

VERS UNE RADIOTHÉRAPIE CHIRURGICALE : nécessité d'une radiothérapie guidée par l'imagerie

P.A. COUCKE (1), N. WITHOFS (2), N. JANSEN (1), Z. JANVARY (1), R. HUSTINX (2)

RÉSUMÉ : L'évolution extrêmement rapide en robotique et en informatique a permis l'avènement de techniques telles que le CyberKnife®, capables d'appliquer en radiothérapie des doses dites «ablatives» et ceci avec une précision chirurgicale. Ce type de traitement ablatif n'est pas réellement concevable avec des techniques conventionnelles en radiothérapie et des changements majeurs de paradigmes ont eu lieu, particulièrement dans la méthodologie de définition de la cible et des marges ainsi que dans la manière dont on fractionne le traitement. Grâce à ces changements, on est à même de proposer aux patients des traitements qui représentent un doublement au niveau de l'efficacité biologique. Pour obtenir une couverture optimale au niveau de la cible, tout en évitant les structures saines avoisinantes, il est donc impératif d'obtenir la meilleure définition possible de la cible tant au niveau de la l'extension de la lésion qu'au niveau de son «contenu», c'est-à-dire les caractéristiques métaboliques et fonctionnelles. La révolution technologique en cours dans le monde de l'imagerie métabolique et fonctionnelle va permettre d'utiliser l'information numérisée pour individualiser les traitements et les adapter aux caractéristiques mêmes de la lésion ainsi qu'à son évolution au décours du traitement.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie stéréotaxique - Imagerie métabolique et fonctionnelle - Dose ablatif - CyberKnife®

CHANGER LES MARGES ET LE FRACTIONNEMENT : PORTE OUVERTE AUX CHANGEMENTS DE PARADIGMES EN RADIOTHÉRAPIE

En radiothérapie dite «conventionnelle», on détermine les volumes cibles et les volumes de tissus sains à épargner. Pour une lésion cible, la définition du volume se fait sur la base d'une imagerie adaptée, dont la pierre angulaire reste toutefois la tomographie (CT) effectuée en position de traitement. C'est le seul examen capable de nous donner, hormis l'information morphologique, les valeurs de densités tissulaires requises pour le calcul de la distribution et l'homogénéité de la dose par les logiciels utilisés en radiothérapie pour l'obtention d'une dosimétrie prévisionnelle. Les informations contenues dans l'imagerie CT sont complétées par d'autres examens iconographiques, en particulier l'examen par résonance magnétique nucléaire (RMN) et l'examen tomographique par émission de positons (PET-CT). Ces examens, hormis un complément d'information morphologique qu'ils

IMAGE GUIDED ROBOTIC STEREOTACTIC TREATMENT WITH CYBERKNIFE® YIELDS SURGICAL PRECISION

SUMMARY : The field of radiation oncology is rapidly evolving especially thanks to the tremendous progress in robotics and computer sciences. One of the consequences is the implementation of a technique like the CyberKnife®. This particular radiation therapy modality allows the use of "ablative" radiation doses, a concept which is not even conceivable with conventional approaches. This has been made possible by major changes in the ways target and margins around are defined and the way radiation therapy is fractionated. The result of these changes is for some tumours a doubling of the radiobiological effect of the ionizing irradiation. In order to cover the target with the highest possible conformality, without harming surrounding healthy tissues, optimized definition of the target is key. It is not only important to get information on the extent of the target with the highest possible resolution, but it is also important to assess the content i.e. metabolic heterogeneity. The developments made in the field of diagnostic and functional radiology and nuclear medicine do allow to take advantage of the numerical information to individualize and adapt treatment prescription, even consider modification throughout the course of irradiation.

