



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LA RADIOTHERAPIE STÉRÉOTAXIQUE DES MÉTASTASES VERTÉBRALES

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur IDIR Zakia
Née le 16 Novembre 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Radiothérapie

Sous la direction de :
Professeur BOUHAFI TOURIA

Session Mai 2017



A Mes Maîtres
Monsieur le Professeur Khalid HASSOUNI
et Madame le Professeur Touria BOUHAFI
et Monsieur le Professeur Abderahmane EL MAZGHI

*Qu'il me soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous
formuler ma profonde gratitude et reconnaissance.*
*Je salue en vous les grandes qualités professionnelles et humaines que
j'ai eues l'occasion d'apprécier en travaillant dans votre équipe :
dynamisme, droiture, sérieux, dévouement, et sympathie, qui sont
dignes d'admiration et de respect.*
*Vous avez guidé mes pas et illuminé mon chemin par vos précieux
conseils.*
*Veillez trouver ici, chers maîtres, le témoignage de ma vive gratitude
et de mes sentiments*

A Mes parents,
A mon époux,
A ma sœur et mon frère,
A toute ma famille et à mes amis.

Merci d'être là.
*Qu'il me soit permis au terme de ma formation
de vous rendre hommage
et de Vous dire combien je vous aime.*
Puisse le bon Dieu Vous garder.

Abréviations

AAPM	: American association of physics medical
CTV	: Clinical target volume
FU	: Flow up
GTV	: Gross tumor volume
IMRT	: Intensity modulated radiation therapy
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
OAR	: Organ à risque
PRV	: Planing organ at risk volume
PTV	: Planing target volume
RTOG	: Radiation therapy oncology group
RTS	: Radiothérapie stéréotaxique
SBRT	: Stereotaxic body radiation therapy
TDM	: Tomodensitometrie
VMAT	: Volumetric modulated arc therapy

PLAN

I- Introduction	6
II- Généralités	8
A- Définition	8
B- Contrôle local et SBRT	11
C- Sélection des patients	20
III- Considération pratique en radiothérapie stéréotaxique des métastases vertébrales.....	22
A- considérations techniques	22
B- Définitions des volumes cibles	34
C- Définitions des organe à risque.....	43
D- Prescription et contraintes de dose	46
IV- Toxicité	59
V- Conclusion	63
VI- Résumé	64

I- Introduction

Environ un tiers de tous les patients atteints de cancer développeront des métastases osseuses, et environ 70% présenteront des métastases impliquant la colonne vertébrale, le plus souvent au niveau thoracique et lombaire [1]. Les douleurs dorsales sont le symptôme initial le plus fréquent, souvent associé à des problèmes neurologiques. La radiothérapie fractionnée conventionnelle (RT) a un rôle historique dans le traitement des métastases de la colonne vertébrale et le schéma thérapeutique le plus couramment utilisé de la radiothérapie est de 30 Gy en 10 fractions [2].

Néanmoins, une étude RTOG évaluant les différents schémas de fractionnement de doses en termes de fréquence, de rapidité et de durée du soulagement de la douleur a montré que les calendriers plus hypofractionnés étaient aussi efficaces que les schémas prolongés à doses élevées [3].

Ces résultats soulèvent la question de savoir si une augmentation de la dose de rayonnement peut améliorer le contrôle de la douleur. La difficulté est que l'intensification de la dose de rayonnement n'est pas réalisable avec les techniques conventionnelles de radiothérapie en raison de la moelle épinière, qui est proche du corps vertébral et parfois enfermée par une tumeur péri-durale, limitant ainsi la dose [4-5].

La radiochirurgie stéréotaxique (SRS) est apparue comme une option de traitement pour les métastases de la colonne vertébrale, ciblant précisément la tumeur pour délivrer des doses de rayonnement élevées, mais épargnant la moelle épinière. L'expérience clinique avec le SRS à dose élevée unique pour les métastases rachidiennes a démontré la sécurité et l'efficacité [4-5]. Le délai médian pour le soulagement de la douleur était dans les 2 semaines, et il y avait un contrôle durable de la douleur dans 80-90%. La récurrence au niveau des vertèbres immédiatement

adjacentes était inférieure à 5%. Comme les patients présentant une oligométastase peuvent présenter une survie plus longue avec un traitement local plus efficace, des études sur la radiothérapie stéréotaxique pour les métastases vertébrale étaient ainsi justifiées [6].

II- Généralités

A- Définition :

Récemment, la radiothérapie stéréotaxique du corps (SBRT) a été introduite dans la pratique clinique quotidienne dans plusieurs centres de Radiothérapie, à la fois dans le traitement de petites tumeurs primaires et secondaires et représentait une approche locale non invasive par rapport à la chirurgie ou d'autres options invasives, avec un taux de morbidité plus faible, de coûts plus faibles et de la possibilité de dispenser des traitements ablatifs en ambulatoire [7-8-9].

La stéréotaxie a été introduite dans les années 1990, en tant qu'application extra-crânienne de l'approche de radiochirurgie bien connue utilisant des coordonnées spatiales pour définir la position à irradier la cible avec des doses de rayonnement fortement augmentées [7-8-9].

Aujourd'hui, le concept évolue rapidement, et la stéréotaxie identifie une «philosophie» pour traiter le cancer dans le corps non nécessairement avec des coordonnées spatiales, mais en prescrivant essentiellement des doses totales hautement concentrées délivrées en une ou quelques séances [9].

De plus, l'introduction au cours des dernières décennies de techniques de radiothérapie modulée en intensité (IMRT) et de radiothérapie guidée par image (IGRT) a permis aux cliniciens de prescrire des doses plus élevées sans fractionner. Plusieurs études ont montré une réduction des taux de toxicité chez les patients traités par IMRT comparativement à ceux traités par 3D-EBRT [10-11].

Récemment, des formes plus évoluées d'IMRT, comme l'archérapie modulée volumétrique (VMAT) ou la tomothérapie hélicoïdale (HT), et des accélérateurs robotiques spécialement conçus pour SBRT ont été introduits dans la pratique clinique, montrant une amélioration dosimétrique prometteuse initiale comparé à

l'IMRT combinés avec des temps de livraison de traitement sensiblement réduits [12-13-14-15-16].

La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) a permis une vérification quotidienne en ligne et hors ligne de la configuration des patients. En utilisant IGRT, on peut réduire le volume de traitement en réduisant au minimum la taille des marges nécessaires pour tenir compte des inexactitudes dans la position cible et la mise en place des patients, avec une réduction conséquente des taux de toxicité [17-18-19] .

La radiothérapie stéréotaxique des métastases vertébrales a été rapidement adoptée dans la communauté radiothérapie [20], et les preuves rétrospectives et prospectives disponibles sont en croissance, tant en termes de nombre de patients impliqués que dans la qualité des études [21].

Le traitement des maladies oligométastatiques de la colonne vertébrale, du bassin, et des sites para-parasitaires utilisant une radiothérapie stéréotaxique, est maintenant bien établi [22-23]. La SBRT est donnée soit comme une seule ou jusqu'à cinq fractions du traitement dans un régime hypofractionné.

