec son application clinique. En effet, un patient de 70 ans traité sur une localisation rachidienne douloureuse va péniblement pouvoir rester quarante minutes sur la table de traitement nécessaire pour sa séance. On se heurte ici à un problème fondamental : l'idéal d'un traitement de radiothérapie et sa faisabilité clinique. De la même façon, il paraît délicat de réussir à immobiliser un patient avec un masque thermoformé qui souffre d'une insuffisance respiratoire pendant l'heure de traitement.

Le vrai défi est de trouver un compromis entre une technologie innovante qui permet un traitement ultra précis avec une toxicité minimale et un patient malade avec ses paramètres cliniques.

III. Rationnel de l'étude

La radiosensibilité d'un tissu dépend de la dose physique totale que l'on peut appliquer mais aussi du tissu sain environnant. Une augmentation significative de la dose par fraction peut avoir un effet majeur sur la dose biologique effective (BED). Avec les techniques innovantes, il n'y a presque plus de limites sur les possibilités d'augmenter la dose au niveau de la cible tout en épargnant les tissus sains avoisinants.

Si on considère la radiosensibilité d'un tissu, il faut s'intéresser à la limite de la dose tolérable des tissus sains avoisinants. Dans ce sens, si la radiosensibilité intrinsèque de la cible est inférieure à la moyenne observée en clinique, on se trouve devant des cibles dites radiorésistantes.

Aujourd'hui, la RTS, exploitant la délivrance de fortes doses, est disponible en pratique. Il est donc d'actualité de reconsidérer la radiothérapie comme modalité de traitement ablatif exclusif même dans des tissus dits « radiorésistants ». Les doses délivrées grâce à la radiothérapie stéréotaxique débordent probablement du modèle linéaire quadratique (118,119). L'équivalence de dose en BED permet en partie d'appréhender l'impact biologique de ces fortes doses.

D'autre part, on évoque également que ces doses uniques élevées sont à même de venir à bout de la radiorésistance des cellules souches tumorales, notamment par leur impact sur l'hypoxie environnante (79).

La RTS est utilisée dès 1995 dans les localisations intracrâniennes. Une étude rétrospective rapportait l'expérience d'un centre sur la radiochirurgie des métastases cérébrales avec un recul de 7 années. Ce travail regroupait l'analyse de 248 patients consécutifs, qui présentaient une ou plusieurs lésions cérébrales secondaires de moins de 4 cm (au total 421 lésions). La dose administrée était 15 Gy en 1 fraction. Les taux de contrôle local étaient d'environ 85% à 1 an et 65% à 2 ans. Il est à souligner que les tumeurs radiorésistantes avaient des taux de contrôle similaires aux autres tumeurs (tumeurs considérées comme radiorésistantes : rein, mélanome, sarcome) (120).

Cette impression est d'ailleurs retrouvée dans l'étude de Flickinger (121) où le contrôle local après radiochirurgie d'une localisation cérébrale unique est meilleur sur des histologies a priori radiorésistantes comme le mélanome ou le cancer du rein (comparé à des histologies comme le cancer du sein ou celui du poumon).

On peut ajouter à ces résultats l'étude de Brown (122) qui a étudié la radiochirurgie sur des histologies dites « radiorésistantes » comme le cancer rénal et le mélanome. Quatre-vingt métastases cérébrales provenant de carcinome rénal (16), de mélanome (23) et de sarcome (2) ont été traitées par radiochirurgie. La dose prescrite était en fonction de la taille tumorale : 20 Gy en 1 fraction si la taille était inférieure à 20 millimètres et 18 Gy si la taille était supérieure à 20 millimètres.

La SG était de 14,2 mois après radiochirurgie. Sur la base d'une analyse univariée, le statut de la maladie systémique ($p=0,006$) et l'état général du malade selon la classification RPA ($p=0,005$) étaient associés significativement à la survie.

La SG était de 23,5 mois pour les patients dans le groupe RPA de classe I et de 10,5 mois pour les patients dans le groupe RPA de classe II ou III.

Il y avait une tendance ($p=0,12$) à une amélioration de la survie chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales (17,8 mois) par rapport aux patients atteints de mélanome (9,7 mois).

Sur les 35 patients ayant eu une imagerie de suivi, 9 (12%) des 73 tumeurs ont récidivé localement. Les patients ayant reçu une radiothérapie de l'encéphale en totalité (EIT) en plus de la radiochirurgie avaient un contrôle local à 6 mois de 100% par rapport à 85% ($p=0,018$) dans le groupe radiochirurgie seul.

Dans le cancer du rein, la radiothérapie dite conventionnelle est utilisée initialement dans la stratégie thérapeutique comme thérapie palliative. Déjà dans les années 1990, on la prescrit notamment pour ses propriétés anti-douleurs (123).

Avant les années 2000, Karlsson s'intéresse aux métastases cérébrales de cancers rénaux (124) : 86 patients atteints de métastases cérébrales de carcinomes rénaux à cellules claires sont traités par radiochirurgie (par Gammaknife®) sur une ou plusieurs localisations (14 patients traités plus de deux fois). Cinq patients ont été opérés après la radiochirurgie, 1 patient a présenté une récurrence tumorale, 1 patient a eu une hémorragie cérébrale dans une autre localisation que celle traitée. La dose de prescription allait de 12 à 53 Gy avec une dose moyenne de 25 Gy. Le volume médian de la tumeur était de 3,0 cm³ (0,1-25). La survie globale était de 8,2 mois. Pour les 50 patients avec une seule métastase, la survie était de 8,4 mois et elle était de 8,0 mois pour les 36 patients pluri métastatiques ($p > 0,22$). Ainsi, le nombre de métastases cérébrales lors du traitement n'a pas impacté la survie. Ce travail suggère donc que cette technique de traitement pourrait être proposée même chez des patients avec de multiples localisations cérébrales synchrones.

Le contrôle local des métastases cérébrales de cancer du rein par la radiothérapie stéréotaxique a été aussi montré dans l'étude de Lav K Goyal (125). En effet, seulement 4 des 47 tumeurs traitées (9%) ont récidivé. La dose de prescription était de 18 Gy sur l'isodose 60%. Il est également rapporté que l'adjonction d'un traitement par EIT n'a pas modifié le contrôle local.

A noter que cette étude suggère que l'adjonction de l'EIT serait bénéfique aux patients porteurs de plusieurs localisations secondaires cérébrales initiales. Les patients avec une lésion cérébrale unique ont développé une autre métastase cérébrale dans 23% des cas seulement, alors qu'ils sont 60% à rechuter en cérébral dans le groupe de patients présentant plusieurs métastases (au moins 2). Un traitement par RTS sans EIT nécessiterait donc une compliance du patient à la surveillance rapprochée (par IRM) afin de dépister une récurrence précocement.

La question est alors de savoir si le schéma d'irradiation stéréotaxique ciblé peut s'associer à l'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT). Il est admis que l'EIT permet un contrôle local cérébral mais au prix d'une altération significative des fonctions cognitives (126,127).

Il reste à déterminer quelles sont les indications précises de l'une ou l'autre des techniques d'irradiation ou l'association des deux. Cette question n'est pas abordée dans notre travail.

En ce qui concerne la tolérance, la radiochirurgie propose un traitement avec peu d'effets secondaires. En effet, beaucoup de publications vont en ce sens (121,122,126,128,129).

On se doit de distinguer la radiothérapie stéréotaxique cérébrale fractionnée (fractionnement conventionnel de 2 Gy par fraction) et la radiothérapie hypofractionnée.

La radiothérapie hypofractionnée était auparavant réservée aux situations palliatives. Il existait peu de données disponibles et de nombreux schémas ont été utilisés sans preuve scientifique.

En 2016, Schlienger et al publient des recommandations sur la prescription de la dose en stéréotaxie intracrânienne et proposent des éléments pour guider le choix de la technique

d'irradiation. Les 3 paramètres qui doivent guider le choix de la technique sont la taille, le type histologique et la topographie lésionnelle (129).

Tableau 1
Radiochirurgie des métastases : comparaison des doses recommandées selon la taille/volume.

Étude	Diamètre		
	≤ 20 mm (Gy)	21–30 mm (Gy)	31–40 mm
RTOG ^a [10]	21–24	20	18 Gy
Wiggenraad et al. ^b [11]	20–24	18	Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

^a Tumeurs primitives et secondaires en majorité traitées par une irradiation encéphalique totale avant ou après la radiochirurgie.

^b Métastases en majorité traitées par une irradiation encéphalique totale avant ou après la radiochirurgie.

Figure 20 : Schémas de prescription recommandés selon la taille et le volume lésionnel (129)

Au-dessus de 3 cm de diamètre il est préférable d'envisager une radiothérapie stéréotaxique davantage fractionnée.

Après une revue de la littérature, Wiggenraad (130) a rapporté seulement quatre publications qui étudiaient la question du schéma de prescription dans un traitement de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sur des localisations cérébrales secondaires : deux travaux avec cinq fractions de 7 Gy, un troisième avec trois fractions de 10 Gy et le quatrième avec trois fractions de 13–14 Gy. L'étalement des traitements n'était pas précisé. Le taux de contrôle local à un an était de 70–76 % pour des métastases de plus de 3 cm (avec trois fractions de 10 Gy), avec 0 à 6 % de nécroses, ce qui paraît être un résultat intéressant par rapport aux résultats de la radiochirurgie. Il ressort également que pour des métastases de 0 à 4 cm (traitées avec trois fractions de 13–14 Gy), le taux de contrôle local était de 86 % et le taux de nécroses de 0 à 12 %. Il s'est appuyé sur ces données et sur les taux élevés de nécroses après radiochirurgie pour des lésions de plus de 3 cm, pour préciser les indications de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée.

Blonigen et al (131) ont observé 10 % de nécroses symptomatiques et 4 % de nécroses asymptomatiques suite au traitement de 173 métastases cérébrales traitées par radiochirurgie par un accélérateur linéaire, délivrant une dose moyenne 18 Gy. Il faut ajouter que 63 % des patients avaient reçu une irradiation encéphalique totale au préalable.

Les auteurs en ont conclu des contraintes sur le tissu cérébral sain : lorsque le V10 (volume de l'encéphale qui reçoit 10 Gy) est supérieur à 10,5 cc ou le V12 (volume de l'encéphale qui reçoit 12 Gy) est de plus de 7,9 cc, il est nécessaire de fractionner la dose. Il n'y a pas de limite inférieure à l'emploi de la radiothérapie fractionnée pour une petite lésion traitable par radiochirurgie, dans la mesure où il y a des avantages potentiels à utiliser cette technique.

Plusieurs équipes ont déjà rapporté la faisabilité et la bonne tolérance d'un traitement par Cyberknife® sur des métastases intracrâniennes. Un travail mené sur le centre de Caen en 2017, a proposé un schéma d'irradiation délivrant 30 Gy en 3 fractions pour les rechutes cérébrales oligométastatiques. Cent vingt-deux patients, ce qui représentaient 201 lésions traitées, ont été inclus dans l'étude. La plupart des patients étaient suivis pour un cancer pulmonaire (60 %) ou un mélanome (17 %). La majorité des patients était en situation de rechute métastatique unique (71 %). Les patients ont eu un suivi médian de 7,9 mois (extrêmes : 1–30 mois). La probabilité de survie globale à 6 et 12 mois étaient respectivement de 80,5 % et 67,4 % et la survie sans progression locale à 6 et 12 mois étaient respectivement de 88,3 % et 75 %. Cette irradiation délivrée par Cyberknife® a été bien tolérée (132).

Nous venons de voir que l'irradiation stéréotaxique des localisations secondaires intracrâniennes dans le cancer du rein permet un bon contrôle local et se déroule sans toxicité majeure.

Peut-on alors envisager le traitement par stéréotaxie de localisations extracrâniennes ?

Après l'avènement de la stéréotaxie intracrânienne, l'utilisation de cette technique innovante en extracrânien a débuté rapidement (133).

La principale problématique du traitement devient alors le repositionnement du patient et l'immobilisation de la cible. Il faut de plus, pour certaines localisations notamment abdominales, nécessairement s'affranchir des mouvements respiratoires ce qui rend le traitement complexe. Les premiers traitements ont été délivrés sur des métastases hépatiques (2 séances de 20 Gy, à un mois d'intervalle). Les premiers résultats sont encourageants sur le plan de la tolérance du foie sain et de la faisabilité de la technique (134).

Dans le traitement de tumeurs pulmonaires, l'application de la stéréotaxie avait l'ambition de proposer un traitement local ablatif de tumeurs pulmonaires primitives inopérables et de métastases pulmonaires. En 2004, Wulf et al exploitent les données sur 41 patients qui présentent une tumeur pulmonaire inopérable (135). Il compare 3 schémas de traitement : 3 fois 10 Gy, 3 fois 12 Gy et 1 fois 26 Gy. Les taux de contrôle local pour les tumeurs primitives et les métastases pulmonaires atteignent 92% et 80% respectivement à plus d'un an du traitement initial, avec un effet dose significatif. Concernant la tolérance, peu de toxicités sont rapportées en dehors d'une pneumopathie radique symptomatique (grade 2) survenue chez 2 patients, traitée avec succès par corticoïdes oraux.

Cette technique semble constituer une vraie alternative à la chirurgie pour des localisations métastatiques comme le poumon ou le foie, avec un excellent contrôle local et une très bonne tolérance.

Qu'en est-il de son application sur des localisations secondaires extracrâniennes de cancer du rein ?

L'article de Zelefsky et al, publié en 2012, nous apporte des éléments clés sur l'efficacité des fortes doses en radiothérapie : il rapporte le contrôle local après traitement par radiothérapie hypofractionnée (18 à 24 Gy délivrés 1 à 5 fractions) en modulation d'intensité de métastases extracrâniennes provenant de tumeurs rénales. La survie sans progression à 3 ans était de 44%. La survie sans progression à 3 ans chez les patients ayant reçu une dose unique élevée (24 Gy), une faible dose unique (< 24 Gy) ou un traitement multifractionné était de 88%, 21% et 17%, respectivement. Le fractionnement et la dose totale délivrée sont ressortis de l'analyse significativement corrélés au contrôle local (64).

Ce travail suggère que les 2 paramètres primordiaux d'un traitement par radiothérapie sur ces localisations secondaires de cancer du rein sont la dose totale et le fractionnement. Plus la dose totale est élevée et plus le fractionnement est faible, meilleur est le contrôle local. Ces deux paramètres sont en faveur d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique.

Concernant les métastases osseuses rachidiennes dans le cancer du rein, une revue des essais a été publiée en 2018 par Smith et al (136). Elle reprend les principales études sur l'irradiation stéréotaxique de ces lésions secondaires. Les résultats sont largement en faveur de son utilisation : le taux de contrôle local est de 71,2 à 85,7% à un an, significativement supérieur à un traitement conventionnel par radiothérapie externe, avec une toxicité faible.

Dans une des études (137), l'amélioration des douleurs était rapportée chez 97,4% des patients 1 mois après la délivrance du traitement. Par ailleurs, après 37 mois de suivi, 89,5% avaient leurs douleurs contrôlées. Dans l'analyse des survies, un temps d'apparition long des lésions vertébrales secondaires, défini comme plus d'un an depuis le diagnostic principal, et un indice de Karnofsky > 70%, étaient corrélés à une augmentation de la survie (136).

Une autre étude précisément sur l'irradiation stéréotaxique des cancers du rein, a montré les résultats de l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique chez 58 patients atteints de carcinome à cellules rénales (50 métastases de cancer rénal et 8 cas de carcinomes rénaux primitifs). Les taux de réponse, les taux de contrôle local et les effets indésirables ont été évalués de manière rétrospective (138).

Les schémas de fractionnement les plus couramment utilisés étaient : 4 fractions de 8 Gy, 4 fractions de 10 Gy et 3 fractions de 15 Gy, sur un étalement d'une semaine. Les lésions tumorales traitées ont totalement régressé chez 30% des patients entre 3 et 36 mois, alors que 60% des patients ont présenté une réduction partielle du volume ou une stabilité après un suivi médian de 37 mois (écart-type 17,4 mois). Sur les 162 tumeurs traitées, seulement trois lésions ont récidivé, donnant un taux de contrôle local de 90 à 98%. Il faut prendre en compte que 8% des sites n'étaient pas évaluables. Le délai de propagation systémique était de 9 mois.

En analyse multivariée, les patients avec une à trois métastases, les récurrences locales après néphrectomie ou les tumeurs primitives inopérables ont eu moins de récurrences à distance (13/23 récurrences) et des durées de survie plus longues par rapport aux patients avec plus de 3 métastases (24/27 récurrences).

Dans un travail cette fois prospectif, Svedman et al ont voulu évaluer le contrôle local et l'innocuité de la RTS dans le cancer du rein. Il a randomisé 30 patients atteints d'un carcinome à cellules claires métastatique ou primaire inopérable (139). Quarante-deux lésions ont été traitées. Les fractionnements les plus fréquemment utilisés étaient 4 fractions de 8 Gy, 4 fois 10 Gy, 2 fois 15 Gy ou 3 fois 15 Gy, prescrits à la périphérie du PTV. Une réponse complète a été observée chez 21% des patients et 58% des patients ont présenté une réduction partielle du volume ou une maladie localement stable après un suivi médian de 52 mois (extrêmes 11–66) pour les patients en vie et de 18 mois (extrêmes 4–57) pour les patients décédés. Une progression locale a été observée sur deux lésions seulement. La survie globale était de 32 mois.

Ces études nous montrent l'intérêt et la faisabilité de ce traitement local dans la pathologie maligne rénale.