KEYWORDS : Stereotactic radiotherapy - Metabolic and functional imaging - Ablative radiation dose - CyberKnife®

peuvent apporter par rapport au CT, sont essentiels pour obtenir de plus amples informations sur le métabolisme et/ou la fonctionnalité de la (ou des) région(s) d'intérêt (ROI). Sur la base de ces différentes données, le radiothérapeute va définir volumes cibles et non-cibles. Pour une lésion tumorale en place, on va définir le GTV (Gross Tumour Volume = zones macroscopiquement atteintes). Autour de ce GTV, on définit une marge qui tiendra compte de l'extension microscopique probable au-delà de la lésion visible et on inclut également les régions ganglionnaires à risque d'invasion microscopique s'il y a lieu. On obtient de ce fait le CTV (CTV = Clinical Target Volume). Pour des lésions dont on sait qu'elles risquent de bouger pendant le traitement (exemple : poumon, foie), on va rajouter une marge afin d'assurer que cette lésion soit correctement irradiée à n'importe quel moment du cycle respiratoire. On parlera d'un ITV (ITV = Internal Target Volume). Compte tenu de l'incertitude liée au repositionnement du patient de fraction à fraction, même si des moyens de contention sont utilisés, et compte tenu de l'imprécision mécanique toute relative des accélérateurs modernes,

(1) Service de Radiothérapie, (2) Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Université de Liège.



Figure 1. Le système CyberKnife® installé au CHU de Liège

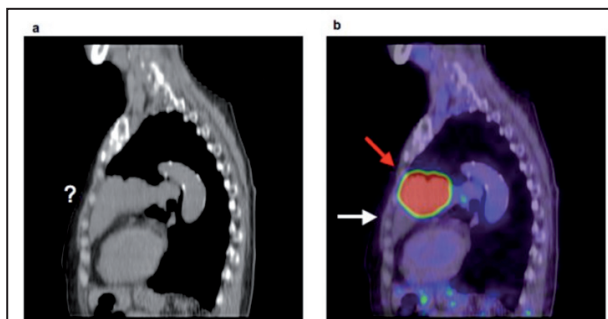


Figure 2. Carcinome pulmonaire à grandes cellules localisé au niveau du lobe supérieur gauche. Le CT seul (a : vue sagittale) ne nous permet pas de différencier la tumeur de l'atélectasie en amont. L'image de fusion PET/CT réalisée (b : vue sagittale, la flèche rouge pointe la lésion tumorale hyperactive, la flèche blanche pointe la zone d'atélectasie) permet d'individualiser la tumeur et de mieux la délimiter.

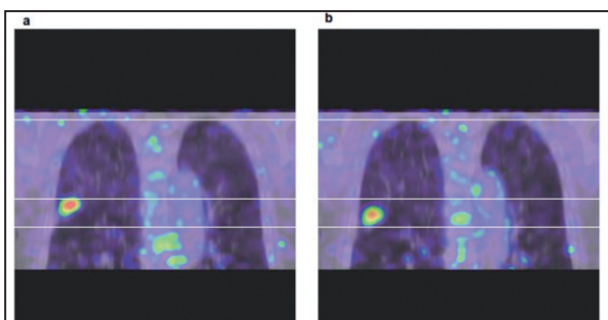


Figure 3. Ces 2 images de fusion PET/CT (vues coronales; a : image acquise lors de l'expiration; b : image acquise lors de l'inspiration) montrent une même lésion pulmonaire tumorale du lobe supérieur droit. Les images ont été acquises de manière synchronisée à la respiration du patient («gating»), la lésion est mobile et suit le mouvement respiratoire.

on rajoutera une marge pour obtenir le volume final sur lequel la prescription de la dose va se faire (PTV = Planning Target Volume). Le rajout d'une marge autour d'un volume augmente avec une puissance 3 le volume finalement irradié. Afin d'expliquer l'impact des marges, on utilise le modèle de l'orange : si on pèle l'orange et on accumule les pelures, on obtient un volume équivalent au volume du fruit.