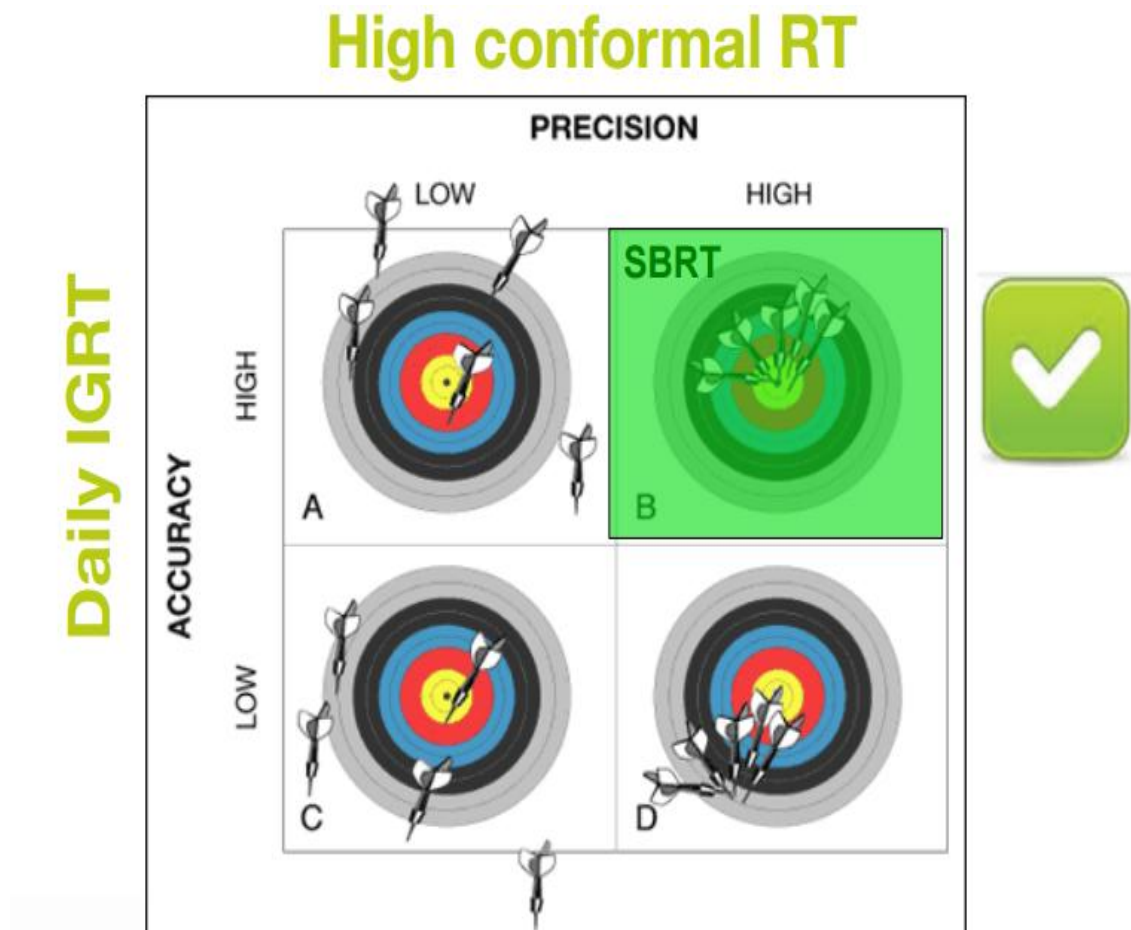


Figure 1: schématisation du concept de la radiothérapie stéréotaxique

B- Contrôle local et SBRT:

1 / Contrôle de la douleur

Après une irradiation palliative, l'effet antalgique est obtenu dans au moins 70 % des cas (réponse globale : 72 % pour une radiothérapie non fractionnée, 74 % pour une radiothérapie fractionnée ; réponse complète dans respectivement 28 % et 30 % des cas) [29].

Les mécanismes d'obtention de cet effet ne sont pas bien connus. Ils ont probablement plusieurs origines. La sédation peut provenir de la réduction du volume de la métastase, sans que cela puisse expliquer la rapidité de l'effet obtenu (quelques jours). Ces effets ne sont pas liés aux doses d'irradiation utilisées [30].

Chez certains patients, une aggravation de la douleur (pain flare) dans les suites d'une irradiation est décrite. Ce phénomène est associé à une aggravation d'au moins 1 point de la douleur dans 40% des cas quelque soit le schéma d'irradiation utilisé et peut nécessiter une augmentation importante des prises de morphiniques. Cet effet survient dans 80% des cas dans les 5 jours suivant l'irradiation et dure 1,5jour en moyenne .Il semble que ce phénomène soit plus fréquent chez les patients atteints de cancer du sein comparativement aux autres. Une étude de phase 2 réalisée par Hird et al. suggère que l'utilisation des corticoïdes permettrait de prévenir l'aggravation de la douleur [31].

Tableau 1 : résumé des études qui ont évalué la réponse de la douleur après traitement par RT

	# patients	Fractionation	Complete or partial pain response	Duration
Prince 1986	288	1 x 8Gy 10 x 3Gy	73% 64%	59% @ 3 mo 50% @ 3 mo
Gaze 1997	280	1 x 10Gy 5 x 4.5Gy	84% 89%	Median 3.5 mo Median 3.5 mo
Steenland 1999	1171	1 x 8Gy 6 x 4Gy	72% 69%	Median 5 mo Median 6 mo
Roos 2005	272	1 x 8Gy 5 x 4Gy	61% 53%	Median 3.5mo Median 5.5 mo

Tableau 2 : résumé des études qui ont évalué la réponse de la douleur après traitement par RT

	# patients	Fractionation	Complete pain response
Prince 1986	288	1 x 8Gy 10 x 3Gy	45% 28%
Gaze 1997	280	1 x 10Gy 5 x 4.5Gy	39% 48%
Steenland 1999	1171	1 x 8Gy 6 x 4Gy	37% 33%
Roos 2005	272	1 x 8Gy 5 x 4Gy	26% 27%

2/ Contrôle local :

On s'est attendu à une relation de réponse de dose pour l'accomplissement du contrôle local, mais une telle corrélation n'a pas été observée. Les doses physiques prescrites et les doses efficaces biologiques n'ont pas été corrélées avec le contrôle local.

Plusieurs études [28,34] ont rapporté que la SBRT avec des doses plus hautes aboutit vraiment à un meilleur contrôle local, mais il n'y a aucun consensus détaillé de dose ou du fractionnement.

Laufer et al. a rapporté dans ses résultats une amélioration du contrôle locale tumoral après une haute dose en stéréotaxie (la dose totale médiane : 27 Gy en 3 fractions) comparé à des doses basses (la dose totale médiane 30 Gy dans 5 ou 6 fractions) [32]. Al-Omair et al. Décrit un meilleur contrôle local après 18-26 Gy dans 1-2 fractions comparées à 18-40 Gy dans 3-5 fractions [33].

Lovelock et col. n'ont pas seulement évalué les doses prescrites, mais ils ont réalisé une analyse dosimétrique plus détaillée, montrant qu'une dose minimale reçu par le PTV > 15 Gy/séance était significativement associées à un meilleur contrôle local [34]. De plus, l'évaluation radiologique de contrôle local tumoral ou de la récurrence tumorale est difficile dans de nombreux cas, et l'analyse n'est réalisée systématiquement que très récemment [34]

Basé sur la variabilité potentielle dans la méthode de prescription de dose dans cette étude de multicentrique, une analyse dosimétrique détaillée semblable à Lovelock. est actuellement en cours [34].

La conception d'une distribution tumoricide pour certains sites est grandement compliquée, sinon confondu, par la nécessité de garder la dose à la moelle épinière ou à d'autres structures critiques au-dessous de la tolérance.

Irradiation de la moelle épinière au-dessus de sa tolérance peut donner la myélite radique, une complication potentiellement dévastatrice.

Les Contraintes dose-volume universellement acceptées sur la moelle épinière ne sont pas encore été établis dans le cadre d'une seule fraction à dose élevée. Un examen récent de La littérature a été donné par Sahgal et al. [24].

Les formes des volumes cibles sont souvent complexes, enveloppant partiellement ou complètement Le canal rachidien, par exemple, La planification du traitement inverse est utilisé pour aider à optimiser l'uniformité de la dose cible tout en minimisant la dose aux structures critiques. Cela nécessite l'utilisation de la modulation d'intensité lorsqu'une machine VMAT [25-26] ou une machine de tomothérapie est utilisée [27].

