

PERSPECTIVE

NOUVELLES PERSPECTIVES EN RADIOTHERAPIE

NEW PERSPECTIVES IN RADIATION THERAPY

Pr Jean-Bernard DUBOIS

Institut du Cancer Montpellier, France.

RESUME

Les perspectives actuelles de la radiothérapie reposent à la fois sur de nouveaux concepts physiques, biologiques et sur des évolutions technologiques permanentes pour répondre à l'objectif fondamental de l'acte radiothérapique : traiter la tumeur, toute la tumeur et rien que la tumeur. Les progrès actuels et à venir concernent la précision dans la définition anatomique des volumes à traiter et des organes critiques à protéger avec l'introduction des techniques de l'imagerie dans la préparation et la réalisation du traitement au moyen de l'échographie, du PET Scan, et de l'imagerie sérielle embarquée (scanner, IRM) couplée à l'accélérateur linéaire. Les concepts modernes de la distribution de dose ont conduit au développement de la Radiothérapie tridimensionnelle de conformation et à une optimisation de la dosimétrie par les paradigmes nouveaux de la dosimétrie inverse permettant les applications de la modulation d'intensité, de la tomothérapie hélicoïdale, de la radiostéréotaxie pour des indications cliniques nouvelles auxquelles aucune thérapeutique alternative ne pouvait être proposée. Outre ces améliorations dans l'administration et la distribution de dose, la Radiothérapie se développe également dans d'autres modes de distribution : curiethérapie à débit pulsé, à haut débit de dose, ou avec implants permanents, radiothérapie intra-opératoire et aussi utilisation de rayonnements nouveaux : neutrons, protons, ions carbone. Des progrès sont également attendus avec le développement d'une évaluation biologique de la radiosensibilité des tissus tumoraux et de la radiotolérance des tissus sains permettant une adaptation permanente du fractionnement de la dose et de la dose délivrée tout au long du traitement. Enfin, des perspectives nouvelles apparaissent grâce à une meilleure conception du rôle de la radiothérapie et de sa place réelle dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale du cancer en fonction de chaque tumeur et de chaque patient.

MOTS CLÉS : Radiothérapie de conformation - Dosimétrie inverse - Radiostéréotaxie - Curiothérapie à haut débit – Hadronthérapie.

ABSTRACT

New developments and new technologies in radiation therapy are concerning the anatomical definition of the targets which are to be treated and of the critical organs which should be spared. These objectives can be reached by using modern imaging techniques: (US, PET Scan, CT Scan, MRI) allowing image-guided radiation Therapy (IGRT). Modern concepts of dose distribution (inverse dosimetry) lead to the tri-dimensional conformal Radiation Therapy (3D - CRT), intensity modulated Radiation Therapy (IMRT) and technological applications as helicoïdal tomotherapy, radiostereotaxy. New dose distribution techniques are also in progress: high dose rate (HDR), pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy, intraoperative Radiation Therapy and new medical applications of neutrons, protons, ions carbone. Moreover, improvements in radiation therapy administrations are expected by using biological investigations to know in real time tumor radiosensitization and radio tolerance of normal tissues in order to choose the most appropriate fractionation mode of the radiation treatment. These technical and biologic developments are also associated to a better concept for using radiation therapy in a global strategy which has to be adapted to each patient and each clinical situation.

KEY WORDS: Conformational Radiotherapy - Inverse dosimetry - Radiostereotaxy - HDR Brachytherapy – Hadrontherapy.

Correspondance :

Pr Jean-Bernard Dubois - Institut du Cancer Montpellier. 208 Avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France.

E-mail : jean-bernard.dubois@icm.unicancer.fr

Droits d'auteur © 2017 Pr Dubois Jean-Bernard.

C'est un article d'accès libre distribué sous la licence [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), ce qui permet son utilisation libre, à la condition de l'attribuer à l'auteur en citant son nom.

INTRODUCTION

Dès les premières utilisations de la radiothérapie dans le traitement des cancers, au début du XX^{ème} siècle, il est apparu que l'objectif du radiothérapeute était de traiter toute la tumeur et rien que la tumeur en délivrant le maximum de la dose à la tumeur et la dose minimale aux tissus sains et organes critiques avoisinants pour réduire au maximum les risques d'effets secondaires et de complications.