Notre travail a pour objectif de suggérer la place de la RTS dans la prise en charge des métastases de cancer rénal ou de primitifs rénaux. Nous avons pour cela recueilli les données des patients traités au CHU de Tours de 2010 à 2018, dans cette indication.

Notre critère principal est la survie globale. Nos critères secondaires sont la survie sans progression, le contrôle local, et la tolérance du traitement.

IV. Matériel et méthodes

IV.1. Type d'étude et sélection des patients

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective unicentrique, reprenant l'ensemble des dossiers des patients atteints d'un cancer rénal, ayant bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® au CHRU BRETONNEAU de Tours entre 2010 et 2017.

La recherche a été effectuée dans la base de données de traitement du Cyberknife® : la Cyberknife® Data Management System (CDMS). Nous avons recueilli les données de 123 patients.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- âge supérieur ou égal à 18 ans,
- présenter un cancer rénal et avoir bénéficié d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife®,
- avoir reçu au moins une séance de traitement.

Les critères d'exclusion étaient :

- un cancer primitif non rénal,
- un doute sur l'histologie de la métastase (autre néoplasie évolutive),
- un traitement prévu en stéréotaxie mais qui a été réalisé selon d'autres modalités,
- un traitement programmé en stéréotaxie mais dont le traitement n'a jamais été fait.

Au total, nous avons exploité les dossiers de 110 patients, 13 patients ayant été exclus de l'analyse.

Les patients inclus présentaient tous un cancer du rein localisé ou métastatique.

Nous avons inclus les données de 3 patients traités au niveau de leur tumeur primitive rénale par RTS.

Les raisons de cette modalité de traitement étaient justifiées dans la RCP :

- le 1^{er} patient avait un antécédent de chirurgie partielle sur rein unique
- le 2^{ème} patient avait une pathologie pulmonaire maligne métastatique (geste opératoire sur le second cancer rénal déraisonnable)
- le 3^{ème} patient avait présenté une récurrence locale d'un carcinome urothélial en regard de l'uretère opéré.

Le caractère métastatique de la pathologie était renseigné à l'inclusion « statut métastatique initial », avec la précision de leur localisation : pulmonaire, cérébrale, osseuse, ganglionnaire, surrénale, foie-pancréatique, « autre », ainsi que le site de la première récurrence.

Soixante-dix-sept patients présentaient un cancer localisé (70%) et 33 patients étaient d'emblée métastatiques (30%) lors du diagnostic de cancer rénal.

Les données ont été extraites à partir de la consultation des dossiers médicaux et du logiciel DDP (Dossier Patient Partagé) du CHRU de Tours, complétées par les données papiers en cas d'élément manquant. Le recueil de données téléphoniques a été nécessaire pour les patients suivis dans un autre centre. L'utilisation des données respectaient la loi de Bioéthique 2004.

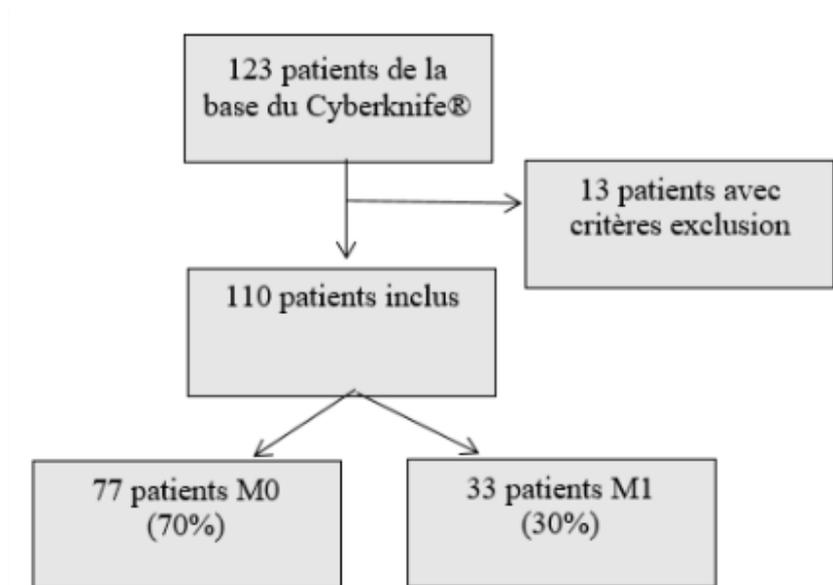


Figure 21 : Diagramme de flux de l'étude

L'année de traitement par radiothérapie stéréotaxique était précisée. Les prescriptions de dose en fonction du site traité sont restées constantes pendant les 7 années de recueil. L'indication de stéréotaxie était décidée soit par une RCP, soit par le médecin spécialiste en radiothérapie qui posait l'indication en consultation de suivi.

Après l'étude de la population dans sa globalité, nous avons séparés l'effectif en trois sous-groupes pour l'étude spécifique de trois catégories de patients.

Une métastase était définie comme une dissémination de la maladie à distance du site primitif diagnostiqué sur le bilan d'extension ou bien, comme toute récurrence locale ou à distance de la maladie rénale.

Le statut « unique métastase » était attribué aux patients qui avaient une récurrence locale ou à distance de la maladie sur un unique site.

Le statut « oligométastatique » regroupait les patients qui avaient de 2 à 4 métastases dans le même organe ou dans des organes différents.

Le statut « polymétastatique » était attribué aux patients ayant strictement plus de 4 métastases.

Cette stratification a été faite au moment de la 1^{ère} récurrence.

IV.2. Modalités des traitements

La consultation d'annonce était faite par un radiothérapeute lors d'une consultation dédiée avec information du patient sur les bénéfices et les toxicités éventuelles du traitement. Ensuite, une consultation paramédicale était programmée pour reprendre les informations clés et une brochure d'information était remise au patient.

Le scanner dosimétrique était réalisé avec un système de contention adapté au site traité. La planification du traitement pouvait nécessiter une injection de produit de contraste qui était planifiée par le médecin référent.

La délimitation des volumes cibles et des organes à risque était faite par le médecin.

La prescription médicale était faite sur l'isodose d'enveloppe 80%.

Pour les prescriptions médicales en stéréotaxie, il est habituel de ne pas utiliser les règles de dosimétrie de la radiothérapie conformationnelle (95% du volume doit recevoir entre 95 et 107% de la dose prescrite ; 100% du volume doit recevoir plus de 90% de la dose, rapport ICRU 62).

Pour illustrer cette prescription, prenons comme exemple une prescription de 60 Gy sur l'isodose 80% en 3 fractions. Les contraintes aux organes à risque s'appliquent sur la dose prescrite de 60 Gy délivrée en 3 séances. On cherche à délivrer à l'intérieur du PTV une dose comprenant au moins les 20% supplémentaires de la dose prescrite (ici 75 Gy). La technique utilisée permet d'obtenir un fort gradient (décroissance de dose) et de délivrer une dose hétérogène au sein du volume cible.

Concernant l'irradiation d'une localisation pulmonaire, le scanner dosimétrique était réalisé sans injection. Le GTV était délimité sur les 3 scanners réalisés en respiration libre puis aux 2 temps respiratoires pour constituer un volume de traitement : l'ITV.

A ce volume était ajoutée une marge adaptée à la localisation de la tumeur ou à la taille tumorale (marge de 3 mm environ). La dose de prescription variait en fonction de la localisation tumorale dans le champ pulmonaire, allant de 60 Gy en 3 fractions de 20 Gy pour les tumeurs périphériques à 60 Gy en 4 fractions de 15 Gy voire 8 fractions de 7,5 Gy pour les tumeurs centrales (93).

En vue du traitement d'une localisation cérébrale, une IRM cérébrale en position de traitement était réalisée dans les 8 jours précédant le début du traitement. Le volume cible était délimité à partir de la prise de contraste sur l'IRM T1 injecté au gadolinium pour les tumeurs en place ou la cavité opératoire en cas de chirurgie. La dose de prescription sur le volume était de 33 Gy, 3 fractions de 11 Gy, délivrée un jour sur deux. Le PTV était de 2 millimètres. Certains patients ont été traités par stéréotaxie sur une localisation secondaire cérébrale après la réalisation d'un EIT de 30 Gy en 10 séances ; dans ce cas, la dose était limitée à 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy sur la lésion évolutive post EIT.

Concernant le traitement d'une localisation osseuse métastatique, la lésion a été délimitée en fenêtre osseuse selon les règles de l'article référence de Bichon et al. Le schéma de traitement était de 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy (140).

Pour le traitement des localisations ganglionnaires, le scanner de planification de traitement était injecté. La délimitation de la cible était réalisée en y ajoutant un PTV de 3 millimètres. Le schéma de prescription variait en fonction de la proximité d'organes à risque. Le schéma était de 36 Gy en 6 fractions de 6 Gy pour la majorité des patients.

Concernant les traitements intéressants les localisations secondaires hépatiques ou pancréatiques, des fiduciaires étaient systématiquement implantés à proximité de la cible de traitement. Ils permettent un recalage précis avant chaque séance de radiothérapie. La lésion était délimitée sur un scanner dosimétrique avec injection de produit de contraste, agrémenté d'un PTV de 3 millimètres. La dose variait en fonction de la proximité du hile hépatique ou du tube digestif par rapport au volume à traiter : 45 Gy à 60 Gy en 3 fractions.

Enfin, les localisations surrenaliennes ou rassemblées dans le groupe « autre » (cette sous-catégorie regroupant les localisations rares comme une masse tissulaire para vertébrale, une masse cervicale extraganglionnaire ou des récidives dans la loge de néphrectomie) étaient délimitées individuellement avec une marge de 3 à 5 millimètres de PTV.

Tous les traitements planifiés et réalisés au Cyberknife® ont été contraints à une double validation physicienne et médicale avant la mise en traitement, et les contraintes de dose appliquées renvoient aux contraintes publiées par Grimm en 2011 (98).

Le traitement pouvait être réalisé initialement, être le traitement de la 1^{ère} récurrence (combiné ou pas à un autre traitement local ou systémique), ou n'intervenir qu'à partir de la 2^{ème} récurrence. L'association d'une radiothérapie stéréotaxique à un autre traitement local (chirurgie ou radiothérapie 3D) ou à un traitement systémique a été rapportée dans le recueil de données.

IV.3. Objectif principal de l'étude et objectifs secondaires

L'objectif principal de l'étude était la survie globale. Cet objectif a été ajusté sur le statut mono, oligo ou polymétastatique.

Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (locale et/ou systémique), le temps jusqu'à introduction d'un traitement systémique, le contrôle local et la tolérance du traitement (effets secondaires/toxicités).

IV.4. Evaluation de la survie sans progression et de la survie globale

Le suivi des patients était clinique et radiologique. L'oncologue médical référent recevait le patient avec un scanner thoraco abdomino-pelvien, tous les 6 mois pour les patients néphrectomisés.

Pour les patients métastatiques, le suivi était plus rapproché, tous les 3 mois, avec un scanner thoraco abdomino-pelvien, associé parfois à une IRM cérébrale pour le suivi des progressions cérébrales secondaires.

IV.5. Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques STATVIEW® software (SAS Institute, Inc., Cary, NC) and R software (3.5.1).

Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont données en médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

L'analyse de la survie sans récurrence et de la survie globale a été réalisée par la méthode de Kaplan Meyer et les comparaisons entre les groupes au moyen de tests du LogRank.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

Perspectives : suggérer la place de la radiothérapie stéréotaxique chez des patients atteints de cancers rénaux (quelle population/quelles conditions/quelle irradiation).

V. Résultats

V.1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patients

Au total, 110 patients atteints de métastases de cancer rénal ou de primitif rénal traités au Cyberknife ont été inclus dans le cadre de cette étude. L'âge médian était de 66 ans (43,4 – 93). Le ratio homme/femme était de 2,05 hommes pour 1 femme.

Concernant le statut métastatique, 77 patients (70%) étaient non métastatiques initialement.

Les 33 patients présentant un statut métastatique dès le diagnostic concernaient les localisations suivantes : 19 atteintes pulmonaires, 13 osseuses, 8 cérébrales, 10 ganglionnaires, 3 avec localisation surrénalienne, 4 hépato-pancréatiques et 3 dans le groupe « autres ». On rappelle que sous ce terme « autre » était désignées des métastases rares de type localisation dans les tissus mous ou des récurrences dans la loge de néphrectomie.

La médiane de suivi des patients entre le diagnostic initial et la date des dernières nouvelles (décès ou fin de la période de surveillance dans notre étude) était de 65 mois (7 - 335).

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans la tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques initiales des patients

	Population initiale
	n=110
<i>Sexe, n (%)</i>	
Femme	36 (32,7)
Homme	74 (67,3)
<i>Age moyenne (ans), médiane (min-max)</i>	66 [43-93]
<i>Cancer rénal primitif, n(%)</i>	
unilatéral	104 (94,5)
bilatéral	6 (5,5)
<i>Chirurgie initiale du primitif, n (%)</i>	
Non	16 (14,5)
Oui	94 (85,5)
<i>TNM, (n = 69 patients évaluables) n (%)</i>	
T1	17 (24,6)
T2	22 (31,9)
T3	30 (43,5)
T4	0 (0)
<i>Histologie, n (%)</i>	
carcinome cellules claires	89 (85,6)
carcinome papillaire	4 (3,8)
carcinome tubulo papillaire	2 (1,9)
carcinome urothélial	5 (4,8)
Composante sarcomatoïde	4 (4,8)
<i>Statut Métastatique n (%)</i>	
M0	77 (70)
M1	33 (30)
<i>Sites primitifs envahis (n = 33) n (%)</i>	
Poumon	19 (57,6)
Os	13 (39,4)
Cérébral	8 (24,2)
Ganglionnaire	10 (30,3)
Surrénale	3 (9,1)
Foie/pancréas	4 (12,1)
Autre	3 (9,1)
<i>Traitement local initial complémentaire n (%)</i>	26 (23,6)
<i>RT n (%)</i>	22 (20)
<i>3D n (%)</i>	6 (27,2)
<i>Stéréotaxie n (%)</i>	17 (77,2)
<i>Chirurgie n (%)</i>	8 (7,3)
<i>Traitement systémique initial instauré n (%)</i>	
Non	86 (78,2)
Oui	24 (21,8)

V.2. Caractéristiques des traitements de radiothérapie externe stéréotaxique dispensés

Cent soixante-trois traitements par radiothérapie ont été délivrés sur les 110 patients inclus : 134 par radiothérapie stéréotaxique et 29 par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RCT-3D) sur l'ensemble de la période étudiée.

Le délai médian entre le traitement par stéréotaxie et la date des dernières nouvelles était de 20,5 mois (1-99).

Tableau 6 : Description des prescriptions médicales en fonction de la localisation

Localisation traitée	Schéma de prescription : dose totale / nombre de fractions/dose par fraction
Pulmonaire	60 Gy en 3 fractions de 20 Gy 60 Gy en 4 fractions de 15 Gy 60 Gy en 8 fractions de 7,5 Gy
Cérébrale	33 Gy en 3 fractions de 11 Gy 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy
Os	27 Gy en 3 fractions de 9 Gy
Ganglionnaire	36 Gy en 6 fractions de 6 Gy
Hépto-pancréatique	45 Gy à 60 Gy en 3 fractions
Surrénalienne	45 Gy en 3 fractions de 15 Gy
Autres	Variable en fonction de la localisation

V.3. Traitement initial

Au cours de la prise en charge initiale : 94 patients (85,5%) ont bénéficié d'une chirurgie de la tumeur rénale primitive et 26 patients (23,6%) ont reçu un traitement initial complémentaire : 8 ont été opérés et 22 ont été irradiés (6 en RCT-3D et 17 en stéréotaxie).

De plus, 24 patients (21,8%) ont reçu, en complément de la chirurgie initiale, un traitement systémique : principalement du sunitinib (62,5%), de l'immunothérapie correspondant à un IFN/interleukine (20,9%), du sorafénib (8,3%), ou de l'évérolimus (8,3%).

Trois arrêts de traitement ont été rapportés suite à une intolérance à l'une de ces molécules ayant eu pour conséquence l'arrêt du traitement systémique ou un changement de ligne thérapeutique.

V.4. Suivi des patients et rechutes

V.4.1. Première récurrence

Lors de la première récurrence, la population était répartie de la façon suivante :

- 43 patients (40,2%) étaient métastatiques uni site,
- 32 (29,9%) étaient oligométastatiques,
- 32 (29,9%) étaient polymétastatiques,
- 3 patients n'ont pas récidivé.

Lors de cette 1^{ère} récurrence, 90 patients (84,1%) ont bénéficié d'un traitement local avec : 1 (0,9%) radiofréquence, 32 (29,9%) chirurgies et 67 (62,6%) radiothérapies externes dont 14 (20,9%) en RCT-3D et 53 (79,1%) en stéréotaxie.

Suite à ce 1^{er} évènement, 43 patients (40,2%) ont débuté un traitement systémique. Les molécules les plus prescrites étaient le sunitinib pour 29 patients (67,4%), l'évérolimus pour 5 patients (11,6%), le pazopanib (4 patients) et le sorafénib (3 patients). Nous avons également retrouvé dans 2 cas l'association carboplatine-gemcitabine et l'interféron, puis dans 1 cas du cabozantinib, de l'axitinib, l'association IL2-IFN, l'association proleukin et roferon et du nivolumab.