Le LINAC disposé robotiquement : la Cyberknife a une distributions de dose optimisée de la même façon en une technique non isocentrique [28].

Dans tous les cas, le guidage d'image est utilisé pour délivrer la dose avec une grande précision spatiale, avec incertitude généralement inférieure à 2 mm. Une inévitable fonction qui peut survenir lorsque la moelle est dans quelques millimètres de la cible est que la partie de l'objectif sera sous dosé [26].

Le gradient maximal de dose qui peut généralement être atteint avec une livraison modulée en intensité a été signalé à 10% par millimètre [27]. Ainsi, si, par exemple, la dose maximale à la moelle épinière est limitée à 14 Gy, alors il ne sera pas possible de livrer 24 Gy à cette partie de la cible qui se trouve à moins de 3 mm de ce point.

Un taux de contrôle local tumoral de 84% à 1 an a été rapporté par Chang et al. [35] en utilisant radiothérapie avec modulation d'intensité pour la délivrance de faisceaux et le guidage d'image est obtenu en utilisant une tomographie (CT) [22].

Le contrôle local pour les traitements à une seule fraction des métastases osseuses était 90% à 15 mois. Il est important de noter qu'une réponse vu la probabilité de contrôle local pour les patients ayant reçu 24 Gy était de 95%, contre une probabilité de 80% pour les patients traités entre 18 Gy et 23 Gy.

Compte tenu de la relation dose-réponse observée, l'hypothèse qu'un sous-dosage à des petits sous-volumes de la cible peut être cliniquement significatif.

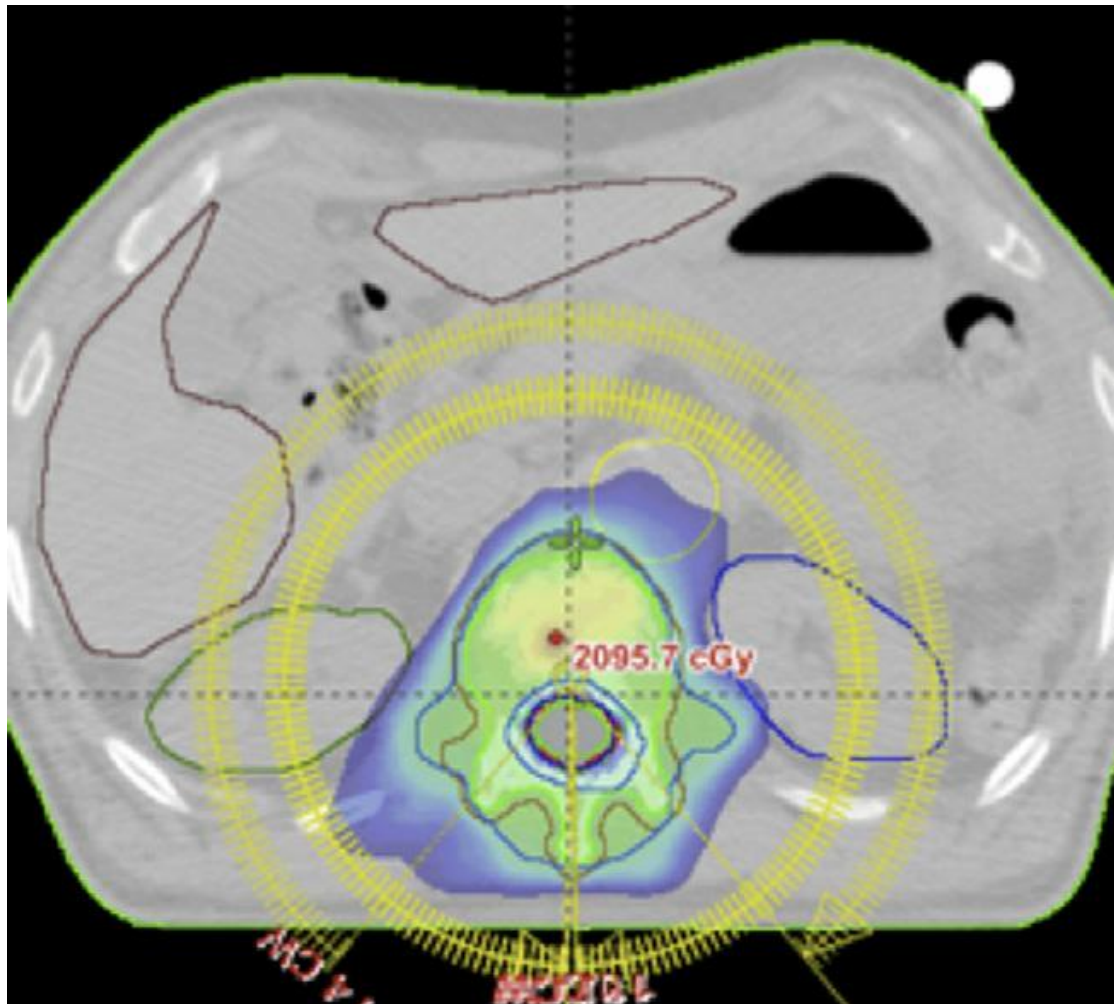


Figure 2 : Un exemple de traitement volumétrique à arc modulé

De la radiothérapie stéréotaxique de la colonne vertébrale montre que la Escalade vers un volume cible constitué de quatre vertèbres consécutives

(Dans ce cas particulier, 95% du PTV a reçu au moins 14 Gy)

Limitant simultanément les doses de moelle épinière à moins de 10 Gy.

