



# RADIOTHERAPIE GUIDEE PAR IRM : ASPECTS PRATIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE

MEMOIRE PRESENTE PAR

DOCTEUR THAIFA Omar

Né le 30/11/1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Radiothérapie Oncologie

Sous la direction du Professeur BOUHAFI Touria

Session Juin 2023

## SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>GENERALITES</b> .....	<b>8</b>
1. Bases de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	9
2. Fonctionnement d'un IRM–linac – MRIdian® de Viewray.....	11
3. Preuves du concept – Efficacité et reproductibilité du traitement par IRM–linac..	
.....	15
a. Pré–clinique .....	15
b. Clinique .....	15
<b>APPLICATIONS CLINIQUES ET REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>17</b>
1. Tumeurs du pancréas .....	18
a. Intérêt de la SBRT dans les adénocarcinomes pancréatiques .....	18
b. Intérêt de la SBRT dans les métastases pancréatiques.....	20
c. Problèmes du traitement par SBRT des tumeurs pancréatiques .....	21
d. Mouvements et déformation des tumeurs pancréatiques et des organes à	
risque (OAR) en inter et intrafractions .....	22
e. Utilisation de l'IRM–linac dans la SBRT des cancers du pancréas .....	23
2. Tumeurs du foie.....	26
a. Intérêt de la SBRT dans le CHC.....	26
b. Intérêt de la SBRT dans les métastases hépatiques .....	29
c. Mouvements des tumeurs hépatiques en inter et intrafractions .....	32
d. Utilisation de l'IRM–linac dans la SBRT des tumeurs hépatiques.....	33
3. Cancers de prostate non préalablement irradiés.....	35
a. Intérêt de la radiothérapie hypofractionnée dans le cancer de prostate .....	35
b. Mouvements de la prostate en inter et intrafractions .....	37
c. Utilisation de l'IRM linac dans les cancers de prostate .....	38
4. Récidives tumorales intraprostatiques isolées .....	39
5. Récidives tumorales abdomino–pelviennes .....	40

a. Intérêt de la SBRT dans les récurrences tumorales isolées abdomino- pelviennes .....	40
b. Utilisation de l'IRM-linac dans la SBRT des récurrences abdomino- pelviennes	41
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>43</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>44</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>45</b>

## ABREVIATIONS

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

# INTRODUCTION

L'IRM-Linac est un système hybride couplant un accélérateur linéaire (Linac) à une imagerie guidant la radiothérapie (IGRT) de type IRM (imagerie par résonance magnétique). Il existe plusieurs solutions d'IRM-Linac dont deux sont actuellement commercialisés et en utilisation clinique (MRIdian®, ViewRay Inc., Cleveland, OH, USA et Unity®, Elekta AB, Stockholm, Sweden), qui diffèrent par l'intensité du champ magnétique d'une part et par la conception géométrique de l'appareil d'autre part, les deux appareils en utilisation clinique ayant une géométrie perpendiculaire. La description qui va suivre concerne le MRIdian®, premier système de radiothérapie (RT) guidée par IRM implémenté en clinique, consistant en un accélérateur linéaire utilisant des faisceaux de photons de 6 MV FFF (Flattening Filter Free), délivrant des traitements en IMRT (radiothérapie en modulation d'intensité, faisceaux fixes, « step-and-shoot »), intercalé dans un IRM bas champ (0.35T) le prenant « en sandwich », (double « donut »). La séquence IRM utilisée est une séquence rapide de type True FISP (True Fast Imaging with Steady-state free Precession) (TRUFI). La radiothérapie rotationnelle (type VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy) n'est pas possible avec les systèmes IMR-Linac actuellement disponibles sur le marché du fait de leur géométrie perpendiculaire. Par ailleurs, le système MRIdian® est doté d'un collimateur unique dans sa conception, composé de deux couches de lames empilées en quinconce et concaves, offrant une pénombre très limitée et une fuite négligeable entre les lames. La technologie IRM-Linac présente des avantages à tous les stades de la prise en charge des patients en radiothérapie: (1) elle permet de s'affranchir du recalage d'image (source éventuelle d'erreurs ou imprécision) lorsque la planification nécessite une fusion avec une IRM (particulièrement adapté pour les tumeurs en tissus mous) ; (2) grâce à son contraste élevé en tissus mous, l'IRM permet une visualisation distincte de la tumeur et des tissus avoisinants au moment de la planification et du

repositionnement ; (3) la fonction de « gating » du système autorise le suivi de la tumeur elle-même (et non pas un repère de celle-ci), qui peut être « traquée » pendant toute la durée du traitement, assurant une délivrance de la dose dans la cible tout au long de la fraction, sans surdosage des organes à risque (OARs), sans irradiation additionnelle du patient. De ce fait, ce type de technologie apparaîtra particulièrement intéressant lorsqu'un IRM est requise pour la planification, lorsque la tumeur (et/ou les OARs) est mal repérable par une imagerie de type CBCT (cone beam Computed Tomography, IGRT classique), d'autant plus que l'on utilisera un traitement stéréotaxique hypofractionné (fortes doses, faible nombre de fractions) ; enfin, la fonction de gating sera requise pour les tumeurs mobiles (en particulier sous l'effet des mouvements respiratoires), permettant de s'affranchir des marges de sécurité dues aux mouvements (ITV, Internal Target Volume) et autorisant une réduction substantielle des marges d'incertitude de repositionnement. (4) Par ailleurs, cette technique permet également d'accéder à la radiothérapie adaptative sur table (on-ART : on-table adaptive radiation therapy) grâce à l'outil d'imagerie, mais également au logiciel de radiothérapie adaptative dont est doté le système (recalage déformable, re-contourage semi-automatique, évaluation du/des plans et optimisation dosimétrique, calcul de dose et procédure d'assurance qualité en temps réduit alors que le patient est sur la table).