Les évolutions se sont faites dans le sens de l'optimisation de la balistique et de la dosimétrie par de nouveaux concepts physiques et des évolutions technologiques dans l'utilisation des rayonnements X, dans l'apparition d'applications cliniques, thérapeutiques de rayonnements nouveaux tels que les protons ou les ions lourds dans l'utilisation de modes d'administrations complémentaires de la radiothérapie tel que la radiothérapie intra-opératoire, la curiethérapie à haut débit ou à débit pulsé.

Enfin de nouvelles perspectives biologiques concernant la radiosensibilité des tissus tumoraux et des tissus sains permettent une adaptation en temps réel des doses administrées et aussi une complémentarité optimale de la radiothérapie avec les autres méthodes thérapeutiques du cancer (chirurgie, chimiothérapie, immunothérapie) dans le cadre d'une conception stratégique thérapeutique globale du cancer.

1 - LES VOIES DE DEVELOPPEMENT DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE :

1-1 L'utilisation de l'imagerie sérielle,

(tomodensitométrie, IRM, PET Scan, fusion d'images de ces divers types d'images) a permis de transformer de manière significative la qualité de la définition des extensions tumorales et des valeurs cibles à irradier, du positionnement des organes critiques à protéger.

L'imagerie peut être utilisée soit dans la préparation du traitement radiothérapeutique, soit dans sa réalisation.

1-1-1 La préparation du traitement : la simulation virtuelle : (1) :

L'imagerie sérielle a permis de passer de la radiographie bidimensionnelle à la radiologie tridimensionnelle avec possibilité de reconstruction digitale en temps réel et ainsi de réaliser une simulation pré-thérapeutique permettant une précision balistique accrue, une adaptation en temps réel des faisceaux d'irradiation en fonction de la taille, de la topographie de la tumeur, de ses extensions et de la position des organes critiques.

Les améliorations technologiques des scanners-simulateurs permettent actuellement de tenir compte de la mobilité de certains organes en fonction de la respiration et de corriger le volume-cible prévisionnel avec des marges additionnelles. Cette approche dite d'asservissement respiratoire se fait par une scanographie dynamique (4D-CT) couplée avec les mouvements du collimateur de l'accélérateur.

Les développements futurs dans l'amélioration de la balistique se feront par l'utilisation de l'IRM ou de la tomographie par émission de positrons (TEP) ou fluorodésoxyglucose (FDG) marqué au fluor 18, ou à la choline (2).

Plusieurs manœuvres de recalage d'images sont souvent nécessaires avant de décider du plan de traitement le plus approprié à la situation anatomique propre à chaque patient (3).

1-1-2 La réalisation du traitement :

Le positionnement pré-thérapeutique le plus précis possible n'exclut pas la réalisation d'un repositionnement ou d'un recalage en cours de traitement.

Le concept de radiothérapie guidée pour adapter la balistique à chaque séance d'irradiation (IGRT : Image Guided Radio Therapy) a conduit à l'apparition sur les accélérateurs de systèmes embarqués permettant la réalisation d'images numériques dites images portales (EPID : Electronic Portal Imaging Device) (4).

L'imagerie portale, l'imagerie embarquée ont conduit à l'imagerie de repositionnement volumique en faisceau conique, CBCT (Cone Beam Computed tomography) qui permet une scanographie dynamique avec reconstruction de plusieurs séries d'images à différentes phases du cycle respiratoire (4D - CBCT) (5). On peut également utiliser l'imagerie volumique de haute énergie sur la tomothérapie hélicoïdale (Hi - Art *, Tomotherapy).

Le prochain développement sera dans un avenir immédiat l'introduction d'appareils IRM pour la vérification en temps réel de la balistique de traitement, mais ceci nécessite une maîtrise des interactions entre l'onde radiofréquence nécessaire au codage de l'image IRM et les impulsions de haute fréquence permettant l'accélération des électrons dans la section accélératrice.

1-2 L'optimisation de la distribution de dose :

1-2-1 La Radiothérapie de conformation par modulation d'intensité. La dosimétrie inverse.