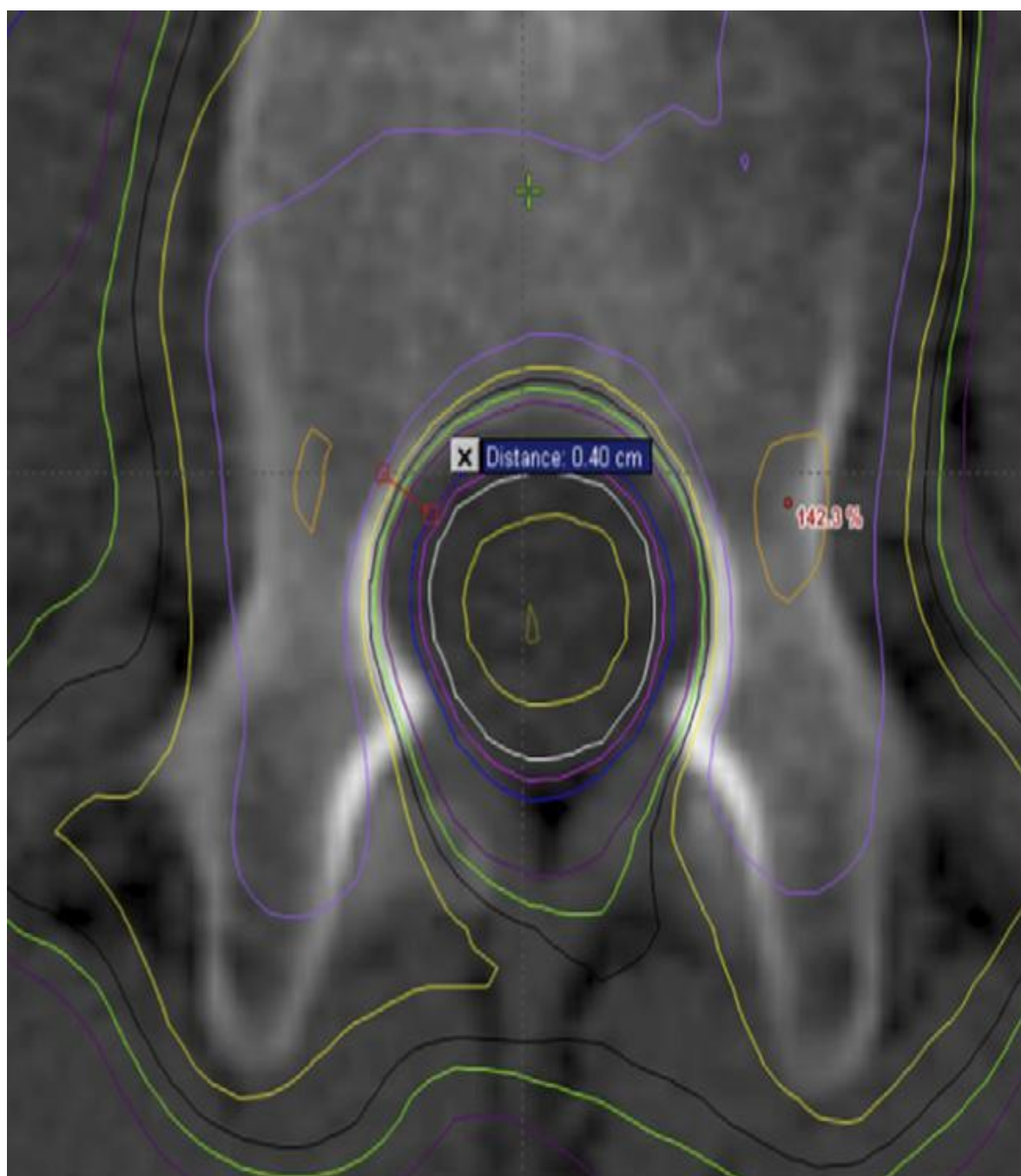


Figure 3 : Le plan type des isodoses montre un gradient escarpé, avec une escalade dans ce cas de 10 à 19,8 Gy sur une distance de 4 mm

Tableau 3 : les différentes études ayant évalué le contrôle local tumoral après SBRT

Study	# Pat / Tx	FU (months)	SBRT Dose	Local control
Ryu 2004 Henry Ford Hospital	49 / 61	6 – 24	1 x 10-16Gy	84% @ 1a
Gerszten 2007 Pittsburgh	49 / 65	Median 21	1 x 12.5 - 25Gy	90%
Chang 2007 M. D. Anderson	38 / -	Median 21	6 x 5Gy, 3 x 9Gy	84% @ 1a
Yamada 2008 MSKCC	93 / 103	Median 15	1 x 18 – 24Gy	90% @ 2a
Guckenberger 2009 Würzburg	14 / 16	Median 17	20 x 3Gy	89% @ 2a
Sahgal 2009 PMH / Stanford	14 / 23	Median 9	3 x 8Gy	78%
Balagamwana 2012 Cleveland Clinic	57 / 85	Median 5.4	1 x 15Gy	71% @ 1a
Garg 2012 M. D. Anderson	61 / 63	Median 20	1 x 16-24Gy	88 @ 1.5a
Heron 2012 Pittsburgh and Georgetown	228 / 348	Median 12	1 – 5 Fx	MF: 96% @ 2a SF: 70% @ 2a
Schipani 2012 Henry Ford Hospital	124 / 165	Median 7	1 x 18Gy	

3/ Ré-irradiation :

La radiothérapie stéréotaxique peut être un outil pour le traitement des cas nécessitant une ré-irradiation au niveau vertébral.

Ceci peut être associée à des taux supérieurs de contrôle local tumoral et de la douleur, par rapport à la radiothérapie conventionnelle.

Toutefois, il faut Lorsque'un volume de réirradiation contient ou est très

Près de la moelle épinière, de l'œsophage ou d'autres organes à risque. dans le Réirradiation, SR fournit un taux de contrôle local de 66-93%

Et un faible taux de toxicité lorsque les contraintes de traitement et la qualité

Les assurances sont respectées [36-37].

C- Sélection des patients :

L'un des problèmes les plus difficiles dans ce contexte clinique, est la sélection correcte des patients candidats potentiellement à une radiothérapie stéréotaxique curative.

En effet, on pourrait aisément affirmer qu'il est crucial d'identifier ceux qui bénéficieraient réellement de traitements plus intensifs et ceux qui seraient seulement candidats aux traitements palliatifs. Chao et al. (2012) [38]. ont généré un indice pronostique basé sur l'analyse de partitionnement (RPA) pour les patients subissant une SBRT vertébrale. Les auteurs ont utilisé une analyse de Kaplan-Meier pour détecter toute corrélation entre la survie et plusieurs caractéristiques cliniques et techniques.

Finalement, le temps du diagnostic primaire (<ou> 30 mois) et le statut de Karnofsky (<ou> 70) Les paramètres les plus significatifs à utiliser pour identifier les patients avec un meilleur pronostic, et alors plus susceptibles de bénéficier d'une SBRT des métastases vertébrales. Laufer et al [39] a publié le cadre décisionnel utilisé au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center pour décider du traitement optimal pour les patients atteints de métastases rachidiennes. Ce cadre, appelé NOMS, repose sur des paramètres neurologiques, oncologiques, mécaniques et systémiques et intègre l'utilisation de la radiothérapie conventionnelle, de la SBRT de la colonne vertébrale et des procédures chirurgicales peu invasives et ouvertes.

Suivant l'algorithme de décision NOMS, la SBRT devrait être administré chez des patients présentant:

(1) absence de compression médullaire, une tumeur radio-résistante et sans signes d'instabilité vertébrale;

(2) Comme traitement post-stabilisation, chez les patients présentant une compression médullaire minime, une structure vertébrale stable, une tumeur radio-résistante et capable de tolérer la chirurgie,

(3) Comme traitement post-stabilisation chez les patients présentant compression médullaire élevé, une structure vertébrale instable, une tumeur radorésistante et capable de tolérer la chirurgie.

Récemment, Tang et al [40] a publié un système de notation qui stratifie les patients sur la base d'une analyse secondaire de la survie globale de 2 essais prospectifs matures Phase II. Ils ont analysé 206 patients avec un suivi minimal de 3 ans. Enfin, ils ont identifié 4 sous-groupes de patients caractérisés par un pronostic différent, d'excellent à mauvais. Cet indice pronostique des métastases rachidiennes (PRISM) était basé sur un modèle de régression de Cox multivarié. Cinq variables cliniques :

- sexe féminin,
- score de Karnofsky > 60,
- une seule métastase osseuse
- un faible nombre de métastases extra-osseuses
- un intervalle allant du diagnostic initial à la détection des métastases vertébrales de plus de 5 ans

Et deux variables thérapeutiques

- chirurgie précoce au niveau du site de la SBRT
- une radiothérapie antérieure au niveau du site de la SBRT

Qui se sont révélés statistiquement prédictifs d'un bon ou excellent pronostic après SBRT.

Les critères de sélection des patients candidats à une radiothérapie stéréotaxique ne sont pas uniformes, chaque centre utilise ses propres paramètres, et c'est du principalement au fait que l'utilisation de la stéréotaxie pour les métastases vertébrales est de pratique récente

III- Considérations pratiques en radiothérapie stéréotaxique des métastases vertébrales :

A- Considérations techniques :

1/ Imagerie pour la planification :

a / TDM et IRM

Différentes stratégies d'imagerie ont été utilisées pour la planification d'une radiothérapie stéréotaxique des métastases de la colonne vertébrale (tableau 1) [23-24], et bien qu'il soit actuellement de pratique commune de fusionner une IRM diagnostic ou de simulation avec le scanner de planification, pour la délimitation du volume cible et des OAR comme ça été décrit dans plusieurs essais.

La quantité de détails contenus dans les documents individuels varie (tableau 4). Un Lien spécifique n'a pas encore été établi entre le résultat clinique et le choix de la stratégie d'imagerie pour le volume cible ou des structures critiques.