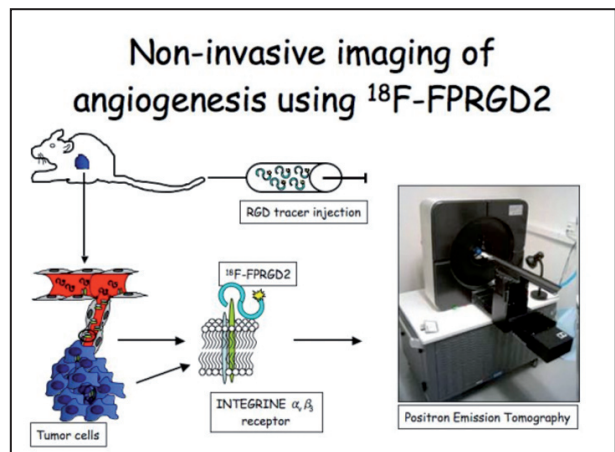


Figure 4. Etude pré-clinique du traceur [18F]-FPRGD2 réalisée au CHU de Liège en collaboration avec le CRC et le LBTD. Ce traceur est injecté dans une des veines latérales de la queue d'une souris. La cible biologique de ce traceur est l'intégrine $\alpha\beta_3$ surexprimée par les cellules endothéliales lors de l'angiogenèse. L'acquisition des images PET est réalisée 60 minutes après l'injection du traceur.

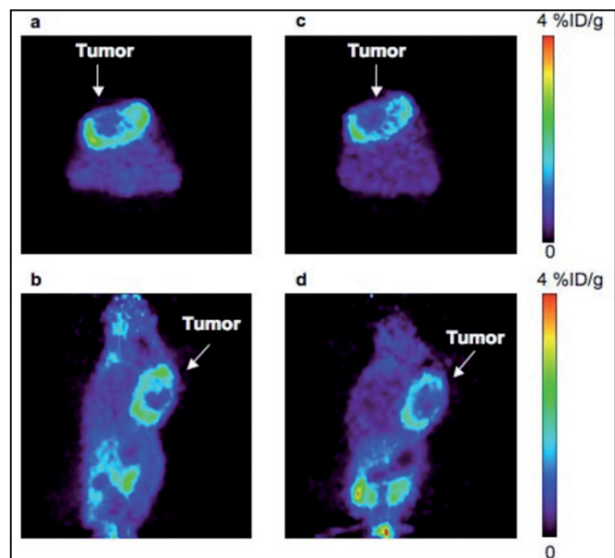


Figure 5. Vues axiales (a et c) et sagittales (b et d) d'un microPET réalisé chez une souris NOD/SCID («non-obese diabetic/severe combined immunodeficient») porteuse d'un carcinome colorectal humain (HT29) sous-cutané. Les images, réalisées 1 heure et 2 heures après l'injection de [18F]-FPRGD2, mettent en évidence l'angiogenèse tumorale.



Figure 6. Compte tenu de l'état du poumon gauche, le CyberKnife® a été retenu comme traitement pour ce patient qui présente une oligo-métastase au niveau du poumon droit.

Le but de la radiothérapie est bien entendu d'irradier la cible tout en évitant au maximum les tissus sains au pourtour. La réduction des marges est donc une condition *sine qua non* si on