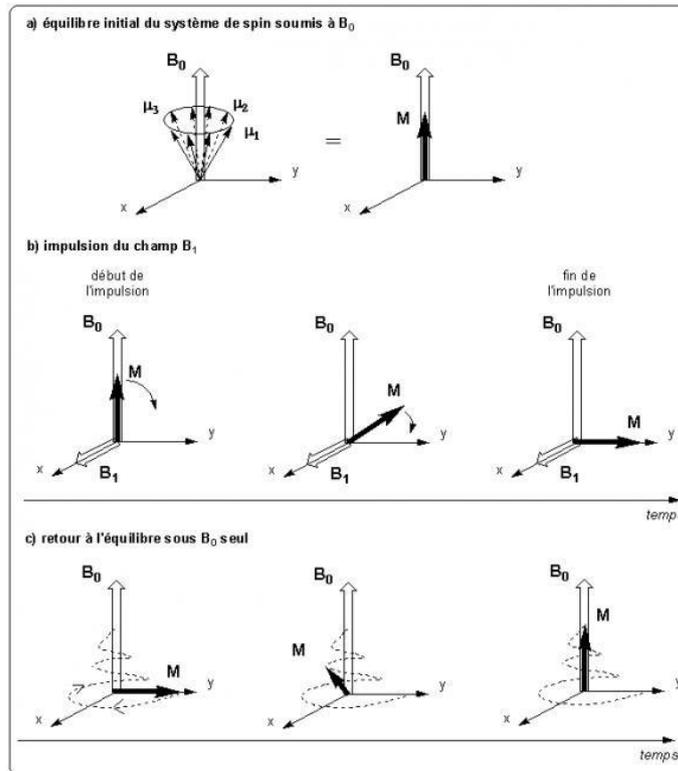
Un écueil de cette technique est représenté par la durée des traitements qui est significativement supérieure à un traitement en technique VMAT. Cette notion devra donc faire partie intégrante du choix de la technique pour un patient donné, sachant qu'une contre-indication à l'IRM exclue forcément le patient pour un traitement sur l'IRM-Linac. Un deuxième challenge (conséquence du premier) est représenté par la

capacité de traitement des IRM-Linac limitant le nombre journalier de patients à un maximum de 15, nécessitant donc une sélection optimale des patients.

# GENERALITÉS

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

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



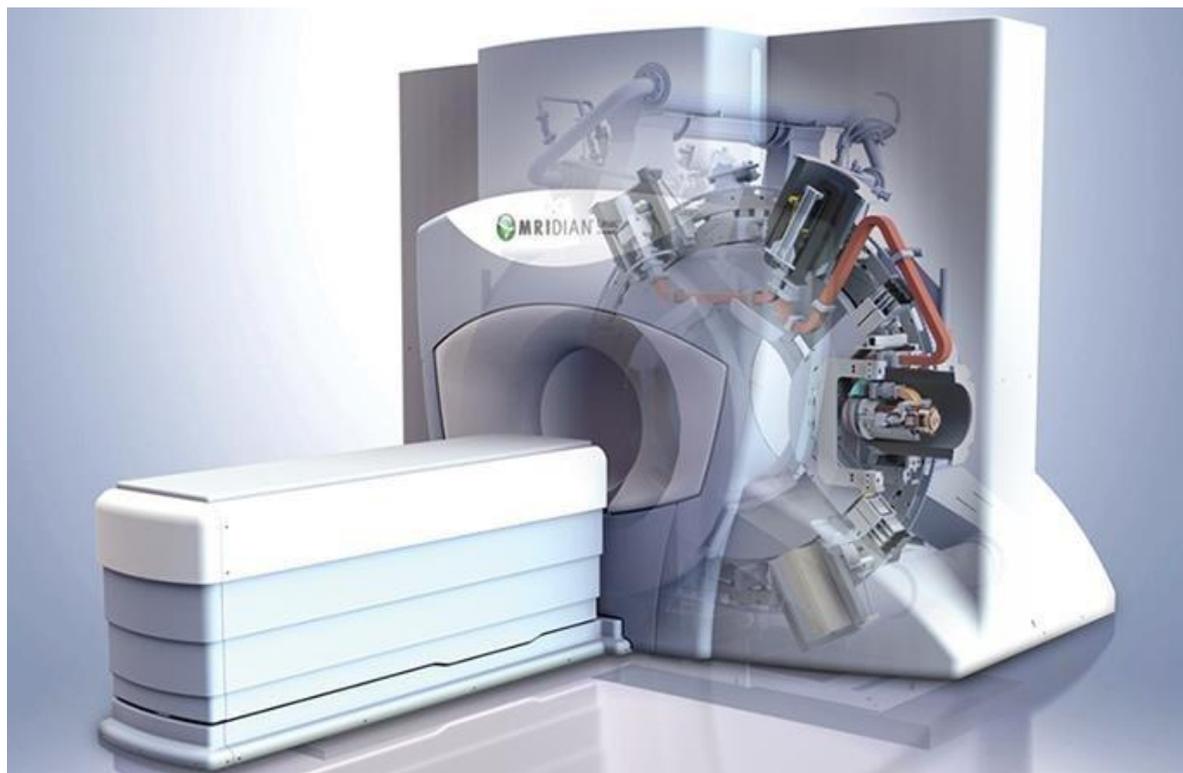
*Figure 1 : schématisation de la résonance magnétique nucléaire. Lors d'une impulsion par un champ  $B_1$  (aimantation), tous les spins s'orientent dans l'axe du champ d'impulsion. A la fin de l'impulsion, les spins retrouvent leur état d'équilibre et leur vectorisation sous un champ  $B_0$ .*

*D'après Dermidjian, les origines de l'IRM, [www.culturesciences.chimie.ens.fr](http://www.culturesciences.chimie.ens.fr)*