Tableau 4 : Comparaison entres une sélection de principales études sur la SBRT et leurs techniques d'imagerie

Author	Ref.	Imaging technique for GTV and spinal cord delineation	Comments
Ryu <i>et al.</i>	22	CT	• 3-mm thick CT slices with no overlap • No image fusion explicitly described
Gerszten <i>et al.</i>	23	CT	• 1.25-mm thick CT slices • No image fusion explicitly described • Spinal canal was delineated as organ-at-risk
Gibbs <i>et al.</i>	24	CT	• 1.25-mm thick CT slices
Wang <i>et al.</i>	25	CT	• 2.5-mm CT spacing • Spinal cord defined as the dense portion of the spinal canal
Yenice <i>et al.</i>	26	CT with MRI fusion	• 3-mm thick CT slices • MRI imaging parameters not described
Nelson <i>et al.</i>	27	CT with or without MRI/PET fusion as indicated, spinal cord delineated using CT/MRI	• CT and MRI imaging parameters not described
Sahgal <i>et al.</i>	28	CT with information from MRI for target delineation, CT alone for thecal sac	• 1.25-mm thick CT slices • MRI parameters were not described • CT considered sufficient for contouring thecal sac • Delineating thecal sac considered to provide a margin of approximately 0.5–1 mm on the spinal cord itself*
Foote <i>et al.</i>	29	Review paper discussing spine SBRT technique at University of Toronto	• CT with 1-mm slice thickness, with or without CT myelography • Non-contrast T1 and T2 MRI imaging using a dedicated 1.5T MRI simulator • CT/MRI fusion using involved vertebrae plus 1 above and below • Depending on their relative positions, the thecal sac may provide no margin on spinal cord*
Sahgal <i>et al.</i>	30	Review paper with particular focus on postoperative scenario	• Advocates that if planning with CT imaging alone then a CT myelogram should be obtained; if not, then contour the thecal sac • Suggests that contouring the thecal sac typically provides a margin of 1.5 mm beyond the spinal cord, larger than noted in ref. 28 and 29*

Idéalement, les patients subissant des examens IRM seraient réalisés dans la position du traitement sur une table plate, Si nécessaire, en utilisant l'immobilisation compatible avec l'IRM, dispositifs permettant d'améliorer la fusion ultérieure aux images du scanner simulateur. Cependant, le manque de disponibilité ou de limitation des ressources peut empêcher cela.

Les études sur l'IRM ont montré que les images acquises à but diagnostic peuvent être Planifiées pour le traitement, mais plusieurs facteurs, y compris dans le positionnement du patient, un manque de correction de distorsion avec un impact significatif sur la précision d'appariement, la transition du patient à l'état postopératoire avec l'insertion d'implants métalliques, Changement de l'alignement de la colonne vertébrale, ou des nouveaux symptômes, peuvent nécessiter une deuxième imagerie (figure 4).

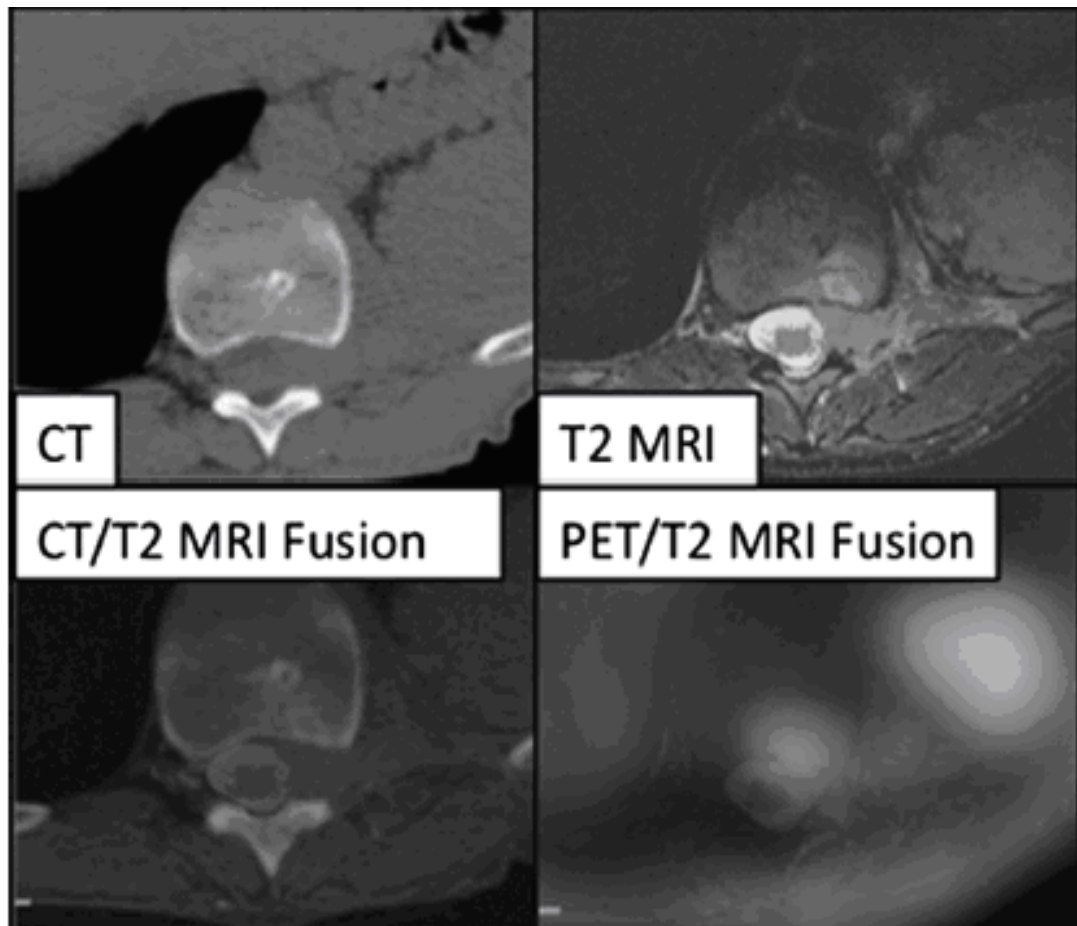


Figure 4 : Illustration de l'utilisation de la séquence T2 de l'IRM pour la visualisation de la moelle épinière ainsi que l'impact de l'utilisation de la fusion CT/IRM et PET - CT/IRM

Une tomодensitométrie de planification est effectuée en Position du traitement avec immobilisation si nécessaire. L'Épaisseur des coupes est typiquement de 3 mm (tableau 4). Le contraste intraveineux peut être utilisé si c'est possible pour bien visualiser la tumeur et la discrimination OAR et les paramètres d'acquisition / reconstruction peuvent être sélectionnés pour souligner les détails osseux et réduire le bruit.

Cependant, le scanner est sous-optimal pour visualiser la moelle épinière [41]. Conformément à cela, Geets et al. [42] ont constaté que pour la moelle épinière thoracique les volumes du cordon étaient plus importants lorsque la tomодensitométrie était utilisée pour la délinéation plus que l'IRM [42]. L'étendue complète de la tumeur peut également ne pas être visible sur CT seul, par exemple, lorsque la destruction osseuse est absente ou lorsque la tumeur est présente dans les emplacements paraspinaux et épiduraux, et le CT est artefacté. Néanmoins, comme illustré dans le tableau 4, il est encore possible de concevoir des contours efficaces avec des tolérances supplémentaires pour l'incertitude.

Par exemple, la délimitation d'un volume cible «risque» comme le corps vertébral lorsque la tumeur ne peut pas être clairement vu, et le canal rachidien ou le sac thécal au lieu de la moelle épinière / queue de cheval lorsque ceux-ci ne peuvent pas être discriminés. Notez cependant que le contour du sac thécal a été considéré comme pour fournir une marge sur la moelle épinière en cas d'incertitude [43].