espère réduire les effets secondaires. Si on parvient à mieux éviter l'irradiation des tissus sains au pourtour, ou plus précisément faire en sorte que les doses administrées restent en dessous des doses de tolérance, on peut non seulement espérer une réduction des effets secondaires, mais également concevoir des traitements plus agressifs sur la cible. En effet, puisque le traitement se conformera plus à la taille et la géométrie de la lésion, on peut raisonnablement intensifier la radiothérapie. L'augmentation de l'intensité thérapeutique dépend en l'occurrence essentiellement de la dose totale et de son fractionnement (la dose journalière). A titre d'exemple, une radiothérapie dite «conventionnelle» pour une tumeur pulmonaire non à petites cellules, comprend habituellement trente-trois fractions de 2 Gy. La dose physique est donc de 66 Gy. On peut calculer l'efficacité biologique d'un tel traitement, autant pour la cible (la tumeur) que pour les tissus non-cibles (les tissus sains). Les tissus réagissent d'ailleurs de façon différente au fractionnement. En particulier, tout changement de la dose par fraction a un impact majeur sur l'efficacité biologique et cet impact est différent en fonction du type de tissu considéré. A ce jour, le fractionnement à des doses «standards» était une nécessité, car la technologie ne nous permettait pas d'être suffisamment précis autour de la cible. Comme les tissus sains autour de la cible réagissent nettement plus fortement à un changement de dose par fraction, tout changement, et en particulier l'augmentation de la dose par fraction, n'était pas envisageable en termes de risques de complications. Seulement, l'application d'un nombre limité de fractions élevées (appelé traitement hypo-fractionné) a deux avantages fondamentaux. Sur la cible, l'effet biologique peut être significativement plus important. Dans le cas du cancer pulmonaire non à petites cellules, traité par radiothérapie conventionnelle, l'effet biologique correspond à BED = 80 Gy (BED = Biological Effective Dose) pour une dose physique de 66 Gy. En radiothérapie hypo-fractionnée, on applique une dose physique de 60 Gy en trois fractions de 20 Gy. Ceci permet d'obtenir un BED autour de 180 Gy. Pour obtenir le même effet biologique en fractionnement standard de 2 Gy, il faudrait demander au patient de venir 75 fois. L'avantage est donc majeur pour le patient qui se verra appliquer un nombre limité de séances de traitement et chez qui, *in fine*, l'effet biologique sera largement supérieur au traitement conventionnel. Avec une telle efficacité biologique, on est en droit de parler d'une radiothérapie ablative (1). Elle se conçoit de plus en plus

comme une alternative non invasive à un acte chirurgical pour certaines indications.

COMMENT RÉDUIRE LES MARGES ?

Afin de réduire les marges, on interviendra à trois niveaux différents. Un premier niveau obligé est l'amélioration de la définition de la cible. Ceci est bien entendu limité par la résolution de l'imagerie. Il est indéniable que la fusion d'images entre différentes modalités d'images apporte une amélioration de la définition des limites de la cible. L'approche dynamique et métabolique/fonctionnelle apporte des informations complémentaires. Dans un monde idéal cette information sur l'activité métabolique – information numérisée contenue dans l'image – devrait pouvoir être utilisée pour cartographier l'hétérogénéité de la cible en question. On peut ainsi faire tomber un dogme en radiothérapie qui stipule qu'il faut une dose homogène au niveau de la cible. L'information par l'iconographie morphologique et métabolique nous renseigne que la cible est tout sauf homogène et on comprend donc mieux la différence de réponse tumorale à un traitement donné. L'hétérogénéité tissulaire observée par exemple en tomodesintométrie peut signifier la présence de nécrose et il est bien connu que le tissu hypoxique est trois fois plus résistant aux radiations ionisantes comparé à un tissu normalement oxygéné. On peut aujourd'hui imaginer obtenir la distribution spatiale numérisée par exemple des zones hypoxiques et des zones à forte prolifération cellulaire, et demander au logiciel de planification d'optimiser le traitement de telle façon que la dose appliquée est adaptée aux caractéristiques tumorales par région. Ce type d'approche – connu sous le terme de «dose painting by numbers» – est tout à fait à la portée des logiciels de calcul et des systèmes d'irradiation disponible sur le marché. Ce sont certainement les efforts fournis dans ce domaine, qui vont permettre d'individualiser au maximum la dose aux caractéristiques *in situ* des régions tumorales chez un patient donné. Si en plus, on peut évaluer l'évolution et la réponse par voxel au décours d'un traitement, on peut même imaginer une modification du traitement pendant son application. On introduit un autre changement de dogme qui stipulait que la dose est prescrite d'emblée et qu'elle ne doit pas être modifiée : on passe donc résolument à une «radiothérapie adaptative» à la réponse.