Les développements informatiques ont conduit à l'utilisation d'algorithmes de calcul basés sur les méthodes de dosimétrie inverse fonctionnant sur la définition préalable du résultat souhaité. On ne calcule plus la dose reçue en fonction de la dose délivrée par la machine, de l'anatomie du patient et de sa tumeur, mais on détermine la dose à délivrer en fonction de la dose que l'on choisit à priori de délivrer à la tumeur et aux organes critiques (6). Cette délivrance de dose choisie au préalable est inhomogène et nécessite de modifier le faisceau de photons au sortir de la tête de l'accélérateur. Ceci a été rendu possible avec l'apparition et les développements nombreux des collimateurs multilames avec différentes technologies : ouverture statique, ou ouverture dynamique (sliding window), la plus utilisée.

Les innovations technologiques au niveau des systèmes de collimation ont été très nombreuses et continuent d'évoluer avec les objectifs d'optimisation de la précision et de haute précision (radiothérapie de précision et de haute précision), la réduction des temps de traitement. D'où le développement actuel des techniques de cyclothérapie ou arcthérapie volumique avec modulation d'intensité (IMAT = Intensity Modulated Arc Therapy ou VMAT = Volumetric Modulated Arc Therapy), (7).

L'optimisation dosimétrique a pu se développer grâce à l'algorithme de planification RapidArc* basée sur une optimisation de la position et de la vitesse de déplacement des lames du collimateur multilames, et une prise en compte du débit de dose et de la vitesse de rotation du bras.

1-2-2 Précision dans la distribution de dose par la Tomothérapie hélicoïdale.

La tomothérapie hélicoïdale consiste à combiner dans le même dispositif un scanner Rayons X avec un accélérateur linéaire d'électrons produisant des photons d'énergie moyenne (6MV), le tout tournant en continu permettant une irradiation dans toutes les directions autour du patient par une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Pendant l'irradiation l'anneau est en rotation continue et la table est asservie et se déplace longitudinalement expliquant le fonctionnement en mode hélicoïdal.

Le système permet de contrôler par imagerie en temps réel le positionnement du patient et de vérifier les volumes effectivement irradiés. De nombreux développements sont

actuellement en cours pour améliorer la qualité des images scanner au moyen de reconstructions pluridimensionnelles et de nouveaux systèmes d'acquisition et de synchronisation.

Le plan de traitement est obtenu au moyen d'unités de calcul informatique très puissants permettant une planification inverse, comme pour la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité, (RCMI), classique ou rotationnelle.

Le développement se fait actuellement par des techniques d'adaptation de la planification et de la délivrance des doses en fonction des modifications anatomiques et du positionnement apparues pendant le traitement.

Ces systèmes représentent une avancée significative en termes de modularité, de reproductibilité, de sécurité pour les irradiations dans des situations anatomo-cliniques complexes.

1-2-3 La stéréotaxie :

La radiostéréotaxie utilisée initialement en intra-crânien a pu être développée également pour des localisations extra-crâniennes.

Les traitements intra-crâniens consistaient dès leur début à délivrer des doses élevées sur des volumes très réduits. Ces traitements appelés radiochirurgie ont été développés dans les années 1950 par les neuro-chirurgiens avec l'utilisation du Gamma Knife comportant 201 sources de cobalt, toutes focalisées en un point.

Par la suite, les contentions de la tête au moyen de cadres vissés ou non vissés avec des systèmes de repérage de la cible de manière stéréotaxique ont été utilisés avec des techniques diverses qui ont conduit progressivement à l'utilisation de robots permettant une contention et une balistique de précision par le couplage des systèmes de repérage avec la tête d'un accélérateur linéaire.

La précision adaptable pendant le traitement, au moyen de plusieurs axes de rotation, est de type infra-millimétrique. Plusieurs machines ont été réalisées pour permettre la plus exacte des conformités anatomiques entre le volume cible et le volume irradié avec des incidences non coplanaires convergentes en un foyer, ou avec des incidences de balayage sur le volume à traiter.