En outre, les dimensions du sac peuvent être influencé par le choix du niveau de la fenêtre du CT scanner utilisée, et La position du cordon peut varier dans le sac de sorte qu'il peut offrir peu ou pas de marge effective.

En fonction, dépendamment sur l'approche des institutions pour contourner les structures, des allocations peuvent être nécessaires pour cela. Le scénario

clinique et l'emplacement de la cible peuvent aussi le rendre nécessaire pour limiter la dose à d'autres structures nerveuses, des plexus nerveux (par exemple lombo-sacré), des nerfs spécifiques (par exemple sciatiques), ou des racines nerveuses, et d'autres structures adjacentes comprenant les uretères. Celles-ci peuvent habituellement être visualisées avec CT et / ou IRM.

b/ IRM et CT-myélographie

Des images IRM myélographiques utilisant, par exemple, un T2 axial FSE, suppression des graisses (FS) ou interférences constructives des séquences d'impulsions statiques (CISS) peuvent aider à identifier les structures. L'amélioration de l'image en utilisant le contraste de gadolinium peut également être utile pour visualiser la moelle épinière (Par exemple, imagerie augmentée de gadolinium pondérée en T1).

Les inconvénients de l'IRM incluent la nécessité de faire une co-enregistrement avec le Scanner de planification, les artefacts de pulsation du liquide céphalo-rachidien et les distorsions géométriques. La correction des distorsions peut donc être nécessaire en particulier lors de l'appariement avec repères situé loin de l'isocentre.

Le CT-myélographie est une alternative à l'IRM pour l'imagerie de la moelle épinière; Cependant, il est plus invasif, moins disponible et moins utilisé [44]. Il est particulièrement utilisée lorsqu'il y a une contre indication à la réalisation de l'IRM (par exemple, lorsque le sujet Claustrophobie et ceux avec certains types d'implants métalliques) ou lorsque la qualité d'image est insuffisante (par exemple dans le cas de métal Artéfacts).

Parmi les inconvénients possibles figurent le risque de Complications invalidantes, par exemple des maux de tête qui peuvent nécessiter une hospitalisation, l'infection, un déficit neurologique, et des réactions allergiques.

En outre, si un blocage est présent, puis la localisation de l'étendue crânio-caudal de la lésion responsable peut être difficile, ainsi le risque de générer d'autres blocages céphaliques n'est pas non plus identifiable et, chez certains patients, les adhérences peuvent entraver l'examen.

Thariat Et coll. [45] ont rapporté leur expérience du CT- myélographie Et l'imagerie 3D rapide utilisant l'acquisition à l'état d'équilibre (FIESTA) chez 11 patients [45]. La première méthode avec une meilleure résolution physique, ce qui permet une bonne précision de la délinéation de la moelle épinière, en particulier en cas d'artefact métallique. Cependant, ce n'était pas une étude conçu spécialement pour les données du contourage , par exemple, les différences quantitatives entre la moelle épinière définie sur l'IRM versus CT Myélographie, l'exactitude d'enregistrement de la planification CT avec chaque modalité, ou les différences dosimétriques entre L'IRM et le CT-myélogramme défini ne sont pas Présenté ou analysés dans l'étude.

c / L'imagerie métabolique :

L'expérience de la tomographie par émission de positrons (PET- CT) pour la délimitation tumorale chez les patients atteints de métastases vertébrales est limitée, mais son utilisation est rapportée dans certaines séries [46], et d'une valeur ajoutée lorsqu'il existe une incertitude sur les L'étendue de la maladie après la tomodensitométrie et l'IRM. Lorsqu'il y a une extension tumorale, ou quand l'aspect macroscopique est normal, les tissus mous et les tumeurs doivent être discriminés [47].

Gwak Et coll. [48] ont publié une petite série composée de 3 patients Qui illustre comment ils ont utilisé une combinaison de CT et de PET fluorodésoxyglucose pour aider à guider la délimitation du volume cible lorsque Les artefacts métalliques postopératoires ont altéré la qualité de l'IRM [48].

Pour 1 patient avec extension de tumeur en para-paraspinal. La Tumeur par CT et IRM était 2 fois plus grande qu'avec le PET-CT. Cela a été attribué à l'élimination du changement réactif négatif au fluorodésoxyglucose. Cependant,

L'IRM à 3 mois après le traitement a identifié une récurrence paraspinale marginale à 1 cm du volume cible. Il est tout à fait clair que le volume cible aurait été plus important si la détermination était faite sur la tomodensitométrie et l'IRM.

Mais ce cas illustre les défis potentiels liés à l'utilisation de Fusion d'images pour la délimitation des cibles et souligne la place de la corrélation radiologie-pathologie.

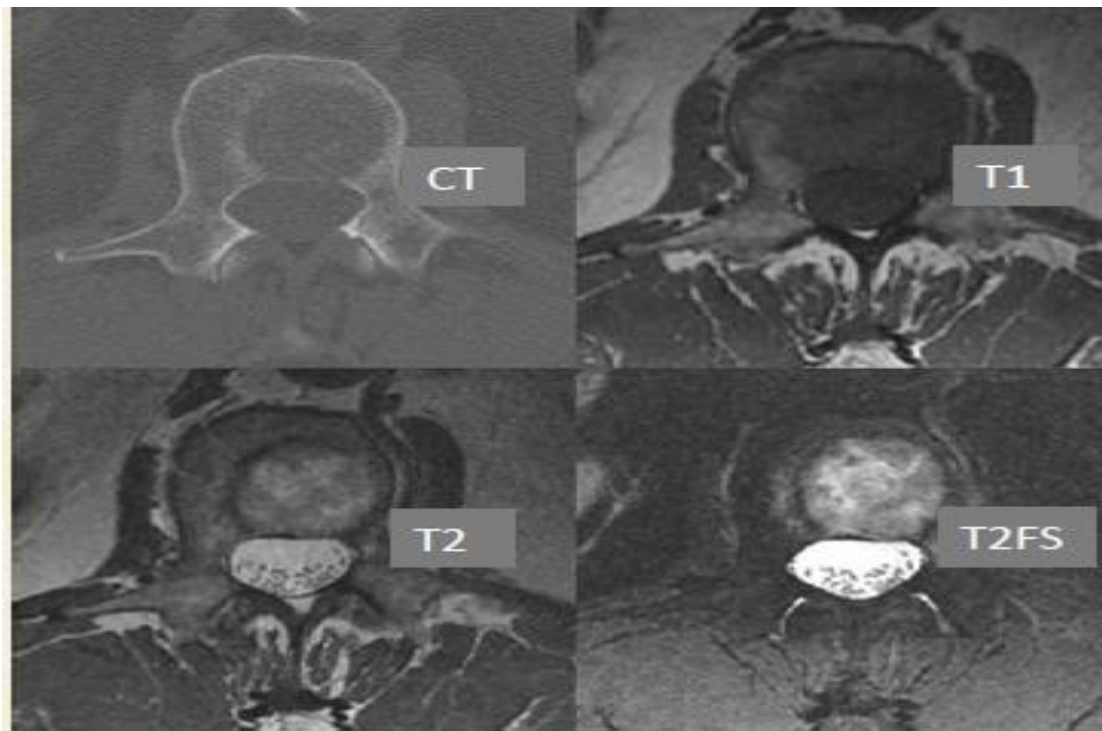


Figure 5 : illustration des différents aspects d'une métastase vertébrale sur le CT et les différentes séquences d'IRM