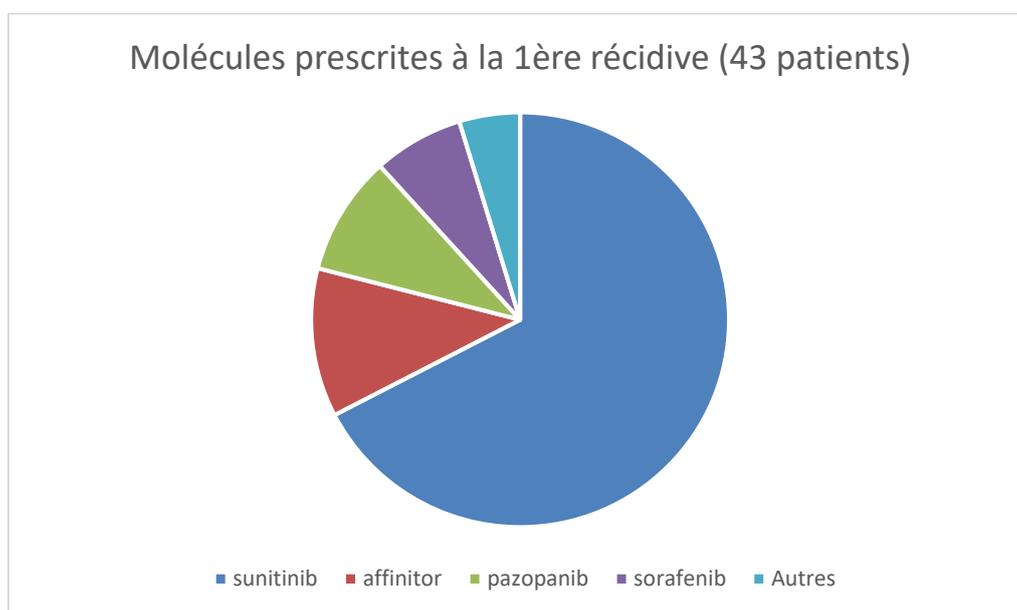


Figure 22 : Répartition des traitements systémiques à la première récurrence (40,2% de la population)

V.4.2. Deuxième récurrence

Parmi les 107 patients ayant récidivés, 79 patients ont présenté une 2^{ème} récurrence ou une poursuite évolutive.

Huit (10,1%) étaient métastatiques uni site, 36 (45,5%) oligométastatiques et 35 (44,3%) poly-métastatiques.

Cinquante-quatre patients (68,4%) ont bénéficié d'un traitement local : 11 chirurgies (13,9%) et 44 radiothérapies (55,7%) dont 41 RTS (93,2%). Au total, 45 traitements par radiothérapie ont été délivrés, un patient ayant été traité sur 2 localisations.

Dans l'ensemble, le traitement stéréotaxique a été très bien toléré, en dehors d'une hospitalisation pour hypertension intracrânienne, soit 2,3% de la population traitée.

Suite à cette 2^{ème} récurrence, 32 patients (40,5%) ont débuté un traitement systémique.

La molécule la plus prescrite était le sunitinib pour 14 patients (43,7%), suivi par le sorafénib (5 patients, 15,6%).

Les autres molécules prescrites étaient l'évérolimus (4 patients), l'association carboplatine-gemcitabine (2 patients), l'axitinib (2 patients), le cabozantinib (2 patients), le nivolumab (2 patients) et le vortriant (1 patient).

V.4.3. Troisième récurrence

Par la suite, 39 patients ont présenté une 3^{ème} récurrence. Vingt-cinq (64,1%) d'entre eux ont pu bénéficier d'un traitement local dont 4 opérés (10,3%) et 23 irradiés (59%) pour 24 traitements délivrés (un patient traité sur deux localisations). Parmi ces traitements par radiothérapie, 19 (79,2%) ont été réalisés en stéréotaxie.

La tolérance de ce traitement a été bonne dans l'ensemble avec néanmoins un décès au cours de la radiothérapie externe (traitement par RCT-3D sur une localisation secondaire vertébrale).

Vingt-trois patients ont débuté, suite à cette récurrence, un traitement systémique (59%) : 16 (69,6%) ont reçu un traitement par sunitinib, 3 (13%) par axitinib, 3 (13%) par affinitor et 2 par nivolumab. Pendant ces traitements, il y a eu 2 arrêts prématurés, un lié à la survenue d'un AVC et un pour intolérance.

V.4.4. Quatrième récurrence

Au total, 16 patients ont présenté 4 récurrences.

Parmi eux, 4 ont eu un traitement local, tous par RTS sans aucune toxicité rapportée. Par ailleurs, 9 ont débuté ou poursuivi un traitement systémique, principalement de type nivolumab pour 4 d'entre eux (44%).

V.5. Nombre de récurrences et nombre de lignes de traitements

Dans la cohorte étudiée, 107 patients ont présenté au moins une récurrence (97,3%).

La répartition était comme suit : 24,5% ont récidivé une fois, 35,5% ont récidivé 2 fois, 20,9% ont récidivé 3 fois et 16,4% ont récidivé 4 fois.

Le nombre moyen de récurrences était de 2 (0 - 4).

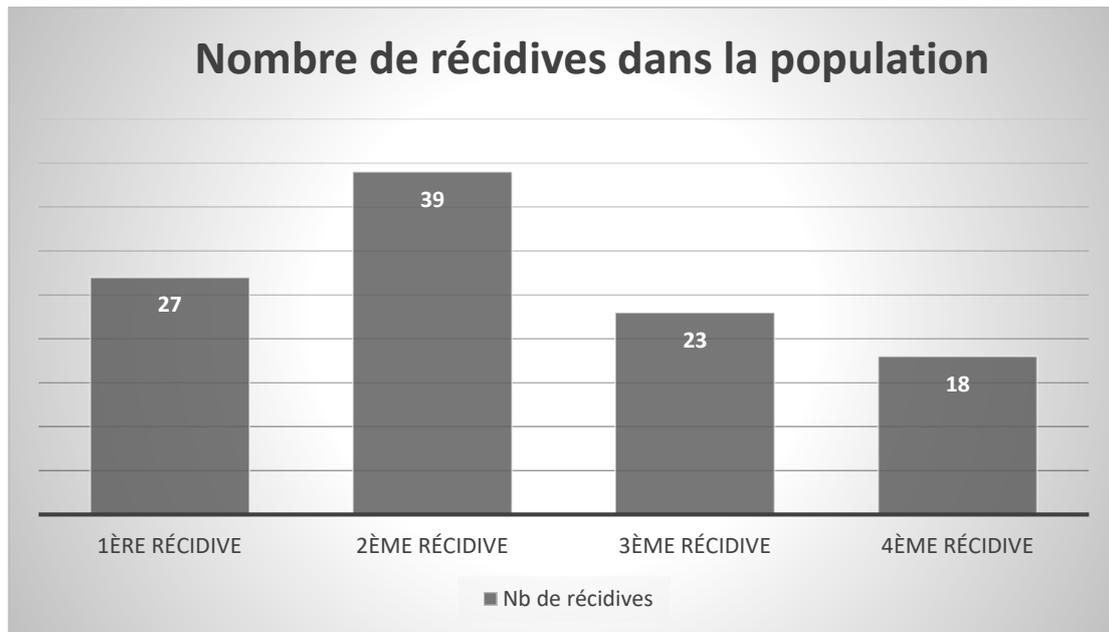


Figure 23 : Nombre de récurrences dans la population

Concernant le nombre de patients ayant reçu un traitement systémique (66,4% des cas) : 31,8% ont reçu une seule ligne de traitement, 20,9% ont reçu 2 lignes, 11,8% ont reçu 3 lignes et 1,8% des patients ont reçu 4 lignes de traitement. Seuls 33,6% des patients n'ont pas eu de traitement systémique.

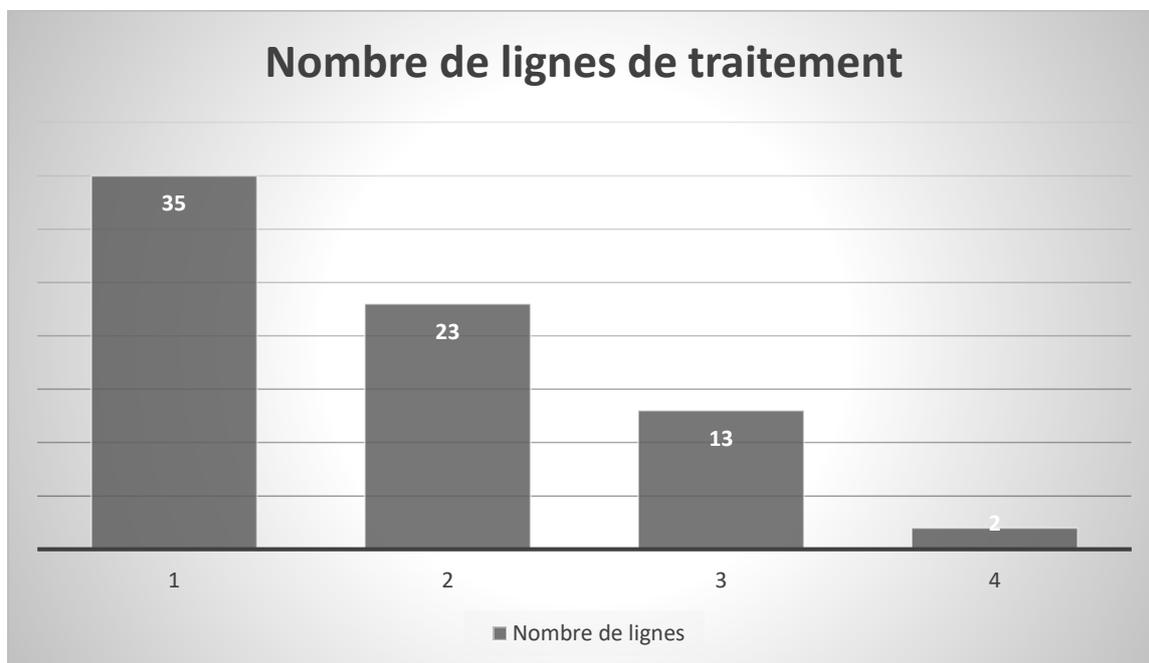


Figure 24 : Nombre de lignes de traitement systémique de la population

V.6. Temps jusqu'à introduction du traitement

Le délai médian entre le diagnostic et l'apparition de la 1^{ère} métastase (population globale) était de 12 mois (0-274).

Le temps médian avant la mise sous traitement systémique de la cohorte était de 12 mois (0-303).

Dans le sous-groupe des patients M0, le délai médian entre le diagnostic et l'apparition de la 1^{ère} métastase était de 27 mois (2-274) et le temps jusqu'à introduction du traitement systémique était de 34,5 mois (2-303).

Dans le sous-groupe métastatique d'emblée, le temps médian avant mise sous traitement systémique était de 0 mois (0-27).

V.7. Contrôle local

On considère un échec de contrôle local, quand l'évolution de la pathologie a nécessité l'introduction d'une deuxième modalité de traitement pour le site traité par radiothérapie (ré-irradiation, chirurgie ou traitement systémique).

Sur les 163 traitements dispensés par radiothérapie, 23 traitements (14%) n'ont pas permis un contrôle local.

Les échecs en RCT-3D ont été retrouvés dans 7 traitements sur les 29 traitements dispensés (24,1%). Ces échecs de traitement ont concerné exclusivement des localisations osseuses (28 lésions vertébrales et une sternale) avec des schémas de fractionnement de 30 Gy sur 10 séances (fractionnement de 3 Gy) ou de 20 Gy en 5 fractions (fractionnement de 4 Gy).

Seize traitements délivrés en RTS n'ont pas permis de contrôler les sites traités sur les 134 au total (11,9%). Ces rechutes étaient principalement des progressions locales après irradiation de localisations secondaires vertébrales ou de localisations dans la loge rénale (tumeur primitive rénale non opérée ou récurrence après chirurgie de carcinome urothélial).

Si on observe le sous-groupe des tumeurs primitives rénales, 2 ont récidivé après stéréotaxie et le 3^{ème} patient est décédé d'un deuxième cancer métachrone d'origine pulmonaire.

V.8. Tolérance du traitement

Lors de la première récurrence, sur les 67 patients traités, un patient (1,5%) a présenté une complication sévère nécessitant une hospitalisation pour syndrome d'hypertension intracrânienne. Le traitement était réalisé sur 3 localisations cérébrales sous-tentorielles, traitées dans la même séquence thérapeutique.

Lors de la 2^{ème} récurrence, 1 patient a été hospitalisé pour la même toxicité : il s'agissait également d'un traitement sur plusieurs localisations cérébrales (4 au total). Il faut préciser

qu'initialement 2 localisations devaient être traitées, et que les 2 autres ont été diagnostiquées sur l'IRM de préparation à la radiothérapie.

Lors des traitements dispensés pour la 3ème récurrence, il a été recensé 1 décès potentiellement imputable à la radiothérapie. Le décès est survenu alors que le patient était en cours d'une irradiation vertébrale rachidienne en RCT-3D sur un schéma de 30 Gy en 10 séances. La cause du décès n'a pas été rapportée.

La toxicité de l'ensemble des traitements par RTS a donc été de 1,5%.

V.9. Description des 3 sous-groupes métastatiques de notre population à la 1^{ère} récurrence

Les trois groupes de traitement ont été définis lors de la première récurrence. Les patients ont été divisés en groupes en fonction de leur nombre de métastases. Dans la population, 43 patients présentaient une unique métastase, 32 étaient oligométastatiques (de 2 à 4 métastases) et 32 étaient polymétastatiques (plus de 4 métastases).

Tableau 7 : Tableau descriptif des 3 sous-groupes

Sous-Groupes	1 méta n=43	Oligométa n=32	Polyméta n=32
Sexe			
Femme	14	14	8
Homme	29	18	24
Age moyen/médian (ans)	67,2/68	65,3 / 65	63,8 / 63,1
Histologie : carcinome cellules claires (%)	87,5	84,4	83,3
Chirurgie tumeur primaire : Oui (%)	95,3	90,6	24
Métastatique au diagnostic : n (%)	4 (9,3)	11 (34,4)	16 (50)
Répartition :			
Poumon	2 (50)	4 (36,4)	11 (68,8)
Os	2 (50)	7 (63,6)	3 (18,8)
Cérébral	0	1 (9,1)	6 (37,5)
Ganglionnaire	0	0	9 (56,3)
Surrénale	0	0	3 (18,8)
Foie/pancréas	0	0	3 (18,8)
Autre	0	0	2 (12,5)
Traitement complémentaire initial : n (%)	5 (11,6)	7 (21,9)	11 (34,4)
Chirurgie	1 (2,3)	3 (9,4)	4 (12,5)
Radiothérapie	4 (9,3)	7 (21,9)	8 (25)
3D	1	4 (57,1)	1 (12,5)
Stéréo	3	3 (42,9)	8 (100)
Traitement systémique	3 (7)	6 (18,8)	14 (43,8)
Première récurrence, Sites M+ : n (%)	43 (40)	32 (30)	32 (30)
Poumon	11 (25,5)	15 (46,9)	20 (62,5)
Os	9 (20,9)	13 (40,6)	11 (34,3)
Cérébral	4 (9)	5 (15,6)	11 (34,4)
Ganglionnaire	3 (6,9)	5 (15,6)	12 (37,5)
Surrénale	3 (6,9)	1 (3,1)	4 (12,5)
Foie/pancréas	5 (11,6)	2 (6,3)	8 (25)
Autre	11 (25,6)	4 (12,5)	3 (9,4)
Traitement de la 1 ^{ère} récurrence : n (%)			
Traitement local	40 (93)	30 (93,8)	20 (62,5)
Chirurgie	17 (39,5)	12 (37,5)	3 (9,4)
Radiothérapie	26 (60,5)	23 (71,9)	18 (56,3)

3D	3 (23,1)	3 (13)	5 (27,8)
Stéréo	20 (76,9)	20 (87)	13 (72,2)
Traitement systémique	9 (20,9)	9 (28,1)	25 (78,1)
<i>Traitement de la 2^{ème} récurrence : n (%)</i>	35 (39,3)	32 (36)	22 (24,7)
Traitement local	26 (74,3)	14 (63,6)	14 (63,6)
Chirurgie	5 (14,3)	4 (18,2)	2 (9,1)
Radiothérapie	20 (57,1)	11 (50)	13 (59,1)
3D	3 (15)	0	1 (7,7)
Stéréo	18 (90)	11 (100)	12 (92,3)
Traitement systémique	11 (31,4)	8 (36,4)	13 (59,1)
<i>Traitement de la 3^{ème} récurrence : n (%)</i>	19 (48,7)	8 (20,5)	12 (30,7)
Traitement local	13 (68,4)	5 (62,5)	7 (58,3)
Chirurgie	4 (21,1)	0	0
Radiothérapie	11 (57,9)	5 (62,5)	7 (100)
3D	1 (9,1)	1 (20)	3 (42,9)
Stéréo	11 (100)	4 (80)	4 (57,1)
Traitement systémique	10 (52,6)	5 (62,5)	8 (66,7)
<i>Traitement de la 4^{ème} récurrence : n (%)</i>	7 (43,7)	5 (31,3)	4 (25)
Traitement local	2	2 (40)	0
Chirurgie	0	0	
Radiothérapie	2 (100)	2 (40)	
3D	0	0	
Stéréo	2 (100)	2 (100)	
Traitement systémique	4 (57,1)	3 (60)	2 (50)
<i>Mortalité (%)</i>	37,2	43,8	65,6
<i>Délai diagnostic-Date Dernières Nouvelles moyen/médiane (en mois)</i>	92,4 / 72	78,3 / 66,5	71,3 / 42
<i>Délai diagnostic-Récurrence moyen/médian (en mois)</i>	42,6 / 24	36,6 / 22,5	32,3 / 21
<i>Nombre de récurrences n (%)</i>	n=43	n=32	n=32
1	11 (25,6)	10 (31,3)	7 (21,9)
2	13 (30,2)	13 (40,6)	12 (37,9)
3	12 (27,9)	3 (9,4)	8 (25)
4	7 (16,3)	6 (18,8)	5 (15,6)
<i>Nb de lignes de traitement n (%)</i>	n=43	n=32	n=32
0	21 (48,8)	14 (43,8)	0
1	14 (32,6)	9 (28,1)	12 (37,5)
2	3 (7,0)	6 (18,8)	13 (40,6)
3	4 (9,3)	3 (9,3)	6 (18,8)
4	1 (2,3)	0	1 (3,1)

V.10. Résultats des critères principaux : Survie globale (OS) et Survie sans progression (PFS)

V.10.1. Population globale

Au terme de l'exploitation des résultats, nous avons recensé 54 décès et 55 vivants à la date du 1er juin 2018 (suivi médian 65 mois). Un seul patient a été perdu de vue. Cinquante pourcent de notre population sont décédés au terme du suivi.