En planification inverse, l'algorithme de dosimétrie permet de régler l'orientation angulaire du robot pour que l'axe du faisceau coïncide avec le centre du volume-cible, et de calculer la pondération de chaque faisceau pour respecter la dose à délivrer à chaque point de la tumeur et la dose maximale à délivrer aux organes critiques avoisinant, (8). Dès les années 2000, les principes de la radio stéréotaxie intracrânienne ont été appliqués aux localisations extra-crâniennes, pour des cibles soit non liées, soit liées à la respiration (9, 10).

Les repérages se font au moyen d'implantation de grains d'or pour les cibles non liées à des structures osseuses ou bien avec des diodes électroluminescentes posées sur le patient, associées à 3 caméras. Il est ainsi possible de suivre les translations de la cible en fonction de la respiration en temps réel.

Différents constructeurs proposent plusieurs types de machines dédiées à la stéréotaxie. L'accélérateur linéaire avec collimateur multilames est accompagné d'une table robotisée avec des faisceaux soit statiques, soit par axes pour améliorer la distribution de dose.

Tout ceci est contrôlé en temps réel par un système d'imagerie portale MV et de 2 tubes X/détecteur perpendiculaires permettant une acquisition tridimensionnelle tomographique.

Le développement des algorithmes, l'augmentation des débits ont permis de réduire les temps de traitement et de diminuer les risques d'erreurs, (11).

De plus, les techniques de gating (vérification automatique de la position de toute la tumeur dans le faisceau d'irradiation) et de tracking (repositionnement automatique du faisceau en fonction du mouvement de la tumeur) permettent une irradiation sûre avec des systèmes d'arrêt automatique du traitement si les conditions balistiques ne sont pas respectées (12).

Ces techniques paraissent particulièrement intéressantes parce qu'elles s'intéressent à des localisations tumorales inextirpables chirurgicalement et ou peu chimio-sensibles (métastases pulmonaires, hépatiques, localisations profondes inaccessibles). Il est ainsi possible d'envisager des traitements curatifs par radio stéréotaxie qui permettent de délivrer des doses élevées donc efficaces sur des volumes très limités, donc avec peu de risques de complications, alors que antérieurement ces localisations tumorales ne pouvaient être traitées par aucune technique permettant la curabilité (13, 14, 15).

2-AUTRES MODES DE DISTRIBUTION DE DOSE :

2-1 La Curiothérapie :

La curiérapie a été dès le début du XX^{ème} siècle une des premières applications thérapeutiques de la radioactivité. Elle connaît cependant des adaptations modernes avec l'utilisation de l'imagerie (Echographie, Scanner, IRM, TEP Scan), le développement des logiciels modernes de calcul, l'utilisation d'applicateurs précis mieux adaptés à chaque situation anatomo-clinique, la facilitation des téléchargements différés pour une meilleure radioprotection, et enfin l'utilisation des sources à haut débit (High- Dose-Rate, HDR) pour une diminution significative des temps de traitement.

L'introduction de l'imagerie moderne permettant comme pour la Radiothérapie externe, la Curiothérapie guidée par l'imagerie a pu bénéficier de l'apport de l'Echographie dans les cancers pelviens (utérus, prostate) du scanner, de l'IRM, du TEP Scan permettant des définitions anatomiques plus précises des volume-cible, des organes critiques à protéger. De plus, l'optimisation de la dosimétrie permet de définir des répartitions de doses mieux adaptées avec des doses élevées à la tumeur et des doses minimales aux tissus sains (16, 17, 18).

La curiérapie moderne a bénéficié de l'amélioration des projecteurs de sources et du développement des implants permanents. Les projecteurs de sources utilisent essentiellement l'Iridium 192 à haut débit (HDR) ou à débit pulsé (PDR) pour le traitement des cancers gynécologiques, anaux, ORL, de la peau, parfois du sein en complément d'une radiothérapie externe. Pour le cancer de la prostate, on peut dans certaines indications précises (PSA inférieur à 10 ng/ml, absence de toute symptomatologie urinaire, Gleason < 6) utiliser les implants permanents avec des grains d'Iode 125 à bas débit (<1Gy /jour) avec des résultats excellents sur le plan oncologique et peu d'effets secondaires.