## 2. Fonctionnement d'un IRM–linac – MRIdian® de Viewray

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

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



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

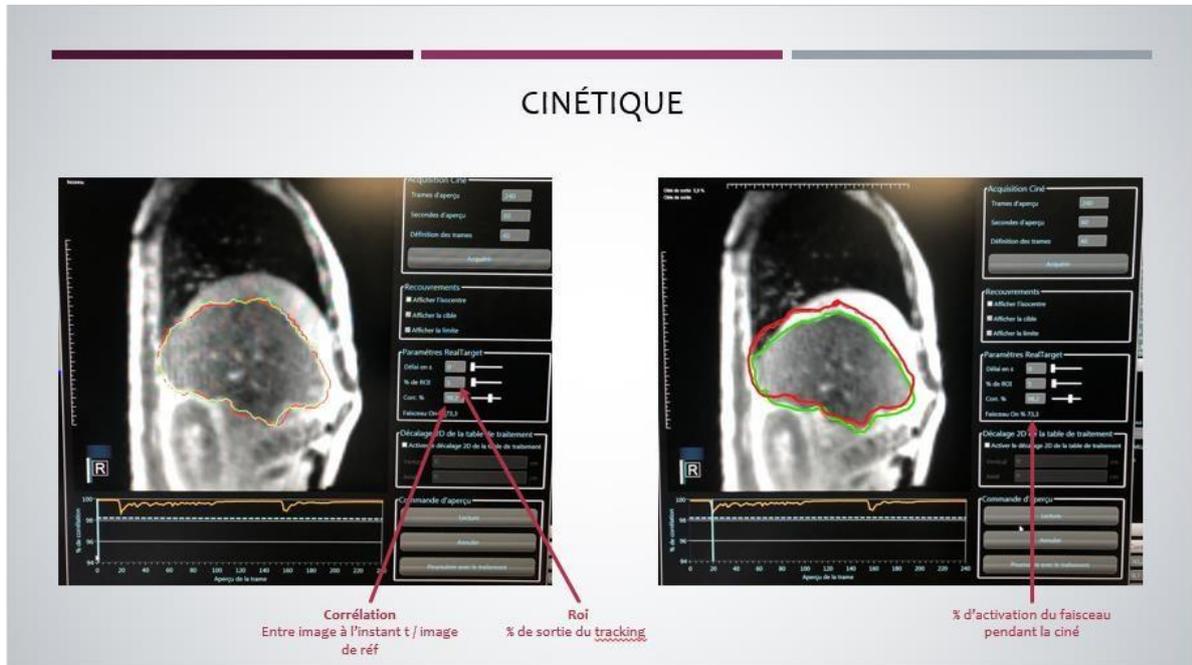


Figure 3 : Gating du foie lors du traitement d'une métastase hépatique par radiothérapie stéréotaxique guidée par IRM : à gauche, le foie (en vert) ne sort pas des limites prédéfinies (en rouge, dites « boundary »), le faisceau d'irradiation est donc actif. A droite, plus de 5% du foie sort des limites,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

### **3. Preuves du concept – Efficacité et reproductibilité du traitement par IRM–linac**

#### **a. Pré–clinique**

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

#### **b. Clinique**

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

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

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

# APPLICATIONS CLINIQUES ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

## 1. Tumeurs du pancréas

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

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

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

rechercher des voies d'amélioration de la radiothérapie pour qu'elle puisse renforcer sa place dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer du pancréas.

Depuis quelques années, la radiothérapie stéréotaxique a alors vu son intérêt se développer dans cette indication, et cela pour trois raisons principales : radiobiologie différente dans ces tumeurs réputées radio-résistantes avec possibilité de délivrer une dose biologique équivalente (BED) supérieure, traitements réalisés selon des modalités techniques optimisées permettant de mieux cibler la tumeur tout en épargnant les tissus sains, et diminution du nombre de séances chez ces patients à l'espérance de vie limitée. *Panje et al.* ont publié une revue de la littérature sur la SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy) des cancers du pancréas (14). Sept essais prospectifs ont été publiés, présentant chacun des modalités de traitement différentes (dose totale, fractionnement, association ou non à une chimiothérapie). Tous retrouvaient un excellent contrôle local. Globalement les meilleurs résultats étaient obtenus dans la série d'*Herman et al.* avec une médiane de survie de 13,9 mois (15).

Les principaux résultats de ces essais sont présentés dans le *tableau 1*.

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

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

### **b. Intérêt de la SBRT dans les métastases pancréatiques**

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

### **c. Problèmes du traitement par SBRT des tumeurs pancréatiques**

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

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

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

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

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

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

De plus, il a été démontré que la taille et la forme des tumeurs pancréatiques se modifient au cours de la radiothérapie, rendant le gating respiratoire ou le repositionnement quotidien par implantation de fiduciels imparfaits. Dans l'étude de *Liu et al*, la concordance entre le volume initial délinéé sur le scanner de simulation et la vérification sur les CBCT (Cone Beam Computed Tomography) quotidien est de seulement 80%, 62% et 72% pour la tête du pancréas, le duodénum et l'estomac respectivement (32).

#### **e. Utilisation de l'IRM-linac dans la SBRT des cancers du pancréas**

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

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

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

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

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

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

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

*Tyran et al.* ont évalué rétrospectivement le travail des radiothérapeutes quant à la prise de décision quotidienne pour chaque séance de SMART pancréatique de la nécessité d'optimiser ou non le plan de traitement (38). Après recalage sur l'image IRM du jour, le radiothérapeute décidait en salle de traitement de la nécessité d'adapter le plan de traitement. Ensuite il pouvait décider de traiter soit avec le premier plan, soit avec le nouveau. Parallèlement, tous les OAR des 35 séances (5 séances par patient, 7 patients) ont été redélinés en entier a posteriori et la décision

d'adapter ou non le plan de traitement était prise a posteriori. 14 des 35 séances ont été réalisées avec une adaptation du plan de traitement, alors qu'a posteriori après redélimitation en entier des OAR, 25 d'entre elles auraient dues l'être. La concordance entre le « online » et le « offline » était de 87,5% pour les séances avec adaptation du plan, mais de seulement 42% pour les séances qui n'en ont pas eu. La raison principale évoquée est celle du temps nécessaire à la prise de décision d'adapter ou non quotidiennement, augmentant le temps passé par le patient sur la table et donc pressant l'équipe pour aller le plus vite possible. Cela laisse donc envisager la possible nécessité d'adapter quotidiennement les plans de traitement, au prix d'une augmentation de la durée de ceux-ci.