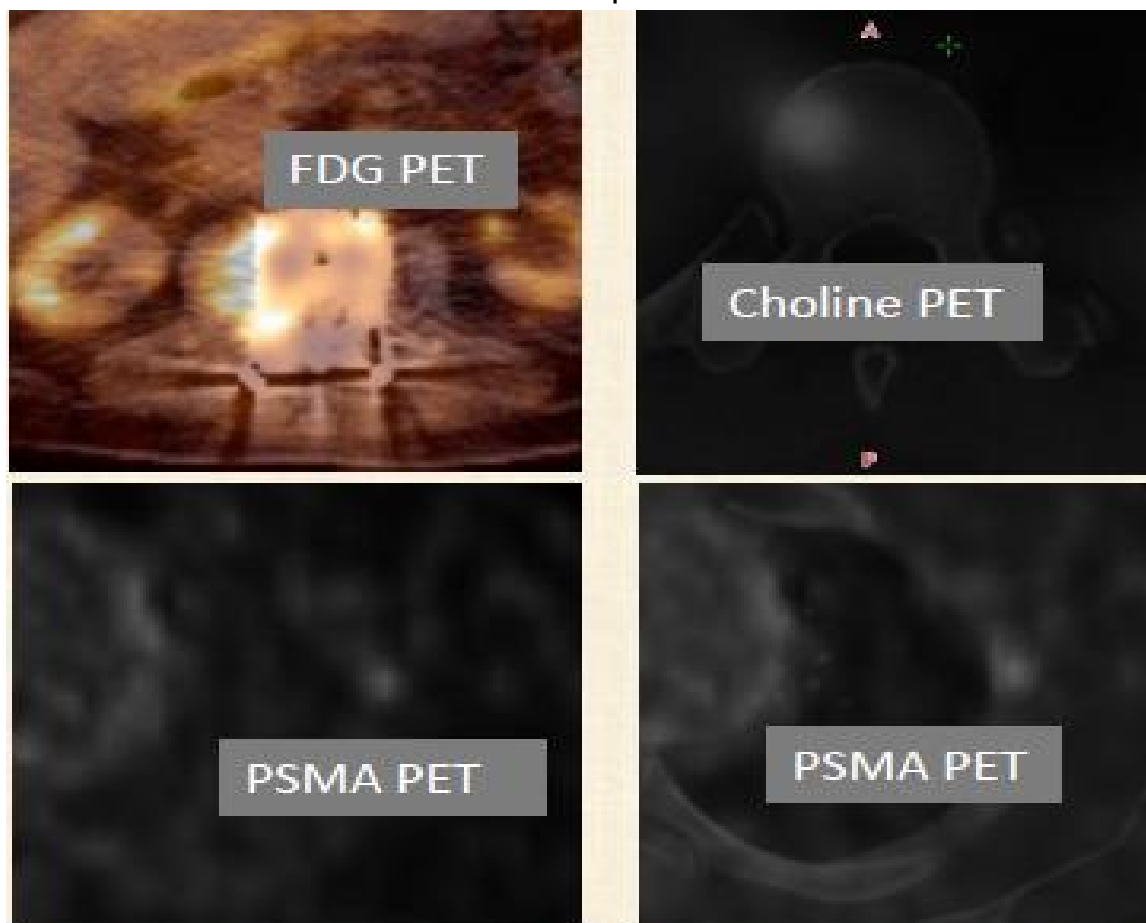


Figure 6 : Exemples d'aspect de métastases vertébrales sur le PET-CT

d / Registration multimodale d'image :

L'intégration de l'information à partir de multiples modalités est souvent nécessaire et peut avoir une incidence sur le volume cible [49].

L'enregistrement rigide des images IRM et tomodensitométriques se fait en utilisant recalage / rotation manuelle et enregistrement automatisé basé sur des algorithmes d'information mutuelle. Cette étape peut être difficile et dans certains cas, elle nécessite beaucoup de temps, avec des différences de position entre l'IRM et la TDM qui nécessite une registration rigide pour différentes régions d'intérêt.

L'acquisition de l'IRM axiale dans la même position que le CT de planification aide à une meilleure registration ; Cependant, l'exactitude de l'enregistrement dépend de plusieurs facteurs, des écarts de 1 à 2 mm Peut être observée avec la fusion CT-MRI [50, 51].

Bien que dans la théorie, des méthodes d'enregistrement d'images déformables peuvent être utilisées pour compenser et adapter la forme des structures sur l'IRM à ceux du scanner, la performance de différents Algorithmes peuvent varier et leur validation peut être Difficile [52].

Lorsque des images provenant d'examens avec des temps d'acquisition longs (tels que l'IRM) sont utilisés, Le patient peut se déplacer pendant l'acquisition, et il est donc nécessaire de vérifier que chaque série d'images est correctement enregistrée. Les mouvements inter-et intra-balayage peuvent affecter l'enregistrement et la qualité d'image [53]. Les stratégies en ligne et hors ligne qui peuvent aider pour compenser cela sont en cours d'investigation.

2/ Conditions de simulation

Bien que l'on soit en situation palliative le positionnement du patient doit être précis, reproductible et confortable, afin qu'il ne bouge pas pendant l'irradiation. La douleur spontanée présente ou celle déclenchée par la position peut nécessiter de prémédiquer le patient avec des antalgiques de palier III d'action rapide.

Les paramètres généraux du traitement pour la radiothérapie stéréotaxique sont actuellement basés sur l'utilisation de l'IMRT et, plus récemment, l'arthérapie volumétrique (VMAT, Qui est dosimétriquement équivalent, mais plus efficace et plus rapide que l'IMRT).

De plus, la SBRT nécessite l'utilisation d'un guidage d'image et une vérification de la configuration. La précision globale des Composantes (par exemple, aspects mécaniques, guidage d'image et Ciblage du faisceau) doit permettre une précision du traitement de 1 mm [54].

Le rôle principal de l'IGRT est de guider le ré-positionnement du patient basée sur une cible elle-même (dans notre cas, le corps vertébral Traité).

Deuxièmement, selon la technique IGRT, le patient peut être surveillé pendant le traitement pour s'assurer que La cible demeure statique grâce à une imagerie intra-fractionnelle fréquente. IGRT exige également que le patient reste immobilisé dans la position correcte tout au long de la distribution de la dose; Des dispositifs existent spécifiquement à cet effet Pour SBRT, un patient peut être immobilisé dans un cadre stéréotaxique ou dans le berceau d'immobilisation. Ces dispositifs sont non invasifs et ne garantissent pas que le patient restera parfaitement positionné.

Néanmoins, sur la base des résultats d'imagerie pré et post-traitement, Un taux approximatif de 95% d'exactitude de l'immobilisation a été signalés pour les dispositifs non invasifs actuellement utilisés [55]. L'immobilisation est apparue

comme une question de grande importance parce que la technologie de planification est inefficace à moins qu'un patient positionner avec précision.

Un positionnement précis sans dispositif est possible grâce à la coopération du patient [55].

Après un positionnement correct, l'acquisition d'image, se fait idéalement en utilisant l'imagerie à faisceau conique à bord juste avant que le Traitement soit initié.

Les images du prétraitement sont enregistrées et comparées avec les images cibles acquises lors de la simulation pour identifier et corriger les erreurs d'installation.

Généralement, ces variations sont minimales et tiennent compte de déplacements inférieurs à 3 millimètres de la position idéale. Ces déplacements aident au repositionnement du patient pour que ça corresponde à la cible avant le début du traitement. Après correction de chaque direction, le positionnement de la colonne vertébrale peut être considéré pour chaque séance du traitement, avec moins de 1 mm d'erreur [56].

B- Définition des volumes cibles :

Historiquement, dans la radiothérapie conventionnelle, le volume cible habituellement utilisé pour l'irradiation vertébrale était de 1-2 corps vertébraux au-dessus et au-dessous du niveau d'implication, et ceci pour trois raisons:

- * éviter le niveau correct en l'absence de tomodensitométrie ;
- * de prendre en compte la possibilité de maladie microscopique aux niveaux adjacents;
- *à prendre en compte pour la pénombre.