2 - 2 La Radiothérapie intra-opératoire :

La radiothérapie per-opératoire ou intra-opératoire consiste à irradier au cours d'une intervention chirurgicale avec une dose unique une tumeur inextirpable ou un résidu tumoral ou le lit tumoral après exérèse tumorale complète dans le but d'éviter une récurrence locale.

Elle s'applique aux tumeurs à fort potentiel de récurrence local, à faible potentiel métastatique à distance et aux tumeurs relativement radio-résistantes pour lesquelles il est difficile de parvenir à une dose de radio-curabilité par

une radiothérapie externe transcutanée classique, en raison des risques de complications ou séquelles au niveau des tissus sains.

La Radiothérapie per-opératoire peut se faire soit avec des Rayons X de faible énergie, soit avec des électrons d'un accélérateur linéaire. De nombreuses localisations tumorales ont été traitées par électron-thérapie intra-opératoire: tumeurs digestives, gynécologiques, urologiques, sarcomes divers avec des effets locaux observés dans la plupart des séries publiées en termes d'amélioration de l'évolution locale, mais sans effet significatif sur la survie, (19, 20, 21). Les indications actuelles retenues de l'expérience de la Radiothérapie per-opératoire sont essentiellement reconnues dans le cancer du sein.

Au cours de la chirurgie d'exérèse partielle du cancer du sein (tumorectomie, quadrantectomie) une irradiation per-opératoire permet de délivrer une dose soit unique, soit à titre de complément de dose préalable à une radiothérapie postopératoire.

Plusieurs études rétrospectives et prospectives, (22, 23, 24, 25) ont démontré la faisabilité de la technique, l'absence d'effets secondaires et son efficacité sur le contrôle local. Cette technique peut même être utilisée dans le cadre d'une chirurgie ambulatoire : tumorectomie ou quadrantectomie combinée à une irradiation per-opératoire unique, réalisée sans hospitalisation traditionnelle.

Ainsi, la validation du concept de radiothérapie partielle du sein dans le cancer du sein, l'influence de la taille et de la topographie de la tumeur, du statut hormonal et de l'âge de la patiente conduisent à proposer la Radiothérapie per-opératoire en traitement unique pour les tumeurs de type T1 à ganglion sentinelle négatif et à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes de plus de 60 ans.

2-3 Les Rayonnements nouveaux, non photoniques : L'Hadronthérapie :

L'Hadronthérapie utilise des faisceaux de particules matérielles chargées: les protons et les ions légers (essentiellement l'ion Carbone), produits par des accélérateurs circulaires : cyclotrons ou synchrotrons.

Ces particules ont une caractéristique physique qui leur donne une supériorité par rapport aux photons habituellement utilisés en Radiothérapie : lors de leur pénétration dans la matière, leur parcours est limité et la distribution de la dose délivrée en profondeur prend la forme d'une courbe ou d'un pic, pic dit de Bragg.

La profondeur de pénétration et la hauteur du pic de Bragg dépendent de l'énergie d'entrée des particules, de la densité et de la composition anatomique des tissus irradiés. La modulation des différentes formes du pic peuvent s'adapter aux différents types de tumeurs et aux différents volume-cible à traiter, (26).

De nombreux développements sont actuellement en cours pour améliorer les têtes des collimateurs pour traitements statiques ou dynamiques et adapter du mieux possible le positionnement des patients sur les tables de traitement pour assurer la meilleure contention possible et une reproductibilité parfaite des traitements.

Outre les différences physiques, il faut aussi tenir compte des différences biologiques de l'Hadronthérapie (27). L'effet biologique du rayonnement doit être distingué de son effet strictement physique, il s'agit de l'efficacité biologique relative (EBR) du rayonnement, exprimée par le TEL (Transfert linéaire d'énergie). Pour les effets sur la

tumeur, comme sur les tissus sains, il faut donc apprécier à la fois la dose physique délivrée par l'appareil et la dose biologique effectivement reçue par les tissus. La dose physique doit donc être modulée pour tenir compte de l'efficacité biologique relative du rayonnement tout au long de son parcours et estimer ainsi au plus juste l'effet biologique de la dose délivrée.