## **2. Tumeurs du foie**

### **a. Intérêt de la SBRT dans le CHC**

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

Les traitements standards « curatifs » sont la résection chirurgicale et la transplantation hépatique. La transplantation est la seule modalité traitant à la fois le cancer et la maladie cirrhotique sous-jacente. Pour les tumeurs inopérables, les traitements validés sont la radiofréquence, l'injection percutanée d'éthanol et la chimio-embolisation (41). La radiothérapie rentre progressivement dans ces standards de traitement, même si l'HAS considère qu'il est prématuré de recommander sa pratique en routine quotidienne en l'absence d'essai de phase III randomisé ayant

démontré son bénéfice ; et ne doit être réalisée que dans des centres experts ou dans le cadre d'essais cliniques (42). Le NCCN considère qu'il s'agit d'une option pour les tumeurs inopérables (43). Cependant, nous avons aujourd'hui de nombreuses données concordantes sur l'efficacité et la sécurité de la SBRT dans le traitement des CHC.

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

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

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

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

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

## **b. Intérêt de la SBRT dans les métastases hépatiques**

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

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

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

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

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

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

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

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

Comme les tumeurs pancréatiques, les tumeurs hépatiques sont situées sous le diaphragme et ont des mouvements principalement liés à la respiration. L'implantation de marqueurs fiduciels dans le foie lors de la SBRT avec les accélérateurs « classiques » a permis de mesurer le déplacement de ces tumeurs en intra et interfractions. *Shimohigashi et al.* ont ainsi mesuré le déplacement de ces tumeurs pendant le traitement (intrafraction), ainsi qu'entre le scanner de simulation et chacune des séances de traitement (interfraction), en utilisant un scanner 4D et des CBCT 4D. Les patients étaient traités avec compression abdominale. Le déplacement moyen des tumeurs en intrafraction est de 1,7 mm latéralement, 2,4 mm dans le sens antéro-postérieur et 5,3 mm dans le sens crânio-caudal respectivement. Entre les fractions, le changement moyen de position des tumeurs était évalué à 0,6mm

latéralement, 0,8 mm dans le sens antéro-postérieur, et 1,3 mm dans le sens crânio-caudal. Il y avait une corrélation élevée entre les mouvements mesurés lors de la simulation et lors de chacune des séances (99). Dans l'étude de *Brandner et al.*, le déplacement moyen du foie dans l'axe crânio-caudal lié à la respiration était de 1,3 cm (100). L'AAPM recommande de traiter par une technique de management du mouvement respiratoire comme la compression abdominale dès que le mouvement de la cible dépasse 5 mm. Si le patient ne peut pas tolérer la procédure, une autre technique de prise en compte du mouvement respiratoire doit alors être proposé (exemple : traitement en respiration bloquée, gating, etc.) (101)

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

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

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

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

L'injection de produit de contraste permet d'améliorer encore la précision de la délimitation. *Wojcieszynski et al.* ont publié leur expérience de l'utilisation d'un produit de contraste, le gadoxétate, dans la SBRT par MRgRT des tumeurs hépatiques de 5 patients (105). En utilisant seulement une séquence True Fast Imaging (TRUFI, TR = 3,33 ms, TE = 1,43 ms, angle de bascule

= 60°, FOV 40\*40\*43 cm), les tumeurs étaient correctement visualisées et suivies pendant le traitement pour l'intégralité des séances des 5 patients.

En cas de mauvaise visibilité des tumeurs hépatiques, notamment du fait de leurs petites tailles, certaines équipes utilisent des repères indirects pour le traitement par MRgRT-SBRT. *Boldrini et al.* ont présenté leur expérience du traitement de 2 métastases hépatiques de petite taille en utilisant la présence de 2 kystes biliaires

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

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

#### **a. Intérêt de la radiothérapie hypofractionnée dans le cancer de prostate**

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

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

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

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

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

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

#### **b. Mouvements de la prostate en inter et intrafractions**

*Ramiandrisoa et al.* ont publié une revue de la littérature sur les variations anatomiques de la prostate pendant la radiothérapie (mouvements et déformations de la prostate en inter et intrafractions) (114). L'utilisation de marqueurs fiduciels intraprostatiques pour la réalisation de la radiothérapie a permis une évaluation très précise de ces variations. En intrafractions, le déplacement moyen de la prostate est maximal dans l'axe antéropostérieur (1,0–4,5mm), suivi de l'axe craniocaudal (0,7–4,7 mm) et latéral (0–3,7mm, avec des déplacements maximums atteignant respectivement 1,8, 1,4 et 1,7 cm dans ces trois axes. En interfractions, les déplacements moyens sont de 0,4–2,9 mm dans l'axe antéropostérieur, 0,2–3,4 mm dans l'axe craniocaudal et 0–2 mm dans l'axe latéral. Les déplacements maximums sont respectivement de 1,2 cm, 1,0 cm et 0,6 cm dans ces trois axes. Ces variations

sont en grande partie liées au remplissage vésical et rectal, entraînant des mouvements de translation et de bascule de la prostate (115–117). En cours d'irradiation, l'éventuel passage d'un gaz dans le rectum peut entraîner un mouvement de la prostate vers l'avant, mouvement qui peut ne pas être anticipé par l'imagerie de positionnement et entraînant alors un risque de surdosage au rectum et de sous-dosage à la prostate. Dans le cas d'un traitement par gating avec IRM linac, un mouvement antérieur de la prostate faisant sortir le volume des limites fixées a priori va interrompre momentanément l'irradiation jusqu'au retour de la prostate au sein du volume prédéfini, permettant une délivrance plus exacte de la dose planifiée.