La médiane de survie globale était de 155 mois (89-170). Elle est représentée dans la figure 25.

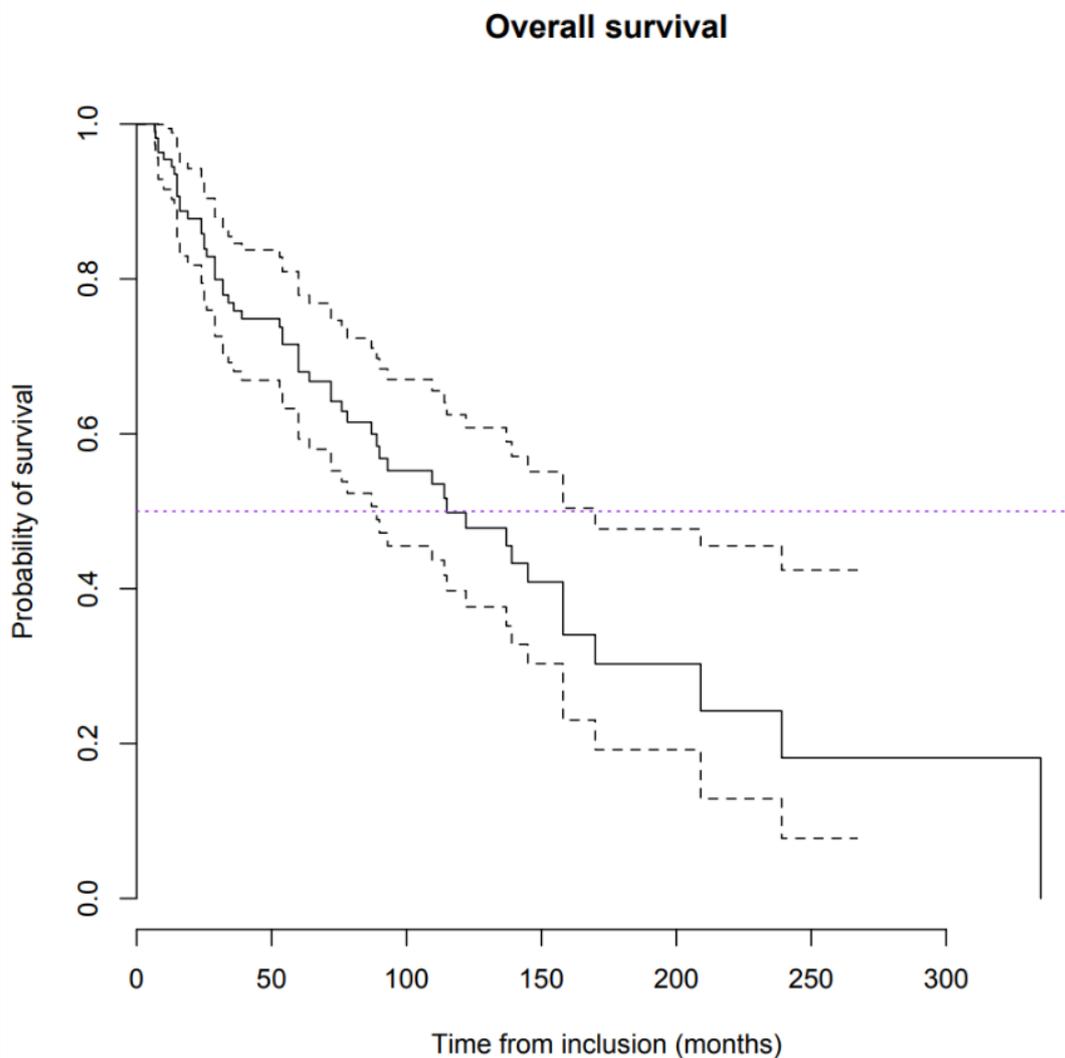


Figure 25 : Médianes de survie de la population

- Courbe de survie globale de la cohorte
- - - - Intervalles de confiance IC 95% (89-170)
- Médiane de survie

La médiane de survie sans récurrence était de 24 mois (18-33). Elle est représentée sur la figure 26.

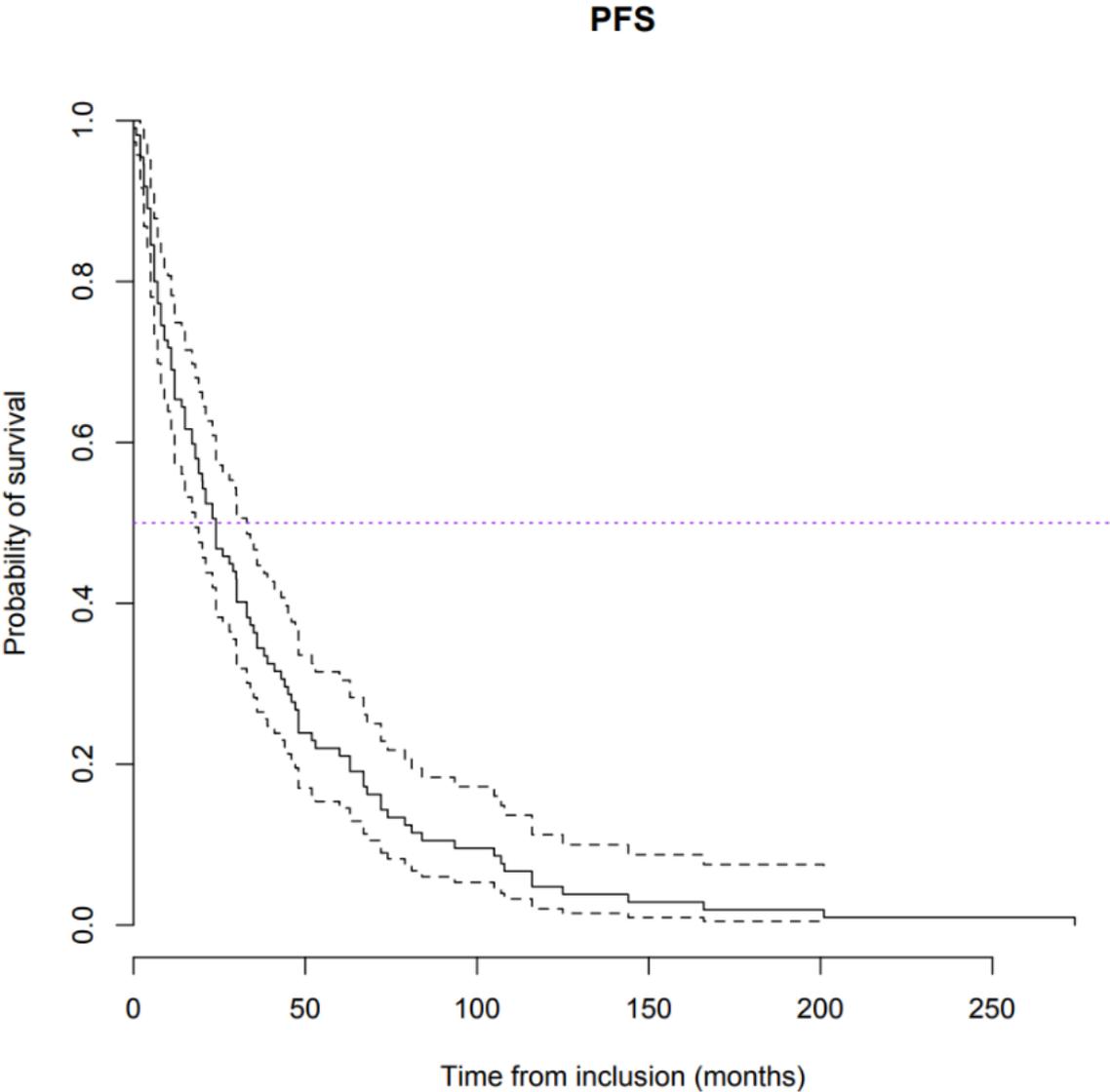


Figure 26 : Courbe de survie sans récurrence de la population

- Courbe de survie sans récurrence de la cohorte
- - - - Intervalles de confiance IC 95% (18-33)
- Médiane de survie sans récurrence

V.10.2. Sous-groupes métastatiques

Concernant la survie globale, nous avons retrouvé une médiane de survie à 170 mois pour le groupe uni métastatique, 115 mois pour le groupe oligométastatique et 93 mois pour le groupe polymétastatique (Figure 27).

Sur ce graphique, la médiane est matérialisée en pointillés. Il est précisé le nombre de patients vivants en fonction du temps.

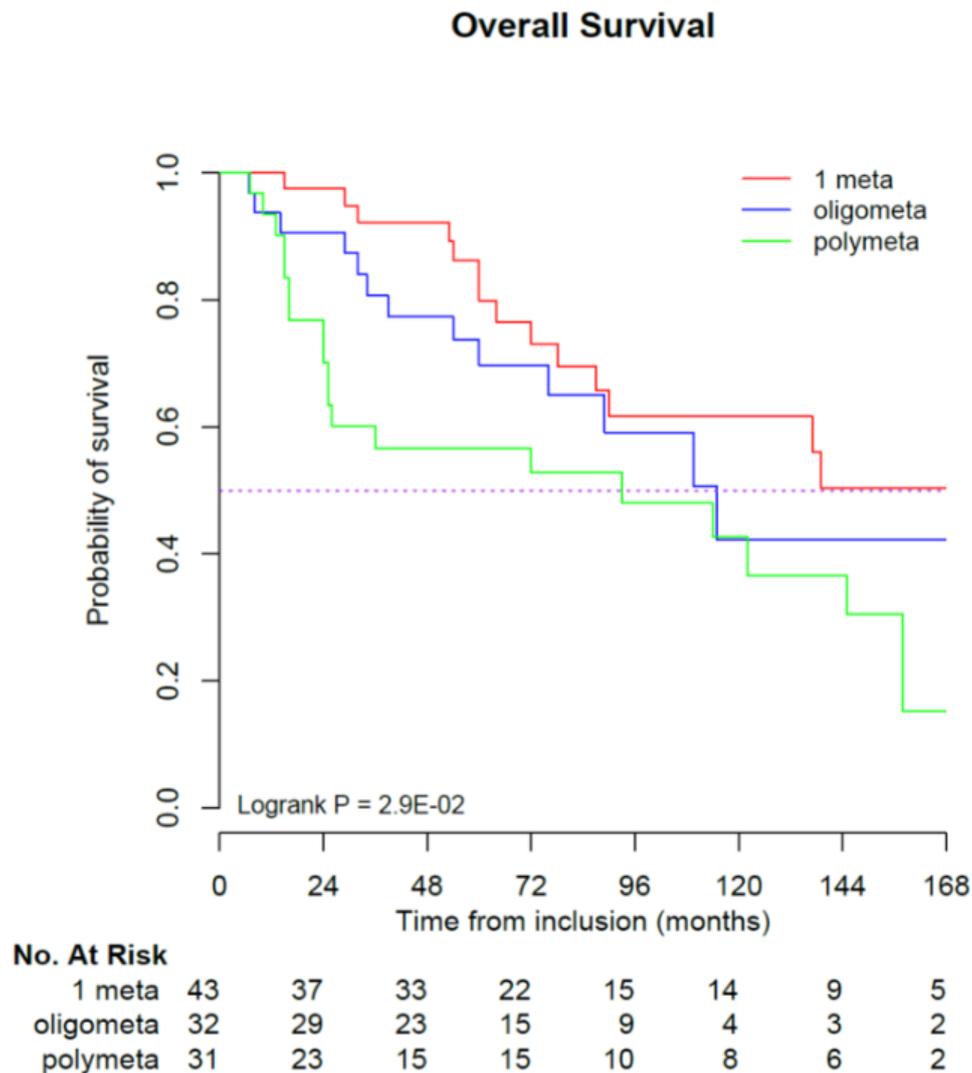


Figure 27 : Courbe de survie globale des 3 sous-groupes

La comparaison entre ces trois groupes de patients montre un impact du statut métastatique sur la survie globale ($p=0,03$).

Les patients avec un statut polymétastatique ont un risque plus élevé de décéder que les patients uni ou oligométastatique (HR 2,383 ; 95% CI 1,2269–4,628 ; $p=0,0104$).

La comparaison entre le statut mono ou oligométastatique n'était pas significative ($p=0,3042$).

Les PFS des groupes uni, oligo ou polymétastatiques ont été respectivement de 24, 21 et 19 mois (Figure 28).

Cette différence entre les 3 groupes de patients n'a pas été statistiquement significative ($p=0,5$).

La comparaison des PFS du groupe uni métastatique avec les patients oligo ou polymétastatique n'a pas retrouvé de corrélation significative (HR 1,165 ; 95% CI 0,7335-1,850 ; $p=0,518$ et HR 1,293 ; 95% CI 0,8149-2,051 ; $p=0,275$ respectivement).

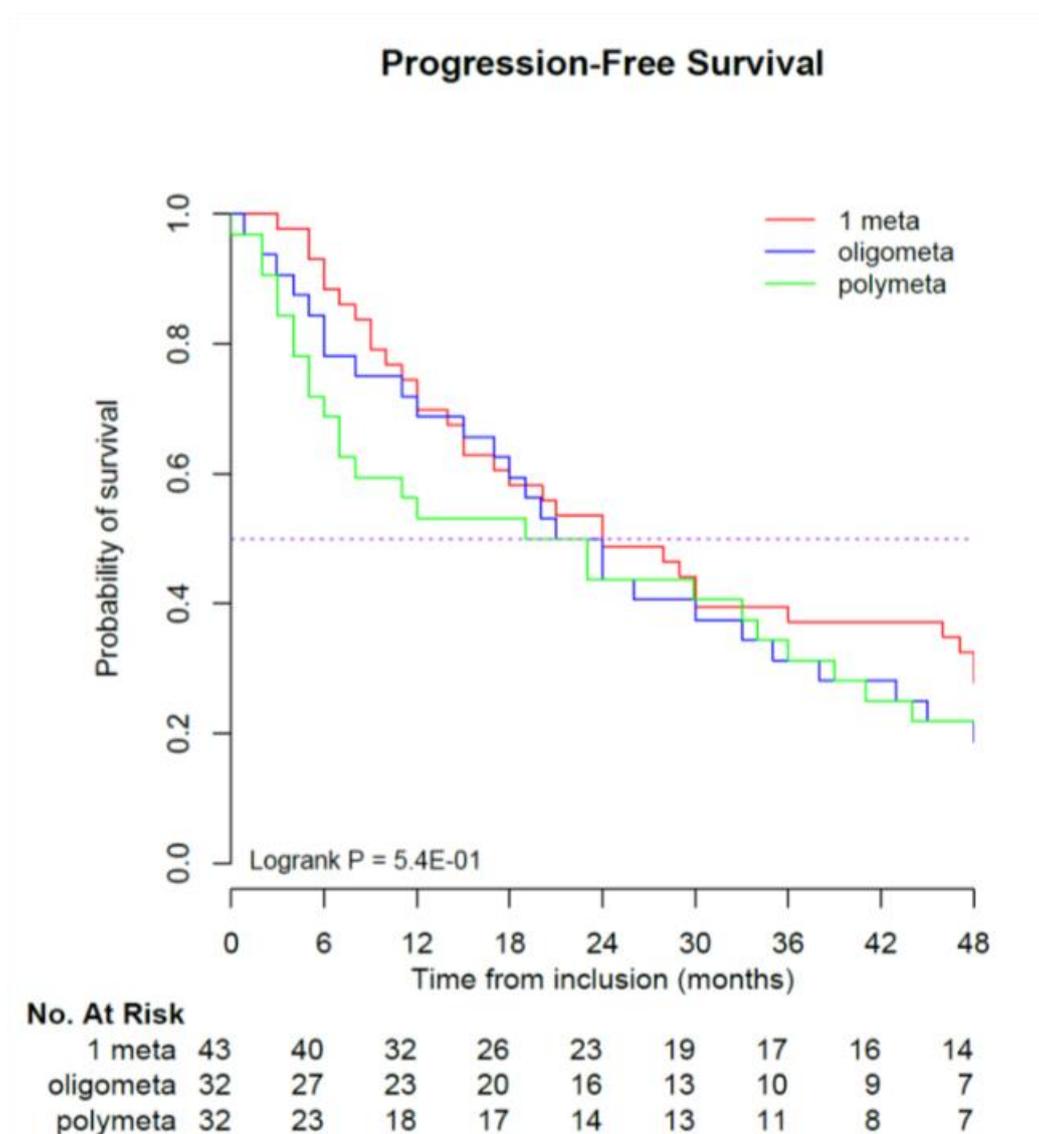


Figure 28 : Courbes de survie sans récidence des 3 sous-groupes

V.10.3. En fonction du site métastatique envahi

L'étude de la survie globale et de la survie sans récurrence en fonction du site métastatique envahi est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : OS et PFS selon le site métastatique envahi lors du traitement initial

	OS		PFS	
	HR (95% CI)	P	HR (95%)	P
Poumon	1,34 (0,49-3,68)	0,574	0,53 (0,24-1,15)	0,108
Os	1,09 (0,41-2,93)	0,863	1,54 (0,72-3,32)	0,266
Cérébral	3,22 (1,14-9,09)	0,027	2,33 (0,93-5,83)	0,07
Ganglionnaire	1,73 (0,62-4,79)	0,294	1,81 (0,80-4,06)	0,154
Surrénale	0,84 (0,11-6,42)	0,869	1,45 (0,43-4,86)	0,549
Foie/pancréas	2,20 (0,62-7,81)	0,224	3,90 (1,24-12,21)	0,0196
Autre	0,59 (0,08-4,47)	0,608	0,66 (0,15-2,81)	0,573

La présence de métastases cérébrales d'emblée semble avoir un impact négatif sur la survie globale des patients de façon statistiquement significative (HR 3,22 ; 95% CI 1,14-9,09 ; p=0,027).