De plus, les neutrons sont connus pour ne pas tenir compte de l'effet oxygène, à l'inverse des photons et des électrons (Oxygen Enhancement Ratio, OER, voisin de 3 pour les photons et de 1 pour les rayonnements à haut TEL comme les neutrons et les Ions Carbone).

Les dernières expériences cliniques ont montré l'intérêt de l'utilisation des protons dans les tumeurs relativement radio-résistantes comme les mélanomes du globe oculaire, les chondro-sarcomes de bas grade et les chordomes de la base du crâne et du rachis cervical, (28, 29, 30).

L'épargne des tissus sains explique l'intérêt majeur des protons dans le traitement des tumeurs de l'enfant en particulier des tumeurs du système nerveux central et de la moelle épinière. De nombreuses équipes, en particulier aux USA, développent actuellement la protonthérapie dans les cancers de la prostate, du poumon, de l'œsophage, du sein et proposent des traitements à doses élevées à la tumeur, donc théoriquement plus efficaces, et à doses plus faibles aux organes critiques, donc théoriquement à l'origine d'un taux plus faible de complications ou d'effets secondaires. Mais ces séries manquent de recul pour pouvoir être définitivement affirmatif sur leur intérêt.

Les résultats des études utilisant les Ions Carbone et les neutrons sont plus modestes. Les indications essentielles sont les tumeurs à développement lent, hypoxiques, peu radiosensibles comme les carcinomes des glandes salivaires, du pancréas, les sarcomes osseux et des tissus mous, les gliomes malins, les mélanomes des muqueuses, (31).

CONCLUSION

La rareté des installations actuellement fonctionnelles en France ralentit significativement la possibilité de réaliser pour les protons, les neutrons et les Ions Carbone des études randomisées sur les tumeurs reconnues comme devant le plus bénéficier de ces types de rayonnements.

Aux nouvelles perspectives physiques et technologiques de la radiothérapie actuelle (perfectionnements de la précision et de l'automatisation de la collimation des accélérateurs linéaires, optimisation des moyens de calcul dosimétrique pour une radiothérapie de haute précision, utilisation de rayonnements non photoniques), viennent s'ajouter de nouvelles perspectives biologiques avec les possibilités de quantifier la radiosensibilité cellulaire et de mieux adapter les modalités d'administration de la radiothérapie à la radiosensibilité de la tumeur et à la radiotolérance des tissus sains. Enfin, les possibles combinaisons entre la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie avec une approche rationnelle et optimale de ces différents traitements dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale adaptée à chaque tumeur et à chaque patient sont à l'origine de progrès significatifs dans les résultats thérapeutiques (32).