Un deuxième élément est le suivi de la cible en temps réel, c'est-à-dire pendant l'irradiation. Si pour des lésions intracrâniennes les systèmes de fixation par masque thermo-moulé permet-

tent d'immobiliser correctement les patients, les lésions extra-crâniennes posent d'autres problèmes liés au mouvement induit par le mouvement respiratoire. Tout d'abord, on peut acquérir des informations morphologiques et métaboliques en 4 dimensions, en prenant en considération l'impact du mouvement respiratoire sur l'image. On peut, par la suite, tout mettre en œuvre pour synchroniser la respiration du patient à l'irradiation et ainsi réduire l'ampleur des marges pour l'obtention de l'ITV, mais cette solution de synchronisation (appelée «gating respiratoire») n'est pas la plus confortable pour le patient. Le développement galopant de la robotique et de l'imagerie, couplé à un système tel que le CyberKnife®, permet de suivre la cible et de corriger le tir en temps réel sans effort du patient pour contrôler ou bloquer sa respiration. Le CyberKnife® est un accélérateur linéaire monté sur un bras robotisé qui a six degrés de liberté de mouvement, associé à une table robotisée (Fig. 1). Le tout est couplé à un système d'imagerie radiologique dans la salle de traitement et un système de détection par infrarouges du mouvement de la paroi thoracique. Ces deux systèmes permettent de contrôler le positionnement du patient en temps réel et d'adapter la position de l'accélérateur de façon à ce que le faisceau suive la cible en tout temps : on parle d'un système de «tracking» capable de suivre le mouvement respiratoire.

Le troisième élément est l'approche dite en conditions stéréotaxiques. Ce principe, connu depuis les années 1950, est relativement simple : il suffit de déterminer quels sont la ou les coordonnées cartésiennes de ou des isocentre(s) de la cible vis-à-vis d'un référentiel fixe. Initialement, les neurochirurgiens qui ont développé les principes de stéréotaxie, devaient fixer un cadre sous anesthésie locale sur le crâne du patient. Ce même cadre était fixé sur la table du CT et, par la suite, à la table de traitement (le positionnement sur ces deux tables étant par conséquent totalement identique). Ceci permet donc de savoir exactement où se trouve le (ou les) isocentre(s) de la cible vis-à-vis de l'axe de rotation de l'accélérateur. Par la suite, on fait coïncider l'axe de rotation et le (ou les) isocentre(s) de la cible. Ceci permet une radiothérapie avec un degré de précision significativement plus élevé. En réduisant les incertitudes de positionnement du patient et les incertitudes mécaniques, on peut raisonnablement réduire les marges. Le CyberKnife® apporte à nouveau une révolution dans ce domaine par la possibilité de faire de l'imagerie en temps réel et en conditions de traitement. Le positionnement de la cible peut

à tout moment être enregistré et comparé aux images planaires de références digitalement reconstruites à partir du CT de planification. On peut soit utiliser des structures internes osseuses comme points de référence ou, pour certains cas, demander aux radiologues interventionnistes d'implanter des clips métalliques une dizaine de jours avant le CT de planification. Ces clips sont immédiatement repérables par le système d'imagerie embarqué et la comparaison avec les images planaires digitalement reconstruites à partir du CT permettent, pendant la séance, de déterminer si des déplacements doivent se faire.

Moyennant ces trois éléments réunis, on est à même aujourd'hui de proposer aux patients des traitements dont l'indice de conformation est tel que l'on peut considérer l'application de doses ablatives et ceci, en quelques fractions.