Nous observons également que la présence de métastases hépatiques/pancréatiques est corrélée à une diminution de la survie sans récurrence de façon statistiquement significative (HR 3,90 ; 95% CI 1,24-12,21 ; p=0,0196).

Lors de la première récurrence, nous retrouvons des résultats similaires pour la présence de métastases cérébrales (p=0,000439). En revanche, la survie sans récurrence est améliorée en cas de métastases hépatiques/pancréatiques. Ces comparaisons sont rapportées dans le tableau 9.

Tableau 9 : OS et PFS par site métastatique envahi lors de la 1ère récurrence

	OS		PFS	
	HR (95% CI)	P	HR (95%)	P
Poumon	1,07 (0,61-1,87)	0,814	0,85 (0,58-1,25)	0,401
Os	0,95 (0,51-1,77)	0,88	1,19 (0,79-1,80)	0,416
Cérébral	3,09 (1,65-5,81)	0,000439	1,54 (0,94-2,51)	0,0885
Ganglionnaire	1,53 (0,78-3,02)	0,213	1,45 (0,99-2,38)	0,139
Surrénale	1,42 (0,56-3,61)	0,455	1,35 (0,65-2,79)	0,42
Foie/pancréas	0,82 (0,38-1,78)	0,618	0,53 (0,30-0,95)	0,0336
Autre	0,66 (0,26-1,68)	0,384	1,19 (0,71-1,98)	0,509

V.10.4. En fonction du type de traitement de radiothérapie

La survie sans récurrence semble significativement améliorée chez les patients traités par RTS (24 mois en médiane) par rapport à la RCT-3D (15 mois en médiane). Les patients traités par RTS avaient 47% de risque de moins de récidiver que les patients du groupe RCT-3D (HR 0,53 ; 95% CI 0,29-0,99 ; p=0,046). En revanche, il n'y a pas de différence entre les deux techniques pour ce qui est de la survie globale (HR 0,76 ; 95% CI 0,34-1,74 ; p=0,513).

VI. Discussion

La maladie cancéreuse rénale est toujours actuellement une maladie mortelle avec un pronostic sombre.

Notre étude rétrospective a pour objectif de suggérer la place de la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge multimodale des patients atteints de cancer rénal.

Actuellement, les traitements focaux sur les métastases, tel que la radiothérapie, sont une option thérapeutique devant des maladies lentement évolutives et a fortiori oligométastatiques (20).

Nous avons recueilli l'ensemble des données de patients atteints d'un cancer du rein, traités en stéréotaxie depuis 2010 dans le centre de radiothérapie de Tours. Ainsi, nous avons sélectionné une population qui n'est pas réellement représentative de tous les patients porteurs d'une néoplasie rénale. De ce fait, nos chiffres en ce qui concerne la survie globale sont supérieurs à ceux rapportés pour ce type de cancer. Néanmoins, ce recrutement a pu aussi sélectionner des patients à qui la chirurgie n'a pas été proposée, et donc des patients porteurs de comorbidités.

Notre travail a permis d'inclure 110 patients, ce qui est comparable aux études publiées qui se rapportent à la même problématique (138,139,141–143).

Malgré notre population hétérogène, les schémas de traitement ainsi que les prescriptions médicales pour chaque localisation sont restées identiques pendant les 8 années de recueil. Il s'agit d'un paramètre important au vu de la très grande hétérogénéité des traitements délivrés en RTS, et de leur comparaison qui semble parfois aberrante. De plus, les patients ont été traités par le même accélérateur pendant toute la période étudiée.

Ces éléments permettent d'affirmer une reproductibilité dans les traitements dispensés. Ils nous informent de la bonne tolérance des différents protocoles mis en place dans ce centre avec un taux de complications significatif de 1,8% tout traitement confondu (RCT-3D et stéréotaxie), avec un recul de plus de 8 années.

Le suivi au sein du centre a été régulier et les modalités de surveillance ont été reproductibles d'un patient à l'autre permettant d'éviter les biais d'information.

Dans la littérature, l'étude de Dibiase dans les années 1990, permettait d'explorer l'efficacité de la radiothérapie dans le cancer du rein. L'objectif était de voir comment la radiothérapie pouvait soulager les symptômes liés aux métastases et d'évaluer la dose maximale à délivrer pour apporter la meilleure efficacité du traitement. Ce travail a repris les données de 107 patients, irradiés sur 150 métastases comprenant les os (89), les tissus mous (16), l'encéphale (20), la moelle épinière (9) et le poumon (16). La dose médiane délivrée était de 40 Gy (8-64) avec une dose par fraction moyenne de 2,5 Gy. Une dose de 30 Gy en 10 séances était majoritairement prescrite. La dose équivalente biologique moyenne délivrée était de 50 Gy, à l'aide du modèle linéaire quadratique. Pour la population dans son ensemble, une amélioration des symptômes était rapportée dans 86% des cas, avec dans 49% des cas, une disparition complète du symptôme. La durée médiane du

bénéfice du traitement était de 6 mois (1-150 mois). Les deux facteurs corrélés significativement à une réponse complète du symptôme étaient un indice de Karnofsky supérieur à 70% et la dose biologique effective. La majorité des lésions secondaires traitées dans cette étude étaient des métastases osseuses (89 sur 150) avec comme motif d'irradiation la douleur.

Cette irradiation était dans un but palliatif (soulager les symptômes) et non dans un but curatif. Il semble que la dose biologique effective délivrée soit un facteur prépondérant d'efficacité (sur le plan du soulagement de la douleur ou du contrôle local) dans la délivrance d'un traitement de radiothérapie. Par ailleurs, l'état général des patients est à considérer afin de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier le plus de ce type de traitement (141).

Plus récemment, en 2005, une autre étude se rapproche de notre travail. C'est l'étude de Wersall et al (144) qui rapporte les résultats d'une cohorte de 58 patients irradiés sur 162 lésions extracrâniennes. Certains patients avaient reçu un traitement systémique au préalable. Cinquante patients étaient métastatiques au diagnostic. Trois groupes ont été formés pour l'analyse : le groupe A (22 patients) comportait une à trois lésions métastatiques, le groupe B (28 patients) plus de trois métastases et enfin le groupe C (8 patients), des tumeurs rénales primitives inopérables. Les schémas de traitement étaient principalement (85%) : 30 Gy en 3 fractions, 45 Gy en 3 fractions, 24 Gy en 3 trois fractions. Le site majoritairement traité était le poumon (72,4%). Le taux de contrôle local fut de 90-98%. Les survies médianes dans les trois groupes furent respectivement : 37 mois, 19 mois et supérieur à 58 mois.

Plusieurs éléments peuvent être retenus :

- Il semblerait que les localisations dans le rétropéritoine soient associées à un moins bon contrôle local (probablement de par leur volume plus conséquent et une dose délivrée moins importante).

Dans notre étude, les échecs de contrôle local ont été également retrouvés sur des localisations dans les tissus mous ou abdominales profondes.

- Il est suggéré que le rapport dose délivrée/volume traité soit un facteur prédictif de réponse au traitement. Ce résultat ne ressort toutefois pas comme statistiquement significatif.

Nous n'avons pas rapporté le volume lésionnel des métastases traitées dans notre étude, mais il est probable que ce rapport soit déterminant dans l'efficacité du traitement. D'un point de vue dosimétrique, une volumineuse lésion est plus compliquée à couvrir de par la décroissance de dose (gradient) imposée par la méthode de traitement, et à cause de la répartition hétérogène de la dose (points chauds/points froids). De plus, il est parfois nécessaire de baisser la dose totale pour respecter les contraintes aux organes à risque et donc délivrer une dose équivalente moindre.

- Il est retrouvé un excellent contrôle local similaire à celui de notre étude.

Le taux de contrôle local est entre 90-98% contre 88,1% dans notre étude (traitements en RTS). Une autre étude qui regardait le contrôle local après RTS de métastases de cancers rénaux (os, foie, poumon) rapportait aussi un taux de 88% à 18 mois (145).

- Dans le groupe C, l'irradiation a permis un bon contrôle local puisqu'un seul patient est re-traité à 15 mois.

Dans notre population, parmi les 3 cas de tumeurs primitives traitées, 2 ont récidivé. Il est probable que le volume tumoral de chaque cas soit très différent (il n'est pas décrit dans l'article et pas rapporté dans notre recueil).

Il paraît souhaitable dans la mesure du possible, de monter davantage la dose totale dans le but de contrôler ces tumeurs primitives. Dans cette recherche d'escalade de dose, certains suggèrent l'intérêt de l'utilisation d'ions carbonés pour le contrôle local des primitifs rénaux avec des résultats satisfaisants. La dose alors délivrée est autour de 72 Gy (équivalent 2 Gy) (146). Par ailleurs, un de nos patients qui a récidivé, présentait une récurrence localisée de type urothéliale. Il est probable que cette histologie soit en partie responsable de la radiorésistance du traitement.

- Le temps jusqu'à l'apparition de nouvelles cibles métastatiques fut de 9 mois dans le groupe A et 5 mois dans le groupe B.

En comparant nos résultats, nous avons observé une meilleure survie sans récurrence (24 mois en médiane) dans notre population. Il semble également tout comme dans cette étude que le bénéfice sur la survie globale soit intéressant pour les patients oligométastatique (jusqu'à 3 trois lésions dans l'étude de Wersall et jusqu'à 4 dans notre étude). Par ailleurs, la population traitée dans cette étude était principalement en deuxième ligne de traitement expliquant en partie cette survie moindre.

- La tolérance au traitement fut excellente avec un taux de complications graves évalué à 0,6% sur le nombre de traitements dispensés, malgré parfois l'association à un traitement systémique.

Nous trouvons là-aussi des chiffres comparables.

Teh et al (142) en 2007 ont voulu évaluer l'imagerie embarquée lors du traitement de métastases extracrâniennes, toujours dans le cancer du rein. Quatorze patients avec 23 lésions secondaires ainsi que deux patients avec un primitif en place ont été irradiés en stéréotaxie (24-40 Gy en 3-6 fractions sur une à deux semaines d'étalement). Le contrôle local fut de 87%, sans aucune toxicité significative (supérieure ou égale à 2).

Une série de 18 patients publiée par Ranck et al (143) avait rapporté un taux de contrôle local de 91,4% et une survie globale à 85% à 2 ans. Les patients étaient irradiés sur de nombreuses localisations (poumon, foie, abdomen, tête et cou, membres). Il semble qu'un intervalle court entre le diagnostic et le traitement du site métastatique soit un facteur prédictif d'augmentation de la survie sans progression. A un an de l'irradiation, plus de la moitié des patients (64%) n'ont reçu aucun autre traitement.

Au total, il semble que la RTS constitue une modalité de traitement offrant un bon contrôle local et une toxicité moindre pour des patients présentant entre une et trois lésions métastatiques notamment.

Concernant nos résultats par type de localisation, ils suggèrent que la présence de métastases cérébrales est corrélée à la diminution de la survie globale de façon statistiquement significative. Cette tendance est retrouvée lors du traitement initial ainsi qu'à la première récurrence. Il paraît donc indispensable de cibler la population qui pourrait bénéficier d'un traitement focal étant donné le pronostic réservé des patients à moyen terme.

Il est admis que dans la pathologie cancéreuse rénale, les métastases cérébrales surviennent souvent lors de la rechute, qui peut être très tardive (10 à 20 ans). Il est décrit dans la littérature un taux de 2 à 10 % de métastases cérébrales lors de la rechute (147). Miyao et al (148) ont mis en évidence 13 % de rechutes métastatiques intracérébrales au cours d'un suivi médian de 13 ans. L'augmentation de l'incidence de survenue de métastases cérébrales est en partie en rapport avec l'allongement de la survie des patients en raison du développement de nouvelles thérapies ciblées efficaces ces dix dernières années. La survie prolongée permet davantage un traitement agressif de l'atteinte cérébrale.

Nous avons déjà évoqué l'efficacité de la radiothérapie sur les lésions secondaires métastatiques cérébrales, et ceux même sur des tumeurs avec une histologie connue pour leur radiorésistance (121,122,124,125,149). Ces travaux reprenaient des séries surtout de radiochirurgie, mais nous avons vu aussi dans l'étude de Tomaszewski que le Cyberknife® apportait des résultats satisfaisants en ce qui concerne le contrôle local (132).

Concernant l'impact des métastases cérébrales sur la survie, l'étude de Nicholas F.Marko (150) nous apporte des éléments intéressants : cette étude sur 19 patients recense le traitement de lésions cérébrales asymptomatiques par radiochirurgie, chez des patients atteints d'un cancer rénal. Au total, 59 lésions ont été traitées. La médiane de survie était de 21,5 mois après ce traitement local. Il n'a pas été retrouvé de différence significative de survie entre cette série de patients et ceux traités avec d'autres modalités thérapeutiques (chirurgie, chirurgie suivie d'une radiothérapie type Whole Brain, Whole brain exclusif). Il est à préciser que les 19 patients étudiés avaient un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 90%. Le contrôle local fut de 95%. Néanmoins, 79% ont présenté une rechute extracérébrale dans les 15 mois de suivi.

Ce travail nous permet de suggérer (tout comme dans notre étude) que la présence de métastases cérébrales est fréquente dans cette population de patients, même si elle reste asymptomatique. Dans notre série, 24% ont des métastases cérébrales (parmi nos 33 patients métastatiques initialement) et près de 20% ont eu une évolution cérébrale lors de la première récurrence. Cette évolutivité cérébrale est rarement isolée et la plupart de ces patients rechutent en intracérébral ou à distance. Il paraît nécessaire de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement focal, avant qu'ils ne progressent fatalement sur le plan extracérébral.

Il faut ajouter néanmoins qu'aujourd'hui la balistique de traitement nous permet la ré-irradiation parfois multiple de lésions secondaires distantes, et qu'en une seule séance un accélérateur comme le Gammaknife® peut traiter jusqu'à six lésions de façon consensuelle (151) mais beaucoup plus en pratique. Ces innovations nous permettent de multiplier les traitements sans réelle barrière technique.

Une étude californienne épidémiologique rétrospective publiée en 2008, rapporte les données de 1855 patients porteurs d'un cancer du rein inclus de 1989 à 2006. Parmi eux, 138 patients présentaient une atteinte cérébrale secondaire. Ce sous-groupe avait une survie médiane globale de 10,7 mois. Quarante-trois pourcents des patients sont décédés pendant l'étude. Le seul facteur indépendant qui impactait la survie est le PS. Il est également rapporté que 79,1% des patients présentant une pathologie avec des localisations secondaires cérébrales avaient un état général évalué entre 0 et 1 (152).

Cette attitude de traitement focal agressif serait peut-être justifiée chez des patients en premier lieu en bon état général. Mais quels patients tiraient bénéfice d'un tel traitement alors que la plupart progressent en extracérébral ?

Plusieurs critères déjà publiés peuvent guider la sélection de la population, par exemple le score RPA (Recursive Partitioning Analysis) (153). Ce dernier a été établi suite à l'étude de trois essais du RTOG sur une population de 1200 patients porteurs de métastases cérébrales. Les critères corrélés à une meilleure survie de façon statistiquement significative ont été l'âge, le KPS, le nombre de métastases, le stade, le site primitif tumoral, et le temps avant l'apparition de lésions secondaires cérébrales. Le seul critère lié au traitement ayant un impact positif sur la survie était la dose de radiothérapie supérieure ou égale à 52 Gy. Les auteurs ont ainsi identifié trois groupes de patients, prédictifs du pronostic :

- Groupe 1 : KPS > 70%, site primitif contrôlé, âge < 65 ans et lésions secondaires cérébrales seulement
- Groupe 2 : KPS > 70%, avec au moins un des critères précédents non rempli
- Groupe 3 : KPS < 70%.

La principale limite de ce score pronostique est qu'il ne tient pas compte du type de tumeur primitive.

C'est le score pronostique DS-GPA (Diagnosis Specific-Graded Prognostic Assessment) établi par Sperduto et al, à partir d'une étude rétrospective de 3940 patients, qui a ensuite été proposé (154). Cinq facteurs pronostiques ont été identifiés : l'âge, l'indice de Karnofsky, la présence de métastases extracrâniennes, le nombre de métastases cérébrales et le sous-type génétique pour le cancer du sein. Un indice pronostique propre à chaque catégorie de primitif a pu être établi en attribuant un score différent à ces critères. Ces indices permettent de prédire la durée médiane de survie des patients après traitement local de la maladie cérébrale en fonction du score obtenu (4 groupes). Pour le cancer du rein, les médianes de survie ont été respectivement : 3,27, 7,29, 11,27 et 14,77 mois pour les quatre groupes définis par le score GPA. Réfléchir en matière d'espérance de vie paraît être un bon moyen afin de décider d'instaurer un traitement adapté en tenant compte des contraintes, de l'efficacité et de la toxicité du traitement.