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

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

*Hegde et al.* ont montré l'utilité du suivi de la prostate par ciné-IRM lors du traitement par IRM– linac, avec des mouvements ou déformation de la prostate de par les distensions rectales lors du passage d'un gaz (119). En cas de mouvements trop

importants de la prostate, l'irradiation s'interrompt jusqu'au retour de la prostate dans les limites anatomiques déterminées a priori.

#### **4. Récidives tumorales intraprostatiques isolées**

La question du traitement de rattrapage en cas de récurrence intraprostatique d'un cancer de prostate primo-traité par radiothérapie externe ou par curiethérapie est l'objet de controverses. La définition de la récurrence biochimique après irradiation externe d'un cancer de prostate a été fixée comme suit : nadir du PSA après traitement + 2 ng/mL (120). Historiquement, le traitement de cette récurrence est basé sur l'hormonothérapie, source d'effets secondaires importants chez des patients qui pourront être amenés à la recevoir de nombreuses années (121). Devant l'avènement des nouveaux examens d'imagerie, que cela soit l'IRM pelvienne multiparamétrique ou les examens de médecine nucléaire (TEP scanner à la choline ou au PSMA), de plus en plus de patients sont diagnostiqués avec une récurrence intraprostatique isolée suite à une augmentation du PSA après irradiation. (122-124). Pour ces patients, plusieurs thérapeutiques sont envisageables. La prostatectomie a été le premier traitement envisagé. *Chade et al.* ont publié une revue de la littérature sur la prostatectomie de rattrapage (125). Le taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans varie de 47 à 82%. Le principal écueil de ce type de traitement réside dans le risque élevé de complications de cette chirurgie délicate en territoire irradié. On note un taux d'incontinence urinaire de 21 à 90% selon les séries et un taux de dysfonction érectile de 80 à 100%. De ce fait, d'autres techniques de rattrapage ont été évaluées, comme la cryothérapie ou les ultrasons de haute intensité (HIFU)., avec des taux de survie sans récurrence biochimique de l'ordre de 50 à 70% à 5 ans (126,127).

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

## 5. Récidives tumorales abdomino-pelviennes

### a. Intérêt de la SBRT dans les récidives tumorales isolées abdomino-pelviennes

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

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

à 45 Gy en 5 fractions. Avec un suivi médian de 31,2 mois, le contrôle local à 3 ans était de 61,4% et la survie globale de 51,9%.

A la lumière de ces résultats, on constate que l'irradiation stéréotaxique des récurrences abdomino-pelviennes, en territoire préalablement irradié ou non, apporte de très bons résultats carcinologiques, et doit donc se discuter en cas de résection chirurgicale non réalisable ou trop morbide. Le principal écueil reste la toxicité, particulièrement tardive, d'autant plus s'il s'agit d'un territoire déjà irradié.

### **b. Utilisation de l'IRM-linac dans la SBRT des récurrences abdomino-pelviennes**

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

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

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

## CONCLUSION

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

## **RESUME**

La radiothérapie fait partie intégrante du traitement des tumeurs malignes, soit dans le cadre de traitements adjuvants, soit de façon exclusive. En première ligne, son efficacité peut se heurter à une dose infra-optimale du fait du caractère limitant des organes à risque au voisinage de la cible. L'avènement de systèmes hybrides couplant un accélérateur linéaire à une imagerie par résonance magnétique offre de nouvelles possibilités de traitement, avec l'espoir d'améliorer le contrôle tumoral tout en n'augmentant pas la toxicité du traitement. Cette revue de la littérature se propose de décrire le workflow de cette technique, intégrant la radiothérapie adaptative sur table, ses avantages potentiels, ses limites, ses applications principales, ainsi que les premiers résultats cliniques et les perspectives.

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

## REFERENCES

- [1] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev.* 1946 Jan 1;69(1-2):37-8.
- [2] Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. *J Magn Reson Imaging.* 2012 May;35(5):1038-54.
- [3] Kersemans V, Beech JS, Gilchrist S, Kinchesh P, Allen PD, Thompson J, et al. An efficient and robust MRI-guided radiotherapy planning approach for targeting abdominal organs and tumours in the mouse. Zhang Q, editor. *PLOS ONE.* 2017 Apr 28;12(4):e0176693.
- [4] Raaymakers BW, Jürgenliemk-Schulz IM, Bol GH, Glitzner M, Kotte ANTJ, van Asselen B, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Phys Med Biol.* 2017 Nov 14;62(23):L41-50.
- [5] Acharya S, Fischer-Valuck BW, Kashani R, Parikh P, Yang D, Zhao T, et al. Online Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Radiation Therapy: First Clinical Applications. *IntJ Radiat Oncol.* 2016 Feb;94(2):394-403.
- [6] Henke L, Kashani R, Robinson C, Curcuru A, DeWees T, Bradley J, et al. Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiother Oncol.* 2018 Mar;126(3):519-26.
- [7] Fischer-Valuck BW, Henke L, Green O, Kashani R, Acharya S, Bradley JD, et al. Two- and-a-half-year clinical experience with the world's first magnetic resonance image guided radiation therapy system. *Adv Radiat Oncol.* 2017 Jul;2(3):485-93.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015: Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan;65(1):5-29.

- [9] Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2011 Aug 13;378(9791):607–20.
- [10] Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally Advanced Pancreatic Cancer: The Role of Definitive Chemoradiotherapy. *Clin Oncol*. 2014 Sep 1;26(9):560–8.
- [11] Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4105–12.
- [12] Hammel P, Huguet F, Laethem J-L van, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1844–53.
- [13] Wan X, Yang Y-F, Cao X-H, Bao C-E. Concurrent radiotherapy with oral fluoropyrimidine versus gemcitabine in locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2015 Nov;3315.
- [14] Panje C, Andratschke N, Brunner TB, Niyazi M, Guckenberger M. Stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer and pancreatic cancer: Literature review and practice recommendations of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2016 Dec;192(12):875–85.
- [15] Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015;121(7):1128–37.