RÔLE DU PET/CT DANS LA PLANIFICATION DU TRAITEMENT EN RADIOTHÉRAPIE

L'imagerie métabolique permet de détecter une tumeur sur base de ses caractéristiques biologiques, par exemple la consommation de glucose dans le cas du 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). L'utilisation du PET au FDG est maintenant recommandée pour le diagnostic, le bilan d'extension et l'évaluation du traitement de nombreuses tumeurs (2).

Dans le cadre de la radiothérapie, l'imagerie fonctionnelle apporte donc des précisions complémentaires à l'imagerie anatomique (CT et RMN) quant à l'étendue de la tumeur et sa délimitation exacte par rapport aux tissus sains environnants (Fig. 2) (3).

L'acquisition de l'image au PET/CT peut, tout comme en radiothérapie, être synchronisée aux mouvements respiratoires du patient («gating»). Cette démarche est surtout utile pour les tumeurs pulmonaires, elle permet de diminuer les artéfacts liés au mouvement de la tumeur pendant l'enregistrement des images (surestimation volumique de lésions, sous-évaluation de l'activité tumorale) (4). La figure 3 illustre cette technique.

L'imagerie métabolique devient donc un outil indispensable pour la planification du traitement en radiothérapie. Elle contribue à la réduction des marges dans la détermination du volume cible permettant ainsi d'intensifier la dose délivrée à la tumeur pour assurer un meilleur contrôle local de la maladie tout en préservant les tissus sains environnants.

Le développement de nouveaux traceurs PET (autres que le FDG) ouvre maintenant la voie

vers une cartographie biologique des tumeurs (5). Ces traceurs sont des précurseurs de voies métaboliques spécifiques marqués avec un isotope émetteur de positons (eg. le fluor 18). Pour exemple, la [18F]-tyrosine, traceur PET disponible au CHU de Liège, est un acide aminé. Elle permet d'imager les tumeurs cérébrales plus avides en AA (en raison d'une synthèse protéique intense) que le tissu cérébral normal. Nous évaluons actuellement, en collaboration avec le Centre de Recherche du Cyclotron (CRC) et le Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement (LBTD) de l'Université de Liège, un traceur permettant l'imagerie de l'angiogénèse, le 18F-FPRGD2. Ce peptide est en cours d'évaluation pré-clinique (Fig. 4, 5). Enfin, l'hypoxie est un des facteurs importants dans les mécanismes de radiorésistance. Des traceurs PET comme le 1-[2-nitro-1-imidazolyl]-3-[18F] fluoro-2-propanol (18F-MISO) ou le 1-(5-[18F] fluoro-5-deoxy- α -D-arabinofuranosyl)-2 nitroimidazole (18F-FAZA) permettent d'identifier les zones d'hypoxie au sein d'une tumeur. Des doses d'irradiation plus intenses pourraient alors être appliquées sur ces zones bien délimitées. Le PET, en combinant les images acquises avec ces différents traceurs, deviendra alors un outil essentiel pour pouvoir appliquer le principe de «dose painting» (6).

QUELLES SONT LES INDICATIONS DU CYBERKNIFE® ET QUELLE EN EST L'EFFICACITÉ ?

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques avec «tracking» de la cible est devenue possible grâce à l'acquisition d'un CyberKnife® au CHU de Liège. Le système est opérationnel depuis avril 2010 et représente le seul système disponible sur le territoire Belge capable de faire du tracking en temps réel.

Les indications peuvent être classées en tumorales et non tumorales (7) Le pré-requis est bien entendu d'être à même d'identifier une cible : le CyberKnife® ne sera donc pas utile dans le contexte d'un traitement adjuvant après résection de la cible.

Pour les indications non tumorales, on retrouve des données publiées sur des sujets aussi divers que les malformations artério-veineuses, la névralgie du trijumeau et certaines formes d'épilepsie. Cette liste n'est pas exhaustive et on voit fleurir de nouvelles indications, plus particulièrement fonctionnelles.