Ainsi cet article permet de proposer un arbre décisionnel pragmatique.

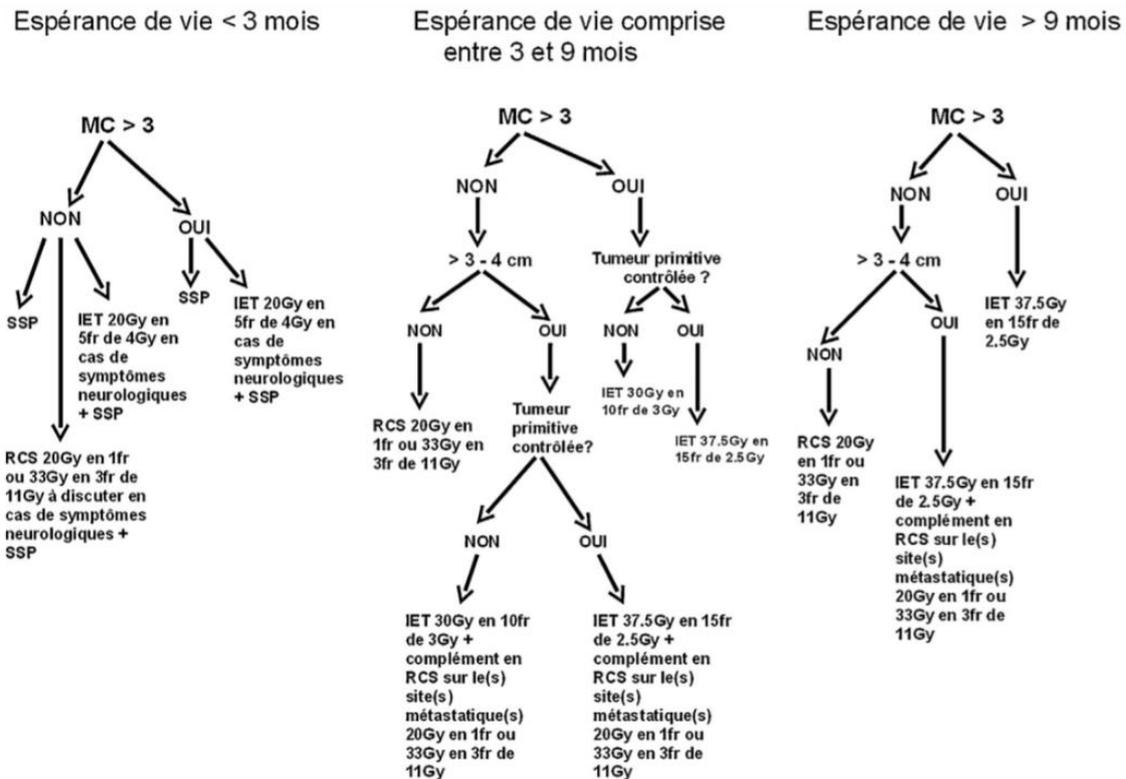


Figure 29 : Arbre décisionnel en cas de métastases cérébrales en place (155)

Il est donc essentiel concernant ces localisations cérébrales, d'évaluer le bénéfice/risque du traitement de ces dernières et l'utilisation de l'espérance de vie du malade peut-être une aide précieuse dans le choix thérapeutique.

D'autre part, dans nos résultats, on observe que la présence de métastases hépato-pancréatiques semble diminuer la survie sans récurrence de façon significative. De façon discordante, ce résultat est inversé lors de la première récurrence. En effet, la présence de métastases hépato-pancréatiques à la première récurrence serait responsable d'une augmentation de la survie sans récurrence. Il est probable que notre faible effectif soit responsable de cette discordance de résultats.

Cette localisation singulière de métastases, constitue toutefois une entité particulière. Coucke et al (156) avaient rapporté plusieurs études qui montraient une tendance à la prise en charge agressive chirurgicale de ces lésions secondaires notamment pancréatiques (157,158). En effet, il était observé un potentiel de longue survie suite à la résection d'une lésion secondaire pancréatique (avec des survies atteignant 37% à 88% à 5 ans), davantage que d'autres séries chirurgicales comme celles du poumon.

Ces maladies comprenant des lésions pancréatiques secondaires, souvent lentement évolutives, répondent probablement à une histoire naturelle différente qu'il convient dans tous les cas de souligner.

Par ailleurs, il est rapporté dans la littérature une multitude de publications sur la localisation pulmonaire secondaire : il semble qu'il serait bénéfique sur la survie de proposer un traitement focal sur ces localisations secondaires fréquentes dans de nombreuses pathologies malignes.

En premier lieu dans des séries chirurgicales, l'exérèse de métastases pulmonaires a montré son intérêt en matière de survie globale sous réserve d'une sélection des patients : l'analyse multivariée a montré un meilleur pronostic en fonction de la qualité de la chirurgie, de la durée de survie sans récurrence et sur les patients avec une seule métastase (159).

Une série plus récente de Hofman (160) a publié les résultats spécifiquement dans le cancer rénal. Il retrouve une amélioration significative de la survie globale dans une population sélectionnée :

- Si la chirurgie thoracique est R0
- Si les métastases sont métachrones plutôt que synchrones (avec donc une survie sans maladie allongée)
- Si la lésion secondaire est unique

On peut imaginer que les critères d'indication d'un traitement par RTS devraient s'appuyer sur des éléments similaires.

L'intérêt du traitement focal stéréotaxique de localisations secondaires pulmonaires est spécifiquement publié dans plusieurs travaux.

Son efficacité et son intérêt varient probablement en fonction de la tumeur primitive (161).

Siva et al (162) reprennent sur ce sujet 29 publications en 2010. Les auteurs retrouvent malgré l'hétérogénéité des techniques et des prescriptions, sur 564 lésions pulmonaires traitées, un taux de contrôle local de 77,9% avec une toxicité (au moins de grade 3) de 4%. La survie globale était de 53,7% à 2 ans. Ces données bien que rétrospectives suggèrent un bénéfice de la stéréotaxie pour améliorer la survie des patients porteurs de métastases pulmonaires.

Il est retrouvé dans l'étude de Milano et al (163), une efficacité de la RTS sur les tumeurs pulmonaires secondaires spécifiquement de primitif rénaux, et à l'inverse un contrôle local plus précaire pour les métastases osseuses de primitifs autres que mammaires (dont le rein).

Ici encore, des sous-groupes semblent tirer un bénéfice nettement supérieur que d'autres sur la réalisation de ce traitement focal.

Afin de sélectionner les patients, Hatime et al (161) suggèrent des critères de sélection liés à 3 paramètres de l'irradiation de ces tumeurs :

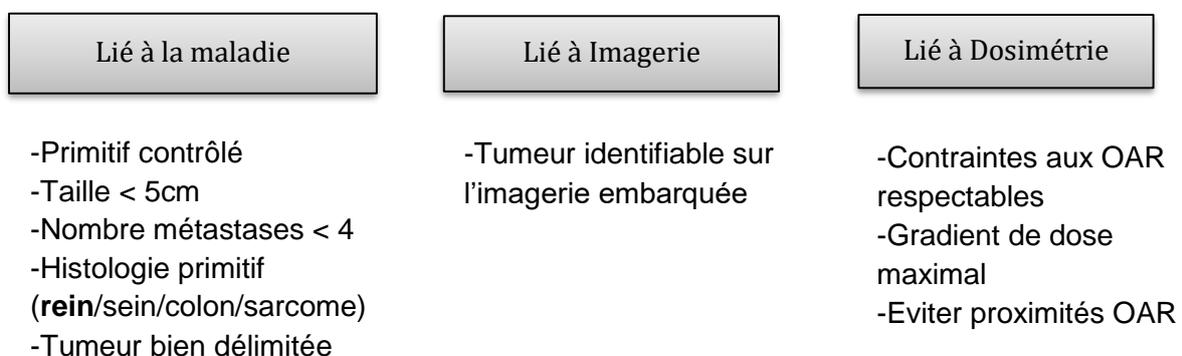


Figure 30 : Critères de sélection des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement focal (161)

Nous avons également mis en évidence que le traitement par RTS avait un impact positif sur la survie sans récurrence par rapport au traitement par RCT-3D.

Il est évident que les patients traités en radiothérapie conventionnelle dans notre cohorte avaient un pronostic plus sombre que ceux irradiés en stéréotaxie. Par ailleurs, la dose délivrée en stéréotaxie est nettement supérieure à celle proposée par la RCT-3D qui constitue seulement un traitement palliatif.

Concernant les prescriptions de dose, les schémas de prescription utilisés dans notre étude se rapportent à celles publiées dans la littérature. Pour discuter le choix de ces niveaux de dose, on peut citer l'étude de Stinauer et al (145). Celui-ci a repris les données de 13 patients irradiés en stéréotaxie sur des cibles métastatiques de cancers rénaux (foie, os, poumon). Sur les vingt-cinq lésions traitées, le contrôle local à 18 mois était de 88%. Les schémas de prescription étaient de 40-50 Gy en 5 fractions ou 42-60 Gy en 3 fractions. En analyse multivariée, les hautes doses par fraction et la dose biologique effective étaient corrélées à un meilleur contrôle local. Il semble qu'une dose d'au moins 48 Gy donnée en trois fractions de 16 Gy pourrait permettre d'obtenir un contrôle local optimal. Ces prescriptions de doses sont bien entendu conditionnées par la proximité des organes à risque qui est un des éléments déterminants du choix du radiothérapeute.

Nous venons de voir que les résultats de notre étude sont en corrélation avec la littérature.

On peut alors se demander quels éléments pourraient nous aider à mieux sélectionner nos patients.

Tout d'abord, il semble raisonnable de traiter des lésions métastatiques chez des patients uni ou oligométastatiques. Ce qui correspond à traiter le groupe de patients porteurs de moins de 4 lésions secondaires. Nous avons vu dans nos résultats que 40% de notre population récidivaient sous la forme d'une seule métastase et 30% sous la forme oligométastatique. Dans notre population, 70% des patients remplissent ce critère de sélection.

Il est bien entendu que l'approche chirurgicale ne doit pas être relayée au second plan et d'ailleurs, 30% d'entre eux en ont bénéficié lors de la première récurrence.

Par la suite, lors de la deuxième récurrence, plus de 50% des patients étaient encore uni ou oligométastatiques.

Nous pouvons corrélérer à cela, qu'au fur et à mesure des récurrences, la proportion de patients qui ont débuté un traitement systémique était plus importante (respectivement 40%, 40% puis 60% et 56%). Ainsi, il faudrait davantage proposer ce traitement focal lors de la 1^{ère} ou de la 2^{ème} récurrence comme traitement exclusif.

En pratique dans notre travail, le nombre moyen de récurrences était 2. Il en découle que la radiothérapie stéréotaxique pourrait être proposée à une large proportion de patients.

D'autre part, 66% des patients au total ont reçu un traitement par voie générale. La question est de savoir si certains d'entre eux auraient pu éviter ce traitement au profit du seul traitement de leur(s) métastase(s). En effet, on remarque que le temps médian avant la mise sous traitement systémique est de 12 mois : 34,5 mois pour le groupe M0 et 0 mois pour le

groupe M+. N'y aurait-il pas dans le groupe M+, une place pour le traitement exclusif de leur(s) localisation(s) secondaire(s) ?

Pour nous orienter face au malade, nous pouvons rappeler les critères qui encouragent à une chirurgie des métastases selon les facteurs pronostics du groupe du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York) (164) :

- Un intervalle sans maladie de 12 mois minimum depuis la néphrectomie initiale
- Age < 60 ans
- Une métastase solitaire
- Une localisation dans le poumon plutôt que dans le cerveau

Si on se reporte aux recommandations actuelles sur le traitement des cancers du rein métastatique, il s'agit de thérapies systémiques. L'immunothérapie, en attente d'un remboursement, offre une survie sans progression de 11,6 mois dans le sous groupe à pronostic intermédiaire et défavorable ($p < 0.0331$) (52).

Il ne s'agit pas ici de comparer des survies suite à un traitement focal de site métastatique au référentiel actuel. Cependant étant donné des survies parfois prolongées chez des patients qui restent condamnés, nous pourrions semble-t-il proposer une alternative de traitement. Ainsi, nous pourrions retarder la mise en place d'un traitement par voie générale qui impacte durablement la qualité de vie des patients.

Il est à préciser que nous sommes face à une population de « lents progresseurs » puisque le délai entre le diagnostic et la 1^{ère} métastase est de 27 mois dans le groupe M0 (70% de notre population initiale). Ces propositions ne doivent pas être évoquées face à des patients avec une évolutivité rapide et une forte charge métastatique.

Mais alors comment sélectionner concrètement ces patients ?

Nous proposons ici un tableau récapitulatif des facteurs clés, inspiré de celui de Hatime et al, afin d'aider dans la décision de traitement par stéréotaxie chez ces patients métastatiques. Il s'agit ici d'une aide à la décision face à une balance bénéfique/risque qui semble parfois équilibrée.

Malgré les biais évoqués dans notre étude, certains éléments retrouvés dans nos résultats semblent guider les choix de thérapeutiques :

Tableau 10 : Facteurs guidant la sélection des patients pour un traitement par RTS

Facteurs liés au PATIENT	Facteurs liés à la MALADIE	Facteurs liés à la TECHNIQUE
KPS > 70%	Uni ou oligo (< 4 méta)	Machine « dédiée »
Age < 65 ans	Intervalle libre important	Plateau technique adapté
Site primitif contrôlé	Absence de métastases cérébrales ou < 3 lésions cérébrales	Equipe d'experts formée
ESV estimée > 9 mois	Métastases hépato/pancréatiques	Imagerie de contrôle satisfaisante
Patient compliant pour le suivi	Métastases pulmonaires	
	1 ou 2 ^{ème} récidives	
	Intervalle libre > 12 mois	

VII. Perspectives

La radiothérapie stéréotaxique, en particulier dans le contexte du cancer rénal, semble une alternative de traitement pour des patients oligométastatiques sélectionnés. Il constitue donc un choix thérapeutique potentiel de traitement ablatif et constitue une option au traitement chirurgical.

Dans ce contexte, il est intéressant de rappeler qu'après la chirurgie de primitifs rénaux, il a été décrit des régressions spontanées de métastases à distance (165–168). La rareté de l'observation et l'hétérogénéité des circonstances cliniques ne fournissent pas suffisamment d'éléments pour en expliquer le mécanisme physiopathologique. L'origine de ce phénomène semble multifactorielle, allant d'un effet immuno-modulateur (restauration de l'activité des cellules T) à la modification de la sécrétion des facteurs de croissance. Ce phénomène est décrit en nombre de cas principalement dans cinq tumeurs : le cancer rénal, les lymphomes et leucémies, les tumeurs mammaires et le mélanome (169). Dans le cancer rénal, ces régressions de métastases surviennent parfois totalement spontanément, entre 0,3 et 7% (169), mais la plupart du temps font suite à une chirurgie du primitif rénal.

D'autres traitements ablatifs ont permis la description de cas cliniques rapportant des patients initialement métastatiques, en rémission complète après de la radiothérapie ou une radiofréquence. Alors que le site traité était le primitif rénal (170) ou une métastase pulmonaire (171), les métastases à distance ont disparu : c'est la description de l'effet abscopal. Il s'agit d'un effet non ciblé, correspondant à une régression tumorale après la radiothérapie dans des sites à distance non irradiés (172). Avec la modification des traitements de radiothérapie, il a été rapporté dans des pathologies différentes (lymphomes, mélanomes, œsophage (173–175)), et dans le cancer du rein (144) avec l'irradiation du primitif ou de métastases. Il semblerait que cet effet soit impacté par le fractionnement (172,176).

On peut se demander si la radiothérapie stéréotaxique constitue un schéma de traitement idéal pour explorer et comprendre cet effet. Est-ce que l'effet immunologique induit par les doses de la RTS pourrait être une piste thérapeutique pour associer un traitement focal et un contrôle systémique de la maladie ?

Il faut néanmoins rappeler que cet effet reste rare dans la littérature : Reynders et al (177) ont proposé une revue systématique d'études publiées entre 1960 et 2014 identifiant seulement 51 patients chez qui un effet abscopal a pu être observé, avec un délai médian de 5 mois (extrêmes : 1–24 mois) après la radiothérapie et une durée de réponse médiane de 13 mois (extrêmes : 3–39 mois).

Si la stimulation du système immunitaire par la radiothérapie seule est finalement peu retrouvée dans la population, il paraît prometteur de la développer même s'il faut pour cela « stimuler l'immunité ». En effet, on peut supposer qu'en boostant l'immunité par les thérapies immunologiques mises sur le marché, l'effet à distance de la radiothérapie pourrait être plus évidente.

Cette association est déjà testée dans des organes depuis quelques années (dans le mélanome et le poumon notamment), avec des résultats très encourageants. Elle pourrait

devenir une piste dans les cancers du rein avec la validation de l'immunothérapie en première ligne métastatique.

Aucune étude ne valide encore une immunothérapie délivrée en concomitant avec la radiothérapie dans le cancer du rein. Néanmoins de nombreux travaux sont en cours (178) sur l'association de ces deux modalités de traitement. Il reste aussi à définir précisément les conditions optimales de prescriptions des traitements (dose/fractionnement/molécule d'immunothérapie etc.). Certaines séries sur l'association nivolumab-radiothérapie dans les cancers du rein métastatiques rapportent déjà sa faisabilité, sa bonne tolérance et suggèrent son efficacité (179,180).