- [16] Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 15;58(4):1017–21.
- [17] Koong AC, Christofferson E, Le Q–T, Goodman KA, Ho A, Kuo T, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):320–3.
- [18] Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, et al. Phase–II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2005 Jul;76(1):48–53.
- [19] Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, et al. Gemcitabine chemotherapy and single–fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;72(3):678–86.
- [20] Schellenberg D, Kim J, Christman–Skieller C, Chun CL, Columbo LA, Ford JM, et al. Single–fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep 1;81(1):181–8.
- [21] Comito T, Cozzi L, Clerici E, Franzese C, Tozzi A, Iftode C, et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(3):295–301.
- [22] Sellner F. Isolated pancreatic metastases from renal cell carcinoma: an outcome of a special metastatic pathway or of specific tumor cell selection? *Clin Exp Metastasis.* 2018 Mar;35(3):91–102.

- [23] Yuasa T, Inoshita N, Saiura A, Yamamoto S, Urakami S, Masuda H, et al. Clinical outcome of patients with pancreatic metastases from renal cell cancer. *BMC Cancer*. 2015 Feb 12;15:46.
- [24] Grassi P, Doucet L, Giglione P, Grünwald V, Melichar B, Galli L, et al. Clinical Impact of Pancreatic Metastases from Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. *PloS One*. 2016;11(4):e0151662.
- [25] Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of Stereotactic Body Radiation Therapy and Its Impact on Current and Future Clinical Practice. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 10;32(26):2847–54.
- [26] Yoganathan SA, Maria Das KJ, Agarwal A, Kumar S. Magnitude, Impact, and Management of Respiration-induced Target Motion in Radiotherapy Treatment: A Comprehensive Review. *J Med Phys*. 2017;42(3):101–15.
- [27] Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, van Sörnsen de Koste JR, Senan S. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1283–90.
- [28] Linthout N, Bral S, Van de Vondel I, Verellen D, Tournel K, Gevaert T, et al. Treatment delivery time optimization of respiratory gated radiation therapy by application of audio-visual feedback. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009 Jun;91(3):330–5.
- [29] Heerkens HD, van Vulpen M, van den Berg CAT, Tijssen RHN, Crijns SPM, Molenaar IQ, et al. MRI-based tumor motion characterization and gating schemes for radiation therapy of pancreatic cancer. *Radiother Oncol*. 2014 May;111(2):252–7.
- [30] Shiinoki T, Shibuya K, Nakamura M, Nakamura A, Matsuo Y, Nakata M, et al.

Interfractional reproducibility in pancreatic position based on four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Aug 1;80(5):1567-72.

- [31] Ohira S, Isono M, Ueda Y, Hirata T, Ashida R, Takahashi H, et al. Assessment with cone-beam computed tomography of intrafractional motion and interfractional position changes of resectable and borderline resectable pancreatic tumours with implanted fiducial marker. *Br J Radiol.* 2017 Apr;90(1072):20160815.
- [32] Liu F, Erickson B, Peng C, Li XA. Characterization and management of interfractional anatomic changes for pancreatic cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1;83(3):e423-429.
- [33] Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel H-P, Dux M, et al. [Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT -- a prospective study]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 2004 Nov;176(11):1624-33.
- [34] Huguet F, Mornex F, Orthuon A. Radiothérapie des cancers du pancréas. *Cancer/Radiothérapie.* 2016 Sep;20:S169-73.
- [35] Bohoudi O, Bruynzeel AME, Senan S, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ, et al. Fast and robust online adaptive planning in stereotactic MR-guided adaptive radiation therapy (SMART) for pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* 2017 Dec 1;125(3):439-44.
- [36] Gou S, Lee P, Hu P, Rwigema J-C, Sheng K. Feasibility of automated 3-dimensional magnetic resonance imaging pancreas segmentation. *Adv Radiat Oncol.* 2016 Jul;1(3):182-93.
- [37] Kontaxis C, Bol GH, Stemkens B, Glitzner M, Prins FM, Kerkmeijer LGW, et al. Towards fast online intrafraction replanning for free-breathing stereotactic

body radiation therapy with the MR–linac. *Phys Med Biol.* 2017 Aug 21;62(18):7233–48.

- [38] Tyran M, Jiang N, Cao M, Raldow A, Lamb JM, Low D, et al. Retrospective evaluation of decision–making for pancreatic stereotactic MR–guided adaptive radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018 Nov;129(2):319–25.
- [39] Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *The Oncologist.* 2010;15 Suppl 4:14–22.
- [40] European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908–43.
- [41] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatol Baltim Md.* 2011 Mar;53(3):1020–2.
- [42] Nadia S. Haute Autorité de santé. 2016;210.
- [43] Benson AB, D’Angelica MI, Abrams TA, Are C, Bloomston PM, Chang DT, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014 Aug;12(8):1152–82.
- [44] Riou O, Azria D, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques : état de l’art. *Cancer/Radiothérapie.* 2017 Oct;21(6–7):563–73.
- [45] Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):657–64.
- [46] Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long–term effect of

stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. *BMC Cancer*. 2010 Sep 3;10:475.

- [47] Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2010 Mar;12(3):218–25.
- [48] Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e447–453.
- [49] Kang J–K, Kim M–S, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5424–31.
- [50] Dewas S, Mirabel X, Kramar A, Jarraya H, Lacornerie T, Dewas–Vautravers C, et al. [Stereotactic body radiation therapy for liver primary and metastases: the Lille experience]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2012 Feb;16(1):58–69.
- [51] Yoon SM, Lim Y–S, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PloS One*. 2013;8(11):e79854.
- [52] Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013 May;31(13):1631–9.
- [53] Bibault J–E, Dewas S, Vautravers–Dewas C, Hollebecque A, Jarraya H, Lacornerie

T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic Factors of Local Control, Overall Survival, and Toxicity. Villa E, editor. PLoS ONE. 2013 Oct 11;8(10):e77472.