Pour les lésions tumorales, on distingue les lésions bénignes et malignes. Pour les lésions bénignes, on évoquera ce type de traitement,

entre autres, dans le contexte de neurinome du VIII, de méningiome, d'adénome hypophysaire, de tumeur du glomus et de lésions spinales.

Dans le contexte d'une lésion maligne, on distingue les tumeurs primaires des tumeurs secondaires (métastases). A nouveau, sans vouloir être exhaustif, ce traitement peut être une alternative médicalement et économiquement valable à d'autres approches, en particulier chirurgicales, pour des tumeurs primaires du cerveau, du poumon, du pancréas et du foie (cancer hépatocellulaire), de la prostate. Cette approche est particulièrement intéressante pour les tumeurs malignes de la sphère ORL qui récidivent après traitement préalable par radiothérapie.

En ce qui concerne les lésions secondaires, on évoque de plus en plus souvent le concept d'oligo-métastases (8). Il s'agit en réalité d'un statut caractérisé par une ou un nombre limité de métastases, stade intermédiaire entre la maladie localisée au site initial et la maladie multi-métastatique (9). D'anciennes séries chirurgicales nous ont démontré qu'il pouvait être utile d'agir agressivement sur cet oligo-métastase tant en termes de contrôle local de la lésion qu'en survie. La radiothérapie stéréotaxique à doses ablatives se pose donc naturellement comme alternative thérapeutique pour ces patients (Fig. 6).

Des essais randomisés vont devoir être conduits afin de déterminer exactement la place de ce type d'approche. Signalons qu'en dehors de ces essais, certains patients n'ont tout simplement pas d'autre alternative thérapeutique à disposition qui permette une approche ablativité avec une précision chirurgicale. Signalons aussi que la conduite de ces essais, et en particulier une randomisation entre un acte invasif tel que la chirurgie nécessitant une hospitalisation et souvent une période de révalidation et un acte ambulatoire non invasif effectué en un nombre limité de séances indolores, sera difficile. On peut imaginer que les patients vont préférer l'approche non invasive et refuseront par conséquent le principe de randomisation.

CONCLUSIONS

L'évolution des techniques, en particulier en informatique et en robotique, permet de modifier radicalement l'approche en radiothérapie. Toutefois, cette révolution ne peut se concevoir sans l'obtention d'une meilleure définition de l'étendue et de l'hétérogénéité de la cible en ce qui concerne par exemple le métabolisme, l'oxygénation et la prolifération cellulaire. La connaissance de ces paramètres biologiques prédictifs de réponse aux traitements, couplée

à l'imagerie morphologique avec la plus haute résolution possible, permet de concevoir des traitements hautement individualisés, s'adaptant à la réponse et considérés comme ablatifs. Une technique telle que le CyberKnife® ouvre grand la porte à ces nouveaux paradigmes de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Park C, Papiez L, Zhang S, et al.— Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **70**, 847-852.
2. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al.— Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*, 2008, **49**, 480-508.
3. Nestle U, Weber W, Hentschel M, et al.— Biological imaging in radiation therapy : role of positron emission tomography. *Phys Med Biol*, 2009, **54**, R1-25.
4. Werner MK, Parker JA, Kolodny GM, et al.— Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, **193**, 1640-1645.
5. Haubner R.— PET radiopharmaceuticals in radiation treatment planning : synthesis and biological characteristics. *Radiother Oncol*, 2010, **96**, 280-287.
6. Thorwarth D, Geets X, Pausco M.— Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data. *Radiother Oncol*, 2010, **96**, 317-324.
7. Lartigau E, Mirabel X, Lacornerie T, et al.— Radiothérapie stéréotaxique extracrâniennes : la place du CyberKnife(r). *Oncologie*, 2007, **9**, 441-446.
8. Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI, et al.— Local surgical, abaltive, and radiation treatment of metastases. *CA Cancer J Clin*, 2009, **59**, 145-170.
9. Hellman S, Weichselbaum RR.— Oligometastases. *J Clin Oncol*, 1995, **13**, 8-10.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.