LIENS D'INTERET

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

REFERENCES

- [1] Sherhouse G. W., Bourland J. D., Reynolds K. et al. : Virtual simulation in the clinical setting : some practical considerations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990, 19: 1059 - 65.
- [2] Davis J. B., Reiner B., Huser M. et al.: Assessment of 18 F PET signals for automatic target volume definition in radiotherapy treatment planning. *Radiother. Oncol.* 2006, 80: 43 - 50.
- [3] Boisserie G. : Apport du recalage et/ou de la fusion d'images à la Radiothérapie. *Cancer - Radiothérapie*, 2005, 9: 204 - 22.
- [4] Herman M. G., Balter J. M. et al.: Clinical use of electronic portal imaging : Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58. *Medical Physics*, 2001, 28: 712 - 37.
- [5] Jaffray D. A., Siewerdsen J.H.: Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager : Initial performance characterization. *Medical Physics*, 2000, 27: 1311 - 23.
- [6] Miles E. A. et al.: The impact of introducing intensity modulated radiotherapy into routine clinical practice. *Radiother.Oncol.* 2005, 77: 241 - 6.
- [7] Chin L. M. et al: Dose optimization with computer - controlled gantry rotation, collimator motion and dose - rate variation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983, 9: 723 - 9.
- [8] Kilby W., Dooley J. et al: The Cyberknife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol. Cancer* 2010, 9: 433 - 52.
- [9] Xie Y., Djajaputra D. et al: Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.Biol.Phys.* 2015, 72 : 336 - 46.
- [10] Sayeh S., Wang J. et al.: Respiratory motion tracking for robotic radiosurgery. In : *Robotic Radiosurgery : Treating tumors that move with respiration*. Ed. Springer - Verlag, Berlin, 2007, pp - 15 - 29.
- [11] Lacormerie T., Lisbona A et al. : GTV. based prescription in SBRT for lung lesions using advanced dose calculation algorithms - *Radiother. Oncol.*, 2014, 9: 223.
- [12] Lacormerie T. : *La Stéréotaxie : conception et évolution des systèmes*. In: *Nouveautés en Radiothérapie*. EDP Sciences, Paris, 2016, pp - 26 - 34.
- [13] Kelly P., Balter P-A., Rebuena N., Sharp H-J., Liao Z., Komaki R. et al.: Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010, 78: 1987 - 93.
- [14] Chang D. T., Swaminath A., Kozak M., Weintraub J. Koong A. C., KIM J. et al.: Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases : a pooled analysis. *Cancer* 2011, 117: 4060 - 9.
- [15] Bourgier C., Azria. D., Fenoglietto P., RIOU O., Almaghrabi M. Y., SUPROT S. et al. : Stereotactic body radiation therapy and oligometastases - *Cancer Radiother.* 2014, 18 : 337 - 41.
- [16] Dumas I. : Apport de l'imagerie 3D en Curiothérapie : quel type d'imagerie pour quelle localisation ? *Cancer - Radiother.* 2013, 17: 93 - 7.
- [17] Charra -Brunaud C. : Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France - Results of the French STIC prospective study. *Radiother. Oncol.* 2012, 103: 305 - 13.
- [18] Binkla A. M. : Novel tools for stepping source brachytherapy treatment planning : enhanced geometrical optimization and interactive inverse planning. *Med. Phys.* 2015, 42: 348 - 53.
- [19] Abe. M., Takahashi M.: Intra-operative Radiotherapy : The Japanese experience. *Int. J. Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 181, 7: 863 - 8.
- [20] Krembli M., Calvo F. A.: Clinical and the technical characteristics of intra-operative radiotherapy. Analysis of the ISORT-EUROPE database. *Strahlenther. Onkol.* 2013, 18 : 729 - 37.
- [21] Dubois J-B., Bussieres E.: Intra-operative radiotherapy of rectal cancer : Results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother. Oncol.* 2001, 98: 298 - 303.
- [22] Sedlmayer F., Fastner G.: Iort with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer : results of an ISORT pooled analysis. *Strahlenther. Onkol.* 2007, 183: 32 - 4.
- [23] Veronesi U., Orecchia R.: Intra-operative radiotherapy during breast conserving surgery : a study on 1822 cases treated with electrons. *Breast cancer Res. Treat.* 2010, 124: 141 - 51.
- [24] Lemanski C., Azria D., Dubois J-B: Intra-operative radiotherapy in early-stage breast cancer : Results of the Montpellier Phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010, 76: 698 - 703.
- [25] Vaidya J-S., Joseph D-J. Targeted intra-operative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT - A Trial) : an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 - trial. *Lancet*, 2010, 376 : 91 - 102.
- [26] Mazal A. : Hadronthérapie : la protonthérapie. Bases, indications et nouvelles technologies. *Bull. Cancer*, 2010, 97: 831 - 46.
- [27] Durante M.: New challenges in high-energy particle radiobiology. *Br. J. Radial*, 2014, 87: 1 - 14.
- [28] Dendale R.: Proton beam radiotherapy for uveal melanoma : Results of Curie Institute. Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006, 65: 780 - 7.
- [29] Noel G.: Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol.* 2005, 44: 700 - 8.
- [30] Habrand J-L. : Update of clinical programs using hadrontherapy 2008 - 2012. *Cancer Radiother.* 2013, 17: 400 - 6.
- [31] Kamada T.: Carbon ion radiotherapy in Japan, an assessment of 20 years of clinical experience. *Lancet Oncol.* 2015, 16: e93 - 100.
- [32] Dubois J-B. *Nouveautés en Radiothérapie : Perspectives*. In : *Nouveautés en Radiothérapie*. EDP Sciences. Paris, 2016, pp. 105 - 6.