- [54] Jang WI, Kim M-S, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):250.
- [55] Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2014 Mar;53(3):399-404.
- [56] Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, Murakami N, Matsuo Y, Nomiya T, et al. Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors in 130 Japanese patients. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014 May 10;9:112.
- [57] Huertas A, Baumann A-S, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croisé-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2015 May;115(2):211-6.
- [58] Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):452-9.
- [59] Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jul;141(7):1301-9.

- [60] Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Kogame M, Kishimoto Y, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife(®) for initial solitary hepatocellular carcinoma: A pilot study. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 28;21(48):13490–9.
- [61] Que J, Kuo H–T, Lin L–C, Lin K–L, Lin C–H, Lin Y–W, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of cyberknife stereotactic body radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2016 12;16:451.
- [62] Weiner AA, Olsen J, Ma D, Dyk P, DeWees T, Myerson RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies – Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016;121(1):79–85.
- [63] Gkika E, Schultheiss M, Bettinger D, Maruschke L, Neeff HP, Schulenburg M, et al. Excellent local control and tolerance profile after stereotactic body radiotherapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2017 Jul 12;12(1):116.
- [64] Lo C–H, Yang J–F, Liu M–Y, Jen Y–M, Lin C–S, Chao H–L, et al. Survival and prognostic factors for patients with advanced hepatocellular carcinoma after stereotactic ablative radiotherapy. *PloS One*. 2017;12(5):e0177793.
- [65] Kubo K, Kimura T, Aikata H, Takahashi S, Takeuchi Y, Takahashi I, et al. Long-term outcome of stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2018 Aug;48(9):701–7.
- [66] Jeong Y, Jung J, Cho B, Kwak J, Jeong C, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy using a respiratory–gated volumetric–modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 13;18(1):416.

- [67] Scher N, Janoray G, Riet F-G, Le Bayon A-G, Debbi K, Lévy S, et al. [Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Results from a retrospective multicentre study]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2019 Apr;23(2):104-15.
- [68] Uemoto K, Doi H, Shiomi H, Yamada K, Tatsumi D, Yasumoto T, et al. Clinical Assessment of Micro-residual Tumors during Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2018;38(2):945-54.
- [69] Yeung R, Beaton L, Rackley T, Weber B, Hamm J, Lee R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Small Unresectable Hepatocellular Carcinomas. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2019 Jun;31(6):365-73.
- [70] Kim JW, Kim DY, Han K-H, Seong J. Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotacticbody radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2019;51(3):445-51.
- [71] Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary livercancers. *Semin Interv Radiol.* 2006 Mar;23(1):47-63.
- [72] Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018 15;18(1):78.
- [73] Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2014 Oct;86(1):78-84.
- [74] Isoniemi H, Osterlund P. Surgery combined with oncological treatments in liver metastases from colorectal cancer. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc.* 2011;100(1):35-41.
- [75] Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al.

Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* 2019 Oct;51(10):1357–63.

- [76] Riou O, Valdenaire S, Debuire P, Fenoglietto P, Debrigode C, Mazard T, et al. Radiothérapie stéréotaxique hépatique : particularités cliniques et implications techniques, résultats. Quelle machine pour quelle situation? *Cancer/Radiothérapie.* 2019 Oct;23(6–7):636–50.
- [77] Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):164–70.
- [78] Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2006;45(7):823–30.
- [79] Dawson LA, Eccles C, Craig T. Individualized image guided iso-NTCP based livercancer SBRT. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2006;45(7):856–64.
- [80] Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, Stieber VW, Raben D, Timmerman RD, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2006;45(7):848–55.
- [81] Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):793–8.
- [82] Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, Francescon P, Guglielmi R, Zanco P, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res.* 2009 Aug;29(8):3381–4.
- [83] Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, et al. Phase I study

of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1585–91.

- [84] Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572–8.
- [85] Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):486–93.
- [86] Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, Fogliata A, Mancosu P, Navarria P, et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical preliminary results. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2011 May;50(4):528–38.
- [87] Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, Adenis A, Lacornerie T, Penel N, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose-response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e39–47.
- [88] Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, Hoffmann R-T, Heinemann V, Rentsch M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2013 Jun;52(5):971–7.
- [89] Van De Voorde L, Vanneste B, Houben R, Damen P, van den Bogaard J, Lammering G, et al. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2015 Feb;41(2):249–56.
- [90] Andratschke NH, Nieder C, Heppt F, Molls M, Zimmermann F. Stereotactic

radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiat Oncol.* 2015 Mar 20;10(1):69.

- [91] Rubio C, Hernando-Requejo O, Zucca Aparicio D, Allona Krauel M, López Gonzalez M, Pérez JM, et al. Image guided SBRT for multiple liver metastases with ExacTrac® Adaptive Gating. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* 2017 Apr;22(2):150-7.
- [92] Llacer-Moscardo C, Riou O, Azria D, Bedos L, Ailleres N, Quenet F, et al. Imaged-guided liver stereotactic body radiotherapy using VMAT and real-time adaptive tumor gating. Concerns about technique and preliminary clinical results. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22(2):141-9.
- [93] Méndez Romero A, Keskin-Cambay F, van Os RM, Nuyttens JJ, Heijmen BJM, IJzermans JNM, et al. Institutional experience in the treatment of colorectal liver metastases with stereotactic body radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* 2017 Apr;22(2):126-31.
- [94] Moon DH, Wang AZ, Tepper JE. A prospective study of the safety and efficacy of liver stereotactic body radiotherapy in patients with and without prior liver-directed therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018 Mar;126(3):527-33.
- [95] Onal C, Guler OC, Yildirim BA. Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy. *Breast Edinb Scotl.* 2018 Dec;42:150-6.
- [96] Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N, Mittauer K, Wojcieszynski AP, Hullett CR, et al. A Multi-Institutional Experience of MR-Guided Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol.* 2019 Jan;4(1):142-9.
- [97] Anstadt EJ, Shumway R, Colasanto J, Grew D. Single community-based

institutional series of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Apr;10(2):330–8.