Nous avons vu que les hautes doses délivrées par la RTS permettaient un meilleur contrôle local des cibles traitées dans le cancer rénal. Nous savons que les thérapies innovantes comme l'hadronthérapie (la radiothérapie utilisant des protons ou des ions carbonés), utilisent des énergies qui sont capables de générer des rayonnements avec une efficacité biologique relative nettement plus élevée que les photons. Des centres existent déjà en Europe (Allemagne, Italie...) et se développent en France.

Quelques études rapportent l'efficacité de l'irradiation de tumeurs primitives rénales avec des ions carbonés (146). Il semble que le contrôle local soit excellent (100%) avec un recul de 57 mois, mais que les tumeurs ne régressent que dans de très rares cas (1 seul cas sur les 10 traités). La dose de 72 Gy équivalent en 2 Gy a été confirmée début 2019 dans un recueil prospectif de Kasuya (181) avec un contrôle local de 100% et une excellente tolérance (pas de toxicité de grade supérieur ou égale à 3).

Parallèlement au développement de ces techniques innovantes, des équipes s'efforcent de mieux comprendre la biologie des tumeurs afin d'optimiser la cible du traitement, notamment avec le travail sur l'imagerie métabolique. La multiplicité des travaux en cours nous fait peut-être apercevoir la radiothérapie de demain : une balistique idéale avec des étapes stratégiques de traitement associant traitement focal et général, dans une prise en charge globale du patient et de sa maladie.

On peut ajouter qu'une meilleure connaissance de la pathologie avec l'identification de la tumeur selon ses caractéristiques histologiques, moléculaires, génétiques propres à chaque patient permet d'apercevoir la future et rêvée médecine personnalisée.

Conclusion

La RTS peut être proposée comme traitement ablatif chez des patients atteints de carcinomes rénaux, sous réserve d'une bonne sélection des patients. Cette modalité thérapeutique semble être à privilégier chez des patients en bon état général, avec une maladie d'évolution lente.

Avec l'augmentation de la disponibilité des techniques de haute précision en radiothérapie et d'imagerie de contrôle en temps réel, il n'y a plus de barrière à son développement dans le traitement des cancers rénaux. En l'absence d'études de haut niveau de preuve, les équipes multidisciplinaires spécialisées doivent veiller à poser les indications avec expertise et dans une approche globale du malade et de sa pathologie, afin de lui proposer le meilleur traitement.

La promotion du développement de la radiothérapie dans les réunions internationales scientifiques doit améliorer la prise de conscience de cette nouvelle opportunité de traitement. Elle constitue une alternative à la prise en charge chirurgicale, non invasive avec un excellent contrôle local.

En pratique courante, son utilisation est déjà répandue. Le retour d'expérience des centres spécialisés et surtout la publication d'études prospectives pourraient contribuer à la prise de conscience de l'intérêt de la radiothérapie dans le traitement des carcinomes du rein.

Les développements actuels de l'immunothérapie en oncologie, spécifiquement dans le cancer rénal, vont probablement associer les différentes modalités de traitement disponibles (chirurgie, radiothérapie, immunothérapie, antiangiogéniques...).

Une approche multimodale pourrait retarder l'instauration d'un traitement systémique en traitant de manière ciblée les métastases. Elle pourrait permettre entre autre, après une réponse partielle au traitement général, le traitement focal des métastases persistantes. Ces séquences de traitement devront s'adapter aux caractéristiques de la pathologie et à l'état général du patient.

La prise en charge agressive du cancer rénal même au stade métastatique, chez des malades sélectionnés, semble prolonger la survie globale. Des recherches complémentaires prospectives doivent être menées pour valider sa mise en pratique dans les recommandations.

Après l'avènement des techniques stéréotaxiques, l'hadronthérapie et plus particulièrement la photothérapie, constituera peut-être une future technique d'irradiation disponible. Il semble que ses caractéristiques balistiques et biologiques peuvent constituer une vraie arme thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de carcinomes rénaux.

Références bibliographiques

1. Mazon J-J, Valéry C-A, Boissier G, Cornu P. Historique de la radiochirurgie. *Cancer/Radiothérapie*. juin 2012;16:S2-4.
2. Chiffres clés de l'observatoire national de la radiothérapie - Radiothérapie [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Radiotherapie/Chiffres-cles-de-la-radiotherapie>
3. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Prog En Urol*. 1 nov 2018;28(12, Supplement):S3-31.
4. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 19 sept 1996;335(12):865-75.
5. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1980 et 2012 - Tumeurs solides / Estimations de l'incidence, de la mortalité et de la survie, stade au diagnostic / Surveillance épidémiologique des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie-stade-au-diagnostic/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
6. Méjean A, Leuret T. Prise en charge du cancer rénal métastatique. *Prog En Urol*. nov 2008;18:S298-308.
7. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 8 déc 2005;353(23):2477-90.
8. Metastatic renal cell carcinoma | SpringerLink [Internet]. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-003-0039-2>
9. Hutson TE. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 10 janv 2014;8:1723-31.
10. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
11. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. oct 2011;60(4):615-21.
12. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järholm B. Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N Engl J Med*. 2 nov 2000;343(18):1305-11.
13. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 7 janv 2008;167(4):438-46.
14. Hora M, Hes O, Reischig T, Ürge T, Klečka J, Ferda J, et al. Tumours in End-Stage Kidney. *Transplant Proc*. déc 2008;40(10):3354-8.

15. Méjean A, Correas J-M, Escudier B, de FROMONT M, Lang H, Long J-A, et al. Tumeurs du rein. *Prog Urol.* 2007;17(6):1101–44.
16. Paulson DF. Natural history of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* nov 1996;14(4):203-7.
17. Fair WR. Overview of cancer biology and principles of oncology. *Campbells Urol.* 1992;1031-52.
18. Anatomie du rein - Cancer du rein [Internet]. [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>
19. André Philippe Davody. La classification « TNM » des cancers du rein [Internet]. *Urologie Davody.* 2015 [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: <https://urologie-davody.fr/cancer-du-rein/diagnostique/la-classification-tnm/>
20. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Prog En Urol.* nov 2018;28(12):S3-31.
21. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* août 1999;17(8):2530-2530.
22. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol.* déc 2009;27(34):5794-9.
23. Ritchie AW, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol.* déc 1983;10(4):390-400.
24. Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ, Maor MH, Allen PK, Mahajan A, et al. Outcome Variation among “Radioresistant” Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 1 mai 2005;56(5):936-45.
25. Tumeur du rein : données anatomo-cliniques et détection. *Datarevues0221036300836-C2773* [Internet]. 19 mars 2008 [cité 28 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/121318>
26. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein. *Prog En Urol.* nov 2016;27:S27-51.
27. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol.* mai 2015;67(5):913-24.
28. Siva S, Muacevic A, Staehler M, Warner A, Gandhidasan S, Ponsky L, et al. Individual Patient Data Meta-analysis of SBRT Kidney: A Report From the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 oct 2017;99(2):S153-4.

29. Beitler JJ, Makara D, Silverman P, Lederman G. Definitive, High-Dose-Per-Fraction, Conformal, Stereotactic External Radiation for Renal Cell Carcinoma: *Am J Clin Oncol*. déc 2004;27(6):646-8.
30. Ponsky L, Lo SS, Zhang Y, Schluchter M, Liu Y, Patel R, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. *Radiother Oncol*. oct 2015;117(1):183-7.
31. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *Vivo Athens Greece*. 1998;12(6):571-8.
32. Mickisch G, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet*. sept 2001;358(9286):966-70.
33. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N Engl J Med*. 6 déc 2001;345(23):1655-9.
34. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. *J Urol*. mars 2004;171(3):1071-6.
35. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 11 janv 2007;356(2):115-24.
36. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2 août 2018;379(5):417-27.
37. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. oct 2014;66(4):704-10.
38. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001425.pub2>*
39. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† | *Annals of Oncology | Oxford Academic [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_5/v58/1741525*
40. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet*. déc 2007;370(9605):2103-11.
41. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. avr 2013;49(6):1287-96.

42. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 22 août 2013;369(8):722-31.
43. Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol.* 20 juin 2012;30(18_suppl):CRA4502-CRA4502.
44. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 31 mai 2007;356(22):2271-81.
45. Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay J-O, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2011;12(7):673-80.
46. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol.* 10 juill 2009;27:3312-8.
47. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 10 mars 2014;32:760-7.
48. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet.* déc 2011;378(9807):1931-9.
49. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2013;14(6):552-62.
50. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet.* août 2008;372(9637):449-56.
51. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Sosman JA, Smith DC, Powderly JD, et al. A phase I study to evaluate safety and antitumor activity of biweekly BMS-936558 (Anti-PD-1, MDX-1106/ONO-4538) in patients with RCC and other advanced refractory malignancies. *J Clin Oncol.* 1 mars 2011;29(7_suppl):331-331.
52. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* mai 2015;33(13):1430-7.
53. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.

54. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1814-23.
55. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):917-27.
56. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 avr 2018;378(14):1277-90.
57. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2017;35(6):591-7.
58. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM [Internet]. *New England Journal of Medicine.* [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1816714>
59. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM [Internet]. *New England Journal of Medicine.* [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1816047>
60. Patard J-J, Baumert H, Corréas J-M, Escudier B, Lang H, Long J-A, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010: Cancer du rein. *Prog En Urol.* nov 2010;20:S319-39.
61. Resection of metastatic renal cell carcinoma.: *Journal of Clinical Oncology: Vol 16, No 6* [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1998.16.6.2261>
62. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 1 nov 2014;15(12):e549-61.
63. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma - Alt - 2011 - *Cancer - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.25836>
64. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, et al. Tumor Control Outcomes After Hypofractionated and Single-Dose Stereotactic Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Extracranial Metastases From Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* avr 2012;82(5):1744-8.
65. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* févr 2014;15(2):164-71.
66. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, Bledsoe T, Sheplan LJ, Reddy CA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol.* oct 2012;2(4):e95-100.

67. Nguyen Q-N, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS, et al. Management of Spinal Metastases From Renal Cell Carcinoma Using Stereotactic Body Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* mars 2010;76(4):1185-92.
68. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Ann Neurol.* juin 1993;33(6):583-90.
69. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med.* 22 févr 1990;322(8):494-500.
70. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R. Radiotherapy for Brain Metastases from Renal Cell Cancer: Should Whole-Brain Radiotherapy Be Added to Stereotactic Radiosurgery?: Analysis of 88 Patients. *Strahlenther Onkol.* avr 2010;186(4):210-7.
71. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* déc 2000;48(5):1389-93.
72. Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D. Use of percutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* nov 2009;16(11):3169-75.
73. Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* sept 2009;104(6):790-4.
74. 2 – Effets sur le génotype et le phénotype [Internet]. TPE - Radioactivité. 2015 [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: <https://radioactivitetpe.wordpress.com/2-effets-sur-le-genotype-et-le-phenotype/>
75. Lartigau E, Dubray B, Mornex F. Mécanismes biologiques des effets tardifs des radiations ionisantes. *Cancer/Radiothérapie.* déc 1997;1(6):669-76.
76. Dubray B. Cours de radiobiologie Sfrjo, Rouen. 2014.
77. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):e170-7.
78. Cancer Stem Cells, Hypoxia and Metastasis - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053429608000842>
79. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell.* août 2005;8(2):89-91.
80. Fyles AW, Milosevic M, Wong R, Kavanagh MC, Pintilie M, Sun A, et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* août 1998;48(2):149-56.
81. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, Scher RL, Dewhirst MW. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol.* 1 mai 1997;38(2):285-9.

82. Matsumura S, Wang B, Kawashima N, Braunstein S, Badura M, Cameron TO, et al. Radiation-Induced CXCL16 Release by Breast Cancer Cells Attracts Effector T Cells. *J Immunol.* 1 sept 2008;181(5):3099-107.
83. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 16 juill 2009;114(3):589-95.
84. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but Not Single-Dose Radiotherapy Induces an Immune-Mediated Abscopal Effect when Combined with Anti-CTLA-4 Antibody. *Clin Cancer Res.* 1 sept 2009;15(17):5379-88.
85. Schaeue D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH. Maximizing Tumor Immunity With Fractionated Radiation. *Int J Radiat Oncol.* juill 2012;83(4):1306-10.
86. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):215-22.
87. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, Loo BW, Chang DT. Normal Tissue Constraints for Abdominal and Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 1 juill 2017;27(3):197-208.
88. Zhao J, Yorke ED, Li L, Kavanagh BD, Li XA, Das S, et al. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *Int J Radiat Oncol.* 1 août 2016;95(5):1357-66.
89. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, Kunieda E, Ishizaka A, Fukada J, et al. Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors. *Int J Radiat Oncol.* juill 2005;62(4):1003-8.
90. Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ, Belderbos J, Werner-Wasik M, Yan D, et al. Is There a Lower Limit of Pretreatment Pulmonary Function for Safe and Effective Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer? *J Thorac Oncol.* mars 2012;7(3):542-51.
91. Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, Heijmen B, Nuyttens JJ. Dose and Volume of the Irradiated Main Bronchi and Related Side Effects in the Treatment of Central Lung Tumors With Stereotactic Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 1 avr 2016;26(2):140-8.
92. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstone D, et al. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol.* sept 2014;90(1):S30.
93. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol.* janv 2016;94(1):5-6.
94. La radiothérapie stéréotaxique dans les cancers pulmonaires débutants : évolution technologique ou révolution clinique ? - Presse & Actualités - Centre du Cancer - Cliniques Universitaires Saint Luc [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.institutroialbertdeux.be/fr/s/9/167/La+radioth%C3%A9rapie+st%C3%A9r%C3%A9otaxique>

%A9otaxique+dans+les+cancers+pulmonaires+d%C3%A9butants+%3A+%C3%A9voluti
on+technologique+ou+r%C3%A9volution+clinique+%3F+

95. Gollins SW, Ryder WDJ, Burt PA, Barber PV, Stout R. Massive haemoptysis death and other morbidity associated with high dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiother Oncol.* mai 1996;39(2):105-16.
96. Kelsey CR, Kahn D, Hollis DR, Miller KL, Zhou S, Clough RW, et al. Radiation-induced narrowing of the tracheobronchial tree: An in-depth analysis. *Lung Cancer.* 1 avr 2006;52(1):111-6.
97. Xue J, Kubicek G, Patel A, Goldsmith B, Asbell SO, LaCouture TA. Validity of Current Stereotactic Body Radiation Therapy Dose Constraints for Aorta and Major Vessels. *Semin Radiat Oncol.* 1 avr 2016;26(2):135-9.
98. Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 1 mars 2011;12(2):267-92.
99. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 janv 1980;6(1):1-9.
100. Gensheimer MF, Zeng J, Carlson J, Spady P, Jordan L, Kane G, et al. Influence of planning time and treatment complexity on radiation therapy errors. *Pract Radiat Oncol.* 1 mai 2016;6(3):187-93.
101. Elnahal SM, Blackford A, Smith K, Souranis AN, Briner V, McNutt TR, et al. Identifying Predictive Factors for Incident Reports in Patients Receiving Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol.* 1 avr 2016;94(5):993-9.
102. Solberg TD, Balter JM, Benedict SH, Fraass BA, Kavanagh B, Miyamoto C, et al. Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(1):2–9.
103. Roberge D, Ménard C, Bauman G, Chan A, Mulroy L, Sahgal A, et al. Radiosurgery scope of practice in Canada: A report of the Canadian association of radiation oncology (CARO) radiosurgery advisory committee. *Radiother Oncol.* 2010;95(1):122–128.
104. ACR ASTRO. Practice Parameter for the Performance of Stereotactic Radiosurgery. 2014;
105. Huq MS, Fraass BA, Dunscombe PB, Gibbons JP, Ibbott GS, Medin PM. Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management: Report of AAPM Task Group 100. *Med Phys.* 2016;43:4209–4262.
106. Bojchko C, Phillips M, Kalet A, Ford EC. A quantification of the effectiveness of EPID dosimetry and software-based plan verification systems in detecting incidents in radiotherapy. *Med Phys.* 2015;42(9):5363–5369.
107. Clark BG, Brown RJ, Ploquin J, Dunscombe P. Patient safety improvements in radiation treatment through 5 years of incident learning. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(3):157–163.

108. Hoopes DJ, Dicker AP, Eads NL, Ezzell GA, Fraass BA, Kwiatkowski TM, et al. RO-ILS: Radiation Oncology Incident Learning System: A report from the first year of experience. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(5):312–318.
109. Mazur L, Chera B, Mosaly P, Taylor K, Tracton G, Johnson K, et al. The association between event learning and continuous quality improvement programs and culture of patient safety. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(5):286–294.
110. Fairchild A, Straube W, Laurie F, Followill D. Does quality of radiation therapy predict outcomes of multicenter cooperative group trials? A literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(2):246–260.
111. Rouse C, Chauvet B. Recommandations pour les visites d’inspection de l’Autorité française de sûreté nucléaire. *Datarevues12783218v19i6-7S1278321815003236* [Internet]. 29 sept 2015 [cité 19 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1005320>
112. Homepage [Internet]. Precise, Innovative Tumor Treatments | Accuray. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www accuray.com>
113. Centre Oscar Lambret | Centre régional de lutte contre le cancer à Lille [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.centreoscarlambret.fr/>
114. Brown WT, Perman M, Wu X, Yang J, Schwade JG. Image-Guided Robotic Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Lung Tumors. :14.
115. Quero L, Hennequin C. Radiothérapie stéréotaxique des cancers de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. 1 juill 2014;18(4):332-6.
116. Dewas S, Mirabel X, Kramar A, Jarraya H, Lacornerie T, Dewas-Vautravers C, et al. Radiothérapie stéréotaxique hépatique par CyberKnife®: l’expérience lilloise. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2012;16(1):58-69.
117. Antoni D, Srour I, Noël G, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs bronchopulmonaires. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2014;18(4):297-307.
118. Fowler JF, Tomé WA, Fenwick JD, Mehta MP. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol*. nov 2004;60(4):1241-56.
119. Brown JM, Koong AC. High-Dose Single-Fraction Radiotherapy: Exploiting a New Biology? *Int J Radiat Oncol*. juin 2008;71(2):324-5.
120. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic Radiosurgery for the Definitive, Noninvasive Treatment of Brain Metastases. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 4 janv 1995;87(1):34-40.
121. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 1994;28(4):797-802.
122. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic Radiosurgery for Patients with “Radioresistant” Brain Metastases. *Neurosurgery*. sept 2002;51(3):656-67.

123. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lütolf UM. Radiotherapy for Metastatic Carcinomas of the Kidney or Melanomas: An Analysis Using Palliative End Points. *Int J Radiat Oncol.* 1 mai 1998;41(2):401-5.
124. Karlsson B, Wersäll B, Lippitz B, Kihlström L. Repeated Radiosurgery versus Fractionated Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastases from Renal Cell Carcinoma. *Radiosurgery* 1999. 2000;3:232-9.
125. Goyal LK, Suh JH, Reddy CA, Barnett GH. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* juill 2000;47(4):1007-12.
126. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* nov 2009;10(11):1037-44.
127. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 26 juill 2016;316(4):401.
128. Sheehan JP, Sun M-H, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg.* févr 2003;98(2):342-9.
129. Schlienger M, Lartigau É, Nataf F, Mornex F, Latorzeff I, Lisbona A, et al. Radiothérapie stéréotaxique intracrânienne: prescription de la dose. *Cancer/Radiothérapie.* juin 2012;16:S38-45.
130. Wiggenraad R, Verbeek- de Kanter A. What is the Optimal Dose in Stereotactic Radiotherapy of Brain Metastases? A Systematic Literature Search. *Int J Radiat Oncol.* nov 2010;78(3):S267.
131. Irradiated Volume as a Predictor of Brain Radionecrosis after LINAC Stereotactic Radiosurgery - International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics [Internet]. [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(08\)01460-0/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(08)01460-0/abstract)
132. Tomaszewski A, Clarisse B, Geffrelot J, Dugue A, Lesueur P, Kammerer E, et al. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée des métastases cérébrales : étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance du schéma délivrant 30Gy en trois fractions. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2017;21(6):689.
133. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic Radiotherapy of Malignancies in the Abdomen: Methodological aspects. *Acta Oncol.* janv 1994;33(6):677-83.
134. Lax I, Blomgren H, Larson D, Näslund I. Extracranial Stereotactic Radiosurgery of Localized Targets. *J Radiosurgery.* juin 1998;1(2):135-48.
135. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: A noninvasive

- treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol.* sept 2004;60(1):186-96.
136. Smith BW, Joseph JR, Saadeh YS, La Marca F, Szerlip NJ, Schermerhorn TC, et al. Radiosurgery for Treatment of Renal Cell Metastases to Spine: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg.* janv 2018;109:e502-9.
 137. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine.* 1 oct 2005;3(4):288-95.
 138. Wersäll PJ, Blomgren H, Lax I, Kälkner K-M, Linder C, Lundell G, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol.* oct 2005;77(1):88-95.
 139. Svedman C, Sandström P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kälkner K-M, et al. A prospective Phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* janv 2006;45(7):870-5.
 140. Pichon B, Thillays F, Bourgier C, Mahé M-A, Supiot S. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases osseuses. *Cancer/Radiothérapie.* 1 juill 2014;18(4):342-9.
 141. DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative Irradiation for Focally Symptomatic Metastatic Renal Cell Carcinoma: Support for Dose Escalation Based on a Biological Model. *J Urol.* 1 sept 1997;158(3):746-9.
 142. Teh B, Bloch C, Galli-Guevara M, Doh L, Richardson S, Chiang S, et al. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J [Internet].* janv 2007 [cité 7 févr 2019];3(1). Disponible sur: <http://www.bijj.org/2007/1/e6/e6.pdf>
 143. Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, Hasselle MD, Liauw SL, Stadler WM, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol.* déc 2013;36(6):589-95.
 144. Wersäll PJ, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kälkner K-M, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* janv 2006;45(4):493-7.
 145. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol.* 2011;6(1):34.
 146. Nomiya T, Tsuji H, Hirasawa N, Kato H, Kamada T, Mizoe J, et al. Carbon Ion Radiation Therapy for Primary Renal Cell Carcinoma: Initial Clinical Experience. *Int J Radiat Oncol.* nov 2008;72(3):828-33.
 147. Taillibert S, Le Rhun É. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* févr 2015;19(1):3-9.
 148. Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, et al. Late Recurrence of Renal Cell Carcinoma: Retrospective and Collaborative Study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology.* févr 2011;77(2):379-84.

149. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic Radiosurgery for the Definitive, Noninvasive Treatment of Brain Metastases. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 4 janv 1995;87(1):34-40.
150. Marko NF, Angelov L, Toms SA, Suh JH, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases. *World Neurosurg.* mars 2010;73(3):186-93.
151. Lubrano V, Derrey S, Truc G, Mirabel X, Thariat J, Cupissol D, et al. Traitements locorégionaux de métastase(s) cérébrale(s) chez des patients atteints d'un mélanome cutané métastatique : recommandations nationales françaises. *Neurochirurgie.* déc 2014;60(6):269-75.
152. Shuch B, La Rochelle JC, Klatter T, Riggs SB, Liu W, Kabbavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: Presentation, recurrence, and survival. *Cancer.* 1 oct 2008;113(7):1641-8.
153. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol.* mars 1997;37(4):745-51.
154. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol.* févr 2012;30(4):419-25.
155. Antoni D, Noël G. Adaptation de la radiothérapie des métastases cérébrales selon la classification GPA (Graded Prognostic Assessment). *Cancer/Radiothérapie.* oct 2013;17(5-6):424-7.
156. COUCKE P, JANVARY ZL, JANSEN N. L'INTÉRÊT DE LA RADIOTHÉRAPIE «ABLATIVE» EN PRENANT COMME MODÈLE LA MÉTASTASE D'UN CANCER RÉNAL À CELLULES CLAIRES. *Rev Med Liege.* 2014;69(Supp 1):94-100.
157. Tanis PJ, Gaag NA van der, Busch ORC, Gulik TM van, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *BJS.* 2009;96(6):579-92.
158. Strobel O, Hackert T, Hartwig W, Bergmann F, Hinz U, Wente MN, et al. Survival Data Justifies Resection for Pancreatic Metastases. *Ann Surg Oncol.* 1 déc 2009;16(12):3340-9.
159. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 1997;113(1):37-49.
160. Hofmann H-S, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber R-E. Prognostic Factors and Survival after Pulmonary Resection of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 1 juill 2005;48(1):77-82.
161. Hatime M, Elmorabit B, Elkhotti Y, Touch S, Tanguy R, Mornex F. Maladie oligométastatique, un nouveau concept : irradiation en conditions stéréotaxiques de métastases pulmonaires. *Revue de la littérature. Cancer/Radiothérapie.* 1 sept 2012;16(5):351-7.

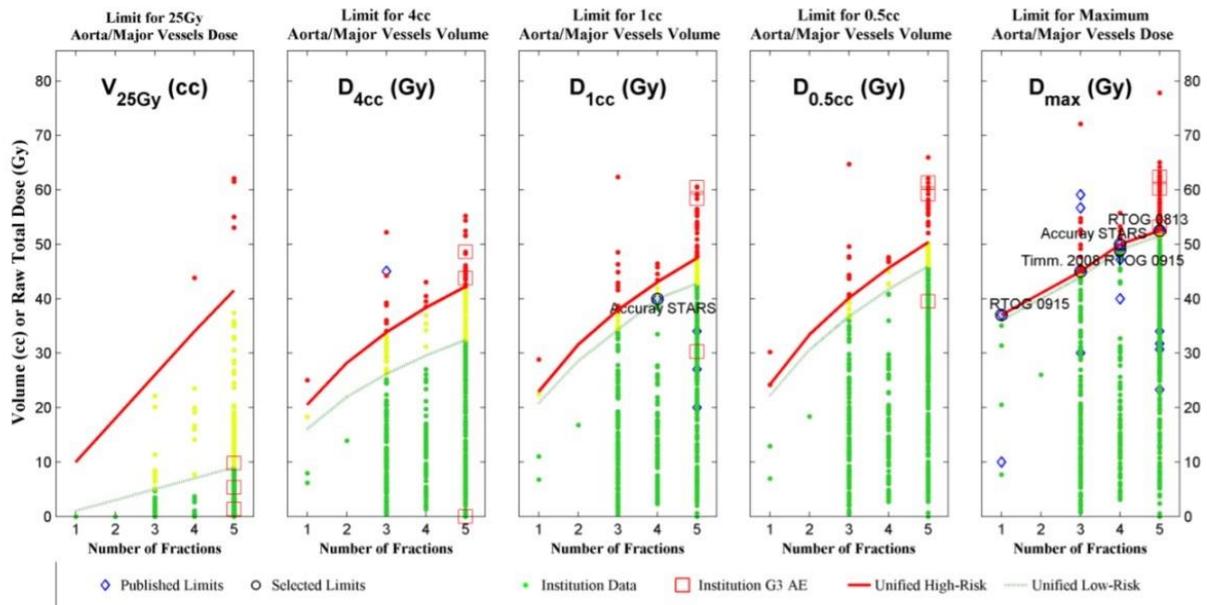
162. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 1 juill 2010;5(7):1091-9.
163. Milano MT, Philip A, Okunieff P. Analysis of Patients With Oligometastases Undergoing Two or More Curative-Intent Stereotactic Radiotherapy Courses. *Int J Radiat Oncol.* mars 2009;73(3):832-7.
164. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1 juin 1998;16(6):2261-6.
165. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review. *Am J Clin Oncol.* août 1997;20(4):416-8.
166. Hamid Y, Poller DN. Spontaneous regression of renal cell carcinoma: a pitfall in diagnosis of renal lesions. *J Clin Pathol.* avr 1998;51(4):334-6.
167. Wyczółkowski M, Klima W, Bieda W, Walas K. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2001;66(2):119-20.
168. Lekanidi K, Vlachou PA, Morgan B, Vasanthan S. Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma: case report. *J Med Case Reports [Internet].* déc 2007 [cité 4 févr 2019];1(1). Disponible sur: <http://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-1-89>
169. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev.* nov 1996;22(6):395-423.
170. Ridings GR. Renal adenocarcinoma: Regression of pulmonary metastases following irradiation of primary tumor. *Cancer.* 1971;27(4):936-8.
171. Fairlamb DJ. Spontaneous regression of metastases of renal cancer: A report of two cases including the first recorded regression following irradiation of a dominant metastasis and review of the world literature. *Cancer.* 1981;47(8):2102-6.
172. Nessler JP, Peiffert D, Vogin G, Nickers P. Cancer, radiothérapie et système immunitaire. *Cancer/Radiothérapie.* juin 2017;21(4):307-15.
173. Nobler MP. The abscopal effect in malignant lymphoma and its relationship to lymphocyte circulation. *Radiology.* 1969;93(2):410–412.
174. Rees GJG, Ross CMD. Abscopal regression following radiotherapy for adenocarcinoma. *Br J Radiol.* janv 1983;56(661):63-6.
175. Kingsley DPE. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma. *Br J Radiol.* 1975;48(574):863–866.
176. Camphausen K, Moses MA, Ménard C, Sproull M, Beecken W-D, Folkman J, et al. Radiation Abscopal Antitumor Effect Is Mediated through p53. *Cancer Res.* 15 avr 2003;63(8):1990-3.
177. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* juin 2015;41(6):503-10.

178. Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. *J Immunother Cancer* [Internet]. déc 2016 [cité 6 févr 2019];4(1). Disponible sur: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-016-0156-7>
179. Ansari J, Farrag AF, Ali A, Ali M, Shaukat AA, Hussein K, et al. Concurrent nivolumab and radiotherapy to improve outcomes for patients with metastatic lung and renal cancers. *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):e15078-e15078.
180. Desideri I, Francolini G, Scotti V, Pezulla D, Becherini C, Terziani F, et al. Benefit of ablative versus palliative-only radiotherapy in combination with nivolumab in patients affected by metastatic kidney and lung cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 18 déc 2018;
181. Kasuya G, Tsuji H, Nomiya T, Makishima H, Haruyama Y, Kobashi G, et al. Prospective clinical trial of 12-fraction carbon-ion radiotherapy for primary renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 1 janv 2019;10(1):76-81.

Annexes

Annexe 1. Modèle logistique Dose-Risque de Xue (95)	126
Annexe 2. Indice de Karnofsky	127

Annexe 1. Modèle logistique Dose-Risque de Xue (97)



	Low Risk Limits					High Risk Limits				
	V25Gy Limit (cc)	D4cc Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.5cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)	V25Gy Limit (cc)	D4cc Limit (Gy)	D1cc Limit (Gy)	D0.5cc Limit (Gy)	Dmax Limit (Gy)
1 fx	1.0	16.1, 1.0%	20.8, 1.0%	22.2, 1.0%	36.0, 33.8%	10.0	20.5, 2.0%	22.9, 2.0%	24.2, 2.0%	37.0, 41.9%
2 fx	3.0	21.9, 1.0%	28.6, 1.0%	30.6, 1.0%	40.0, 4.2%	18.0	28.2, 2.0%	31.6, 2.0%	33.4, 2.0%	41.0, 5.3%
3 fx	5.0	26.2, 1.0%	34.3, 1.0%	36.8, 1.0%	44.0, 1.9%	26.0	33.8, 2.0%	37.9, 2.0%	40.2, 2.0%	45.0, 2.3%
4 fx	7.0	29.5, 1.0%	40.0, 1.2%	41.7, 1.0%	49.0, 1.5%	34.0	38.4, 2.0%	43.1, 2.0%	45.7, 2.0%	50.0, 1.8%
5 fx	9.0, 0.5%	32.4, 1.0%	42.8, 1.0%	46.0, 1.0%	51.5, 1.0%	41.5, 1.0%	42.2, 2.0%	47.5, 2.0%	50.4, 2.0%	52.5, 1.2%

Annexe 2. Indice de Karnofsky

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

La place de l'irradiation stéréotaxique dans la prise en charge des cancers du rein : expérience au CHRU de Tours

Dans le cancer du rein, le traitement standard des formes métastatiques reste un traitement systémique. La radiothérapie stéréotaxique (RTS) s'impose comme une modalité de traitement ablatif dans nombreux cancers. L'objectif de notre étude était de suggérer sa place dans la prise en charge multimodale du cancer rénal.

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle sur les patients atteints d'un cancer rénal, traités par RTS au Cyberknife® au CHU de Tours entre 2010 et 2017. Les localisations traitées étaient principalement des métastases pulmonaires, osseuses et ganglionnaires. L'objectif principal de l'étude était la survie globale (SG), qui a été ajusté sur le statut mono (1 métastase), oligo (2 à 4 métastases) ou polymétastatique (plus de 4).

Notre travail a revu 134 RTS délivrés sur 110 patients (70% étaient non métastatiques au diagnostic). Le suivi médian a été de 65 mois. La SG a été de 155 mois. Elle a été corrélée au statut métastatique (170 mois, 115 mois et 93 mois respectivement) de façon significative ($p < 0,03$). La présence de métastases cérébrales semble avoir un impact négatif sur la SG ($p < 0,027$). Le temps médian avant la mise sous traitement systémique était de 12 mois. Le contrôle local a été de 88,1%. La tolérance fut excellente (1,5% de toxicité).

La RTS semble être une modalité thérapeutique pour le traitement de localisations secondaires de cancer du rein, notamment chez les patients en oligo-progression lente où l'instauration du traitement systémique peut être différée.

Mots-clés : radiothérapie stéréotaxique, cancer du rein, oligométastase, survie globale

Stereotactic body radiation therapy in the management of kidney cancer : experience at the University Hospital of Tours

With kidney cancer, the standard treatment of metastatic forms remains a systemic treatment. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) impose itself as an ablative treatment modality in numerous cancers. The objective of our study was to suggest SBRT's place in the care of renal cancer. We carried out an observational retrospective study in renal cancer patients, treated with SBRT in Tours, between 2010 and 2017. Localisations treated were mainly pulmonary, bone and lymph node metastases. The main objective of the study was the overall survival (OS), which was adjusted on metastatic status (single, several or polymetastases).

Our work reviewed 134 SBRT delivered on 110 patients (70% were non-metastatic according to the diagnosis). The median follow-up was 65 months. The OS was 155 months. It was correlated with metastatic status (respectively 170 months, 115 months and 93 months) in a meaningful way ($p < 0.03$). The presence of brain metastases seems to have a negative impact on the OS ($p < 0.027$). The median time before initiation of systemic treatment was 12 months. The local control was 88.1 %. Tolerance was excellent (1.5% of toxicity).

SBRT seems to be a therapeutic modality to treat secondary localisations of renal cancer, particularly for patients in slow oligo-progression where the beginning of systemic treatment can be postponed.

Keywords : SBRT, kidney cancer, metastatic status, overall survival