- [98] Riou O, Llacer Moscardo C, Fenoglietto P, Deshayes E, Tetreau R, Molinier J, et al. SBRT planning for liver metastases: A focus on immobilization, motion management and planning imaging techniques. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Mar;22(2):103–10.
- [99] Shimohigashi Y, Toya R, Saito T, Ikeda O, Maruyama M, Yonemura K, et al. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: an evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2017 Mar 23;12(1):61.
- [100] Brandner ED, Wu A, Chen H, Heron D, Kalnicki S, Komanduri K, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1;65(2):554–60.
- [101] Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006 Oct;33(10):3874–900.
- [102] Akino Y, Oh R-J, Masai N, Shiomi H, Inoue T. Evaluation of potential internal target volume of liver tumors using cine-MRI: Potential ITV of liver tumor. *Med Phys*. 2014 Oct 13;41(11):111704.
- [103] Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2011 Mar;12(2):267–92.
- [104] Miele L, Liguori A, Marrone G, Biolato M, Araneo C, Vaccaro FG, et al. Fatty liver and drugs: the two sides of the same coin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):86–94.

- [105] Wojcieszynski AP, Rosenberg SA, Brower JV, Hullett CR, Geurts MW, Labby ZE, et al. Gadoxetate for direct tumor therapy and tracking with real-time MRI-guided stereotactic body radiation therapy of the liver. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118(2):416-8.
- [106] Boldrini L, Cellini F, Manfrida S, Chiloiro G, Teodoli S, Cusumano D, et al. Use of Indirect Target Gating in Magnetic Resonance-guided Liver Stereotactic Body Radiotherapy: Case Report of an Oligometastatic Patient. *Cureus* [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2019 Sep 24]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/11222-use-of-indirect-target-gating-in-magnetic-resonance-guided-liver-stereotactic-body-radiotherapy-case-report-of-an-oligometastatic-patient>
- [107] Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):464-73.
- [108] Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Jan;110(1):104-9.
- [109] Beckendorf V, Guerif S, Le Pris e E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1056-63.
- [110] Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*

Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 10;34(20):2325–32.

- [111] Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1047–60.
- [112] Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1061–9.
- [113] King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):877–82.
- [114] Ramiandrisoa F, Duvergé L, Castelli J, Nguyen TD, Servagi-Vernat S, de Crevoisier R. Détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel pour la radiothérapie du cancer prostatique. *Cancer/Radiothérapie.* 2016 Oct;20(6–7):629–39.
- [115] Aubry J–F, Beaulieu L, Girouard L–M, Aubin S, Tremblay D, Laverdière J, et al. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):30–9.
- [116] Graf R, Boehmer D, Budach V, Wust P. Interfraction rotation of the prostate as evaluated by kilovoltage X-ray fiducial marker imaging in intensity-modulated radiotherapy of localized prostate cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim.* 2012;37(4):396–400.

- [117] Mutanga TF, de Boer HCJ, van der Wielen GJ, Wentzler D, Barnhoorn J, Incrocci L, et al. Stereographic targeting in prostate radiotherapy: speed and precision by daily automatic positioning corrections using kilovoltage/megavoltage image pairs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1074–83.
- [118] Tetar SU, Bruynzeel AME, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Bohoudi O, Palacios MA. Clinical implementation of magnetic resonance imaging guided adaptive radiotherapy for localized prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019 Jan;9:69–76.
- [119] Hegde JV, Cao M, Yu VY, Kishan AU, Shaverdian N, Lamb J, et al. Magnetic Resonance Imaging Guidance Mitigates the Effects of Intrafraction Prostate Motion During Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer. *Cureus* [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2019 Nov 17]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/11403-magnetic-resonance-imaging-guidance-mitigates-the-effects-of-intrafraction-prostate-motion-during-stereotactic-body-radiotherapy-for-prostate-cancer>
- [120] Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG–ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965–74.
- [121] Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int*. 2013 Apr;111(4):543–8.
- [122] Brenot-Rossi I. [Biochemical recurrence after curative treatment for localized prostate cancer: Performance of choline PET/CT in the assessment of local recurrence]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2015 Oct;25(12):716–7.

- [123] Gauthé M, Belissant O, Girard A, Zhang Yin J, Ohnona J, Cottureau A-S, et al. [PET/CT and biochemical recurrence of prostate adenocarcinoma: Added value of 68Ga-PSMA-11 when 18F-fluorocholine is non-contributive]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2017 Jul;27(8-9):474-81.
- [124] Cochet A, Kanoun S, Humbert O, Walker P-M, Cormier L, Créhange G, et al. [Multimodality MRI and PET for restaging prostate cancer after biochemical failure of the treatment]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2014 Oct;18(5-6):509-16.
- [125] Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):961-71.
- [126] Williams AK, Martínez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):405-10.
- [127] Crouzet S, Blana A, Murat FJ, Pasticier G, Brown SCW, Conti GN, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int*. 2017;119(6):896-904.
- [128] Pasquier D, Martinage G, Janoray G, Rojas DP, Zerini D, Goupy F, et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 22;

- [129] Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet Lond Engl.* 2019 18;393(10185):2051-8.
- [130] Dagoglu N, Mahadevan A, Nedea E, Poylin V, Nagle D. Stereotactic body radiotherapy(SBRT) reirradiation for pelvic recurrence from colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2015 Mar 15;111(4):478-82.
- [131] Ling DC, Vargo JA, Burton SA, Heron DE, Beriwal S. Salvage Curative-Intent Reirradiation Stereotactic Body Radiation Therapy for Isolated Pelvic and/or Paraortic Recurrences of Gynecologic Malignancies. *Pract Radiat Oncol.* 2019 May 28;
- [132] Palacios MA, Bohoudi O, Bruynzeel AME, van Sörssen de Koste JR, Cobussen P, Slotman BJ, et al. Role of Daily Plan Adaptation in MR-Guided Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Adrenal Metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2018 Oct;102(2):426-33.