SBRT, tout comme la radiothérapie conventionnelle, utilise également les définitions de l'ICRU 50 et 62 pour le GTV, le CTV, le PTV, et les OAR. La nécessité de conserver le volume des tissus normaux qui reçoit des doses élevées le plus petit possible exige que seules des cibles bien définies peuvent être prises en compte pour le SBRT.

Dans la SBRT, le GTV et le CTV sont souvent considérées comme identiques. Bien qu'il puisse y avoir un volume microscopique correspondant à l'extension de la tumeur autour du GTV. Les taux de contrôle local typiquement très élevés après SBRT suggèrent que cette composante de la tumeur, si elle est présente, semble ne pas être une source majeure de récurrence, peut-être parce qu'elle est encore probablement couverte dans une région à forte dose similaire à la dose autour du PTV.

La question la plus critique était l'acceptation sur le plan physique de champs plus petits couvrant uniquement les niveaux impliqués au lieu de grands champs standard pour les métastases solitaires.

En revanche, cela concerne des améliorations dans les techniques de RT guidées par image utilisant des techniques d'imagerie embarquées telles que kV, la tomodensitométrie à faisceau conique ou la tomothérapie hélicoïdale et ainsi

l'amélioration significative de la précision de la mise au point des techniques d'installation stéréotaxique.

L'ISRC (The International Spine Radiosurgery Consortium) a été organisé pour répondre à des questions importantes concernant la radiochirurgie de la colonne vertébrale contemporaine.

L'une des premières initiatives du consensus était de proposer normalisation des directives de contourage pour la SBRT par la Commission internationale formelle sur les unités de radiothérapie ainsi que nomenclature des mesures pour la définition des volumes cibles.

Sept radio-oncologues et trois chirurgiens neurologiques avec une vaste expertise et une expérience collective de plus de 2000 Les cas radiothérapie stéréotaxique ont accepté de faire partie d'une équipe spéciale chargée de mettre en œuvre un consensus sur les définitions des volumes cibles pour la SBRT des métastases spinales.

Dix cas de patients réels traités par SBRT ont été identifiés par l'équipe spéciale de représenter les situations fréquemment vues pour les métastases rachidiennes. Les cas ont été spécifiquement choisis pour déterminer l'emplacement anatomique de la lésion métastatique dans la structure vertébrale et le degré de toute extension sur le reste de la vertèbre, en périurale ou en paraspinal pouvant ainsi affectée la délimitation du volume cible.

Cette expérience a permis de déterminer 6 zones vertébrales selon lesquels on l'extension tumorale est déterminée, comme schématisé sur la figure 1[57].

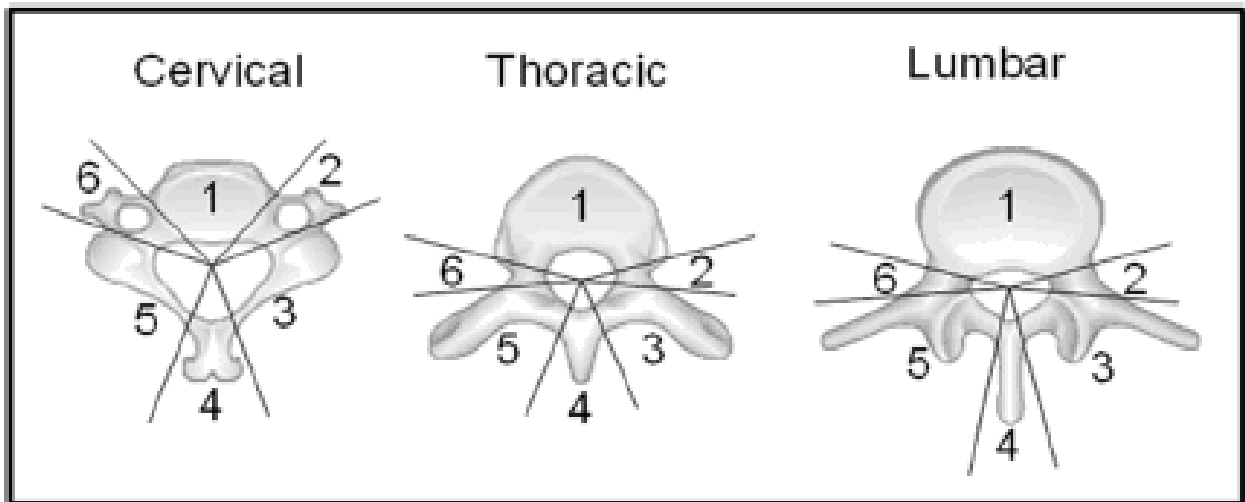


Figure 7 : Schématisation de la classification anatomique du consensus de délinéation des volumes cibles en radiochirurgie de l'ISRC

- 1 : Le corps vertébral
- 2 : Pédicule droit
- 3 : Apophyse transverse droite / lamina droite
- 4 : Apophyse épineuse
- 5 : Apophyse transverse gauche / lamina gauche
- 6 : Pédicule gauche

Tableau 7 : recommandation délinéation des volumes cibles pour la SBRT des métastases rachidiennes [57].

Target volumes	Guidelines
GTV	a) Contour gross tumor using all available imaging. b) Include epidural and paraspinal components of tumor.
CTV	a) Include abnormal marrow signal suspicious for microscopic invasion. b) Include bony CTV expansion to account for subclinical spread. c) Should contain GTV. d) Circumferential CTVs encircling the cord should be avoided except in rare instances where the vertebral body, bilateral pedicles/lamina, and spinous process are all involved or when there is extensive metastatic disease along the circumference of the epidural space without spinal cord compression.
PTV	a) Uniform expansion around CTV b) CTV to PTV margin ≤ 3 mm c) Modified at dural margin and adjacent critical structures to allow spacing at discretion of the treating physician unless GTV compromised d) Never overlaps with cord e) Should contain entire GTV and CTV

Abbreviations: CTV: clinical target volume; GTV: gross tumor volume; PTV: planning target volume.

1/ Volume cible macroscopique

La délinéation du GTV se fait sur les coupes du CT- simulateur, après un recalage avec les images d'IRM ou du PET-scanner.

Le GTV doit inclure toute lésion visible, avec extension paraspinale, ou épidurale.

L'extension épidurale ne présente pas une contre-indication absolue à la radiothérapie stéréotaxique, tant que la distance entre le GTV et la moelle épinière dépasse 3 mm. [57].

Les masses para-vertébrales, sont incluses dans le volume cible si le plus grand diamètre ne dépasse pas 5 cm.

2/ Volume cible anatomique :

Globalement, les études disponibles ont utilisé diverses définitions de volumes cibles et devraient être prises en compte lors de l'examen des profils de toxicité et des résultats cliniques des études. En gros, dans la plupart des études disponibles, le PTV était défini comme étant la GTV $\pm$ 2-3 mm (Tableau 8). Des échecs locaux isolés des corps vertébraux voisins non irradiés se produisent chez <5% des patients atteints de métastases spinales isolées (Klish et al., 2011b).

Dans l'expérience de Sahgal et al. (2009) 60 métastases ont été traitées. Le GTV a été profilé sans aucune marge (c'est-à-dire, GTV = PTV). Pour les cas postopératoires, la maladie résiduelle brute a été déduite du GTV et une marge a été appliquée pour englober le lit thérapeutique en tant que zones potentielles à risque de maladie microscopique (GTV + lit chirurgical = CTV). [58-59].

Les principales études et leurs recommandations de délinéation des volumes cibles sont représentées sur le tableau suivant : [22-24-35-58-60-61-62-63-64-65-66-67].

Tableau 8 : définition du CTV et du PTV dans une sélection d'études publiées

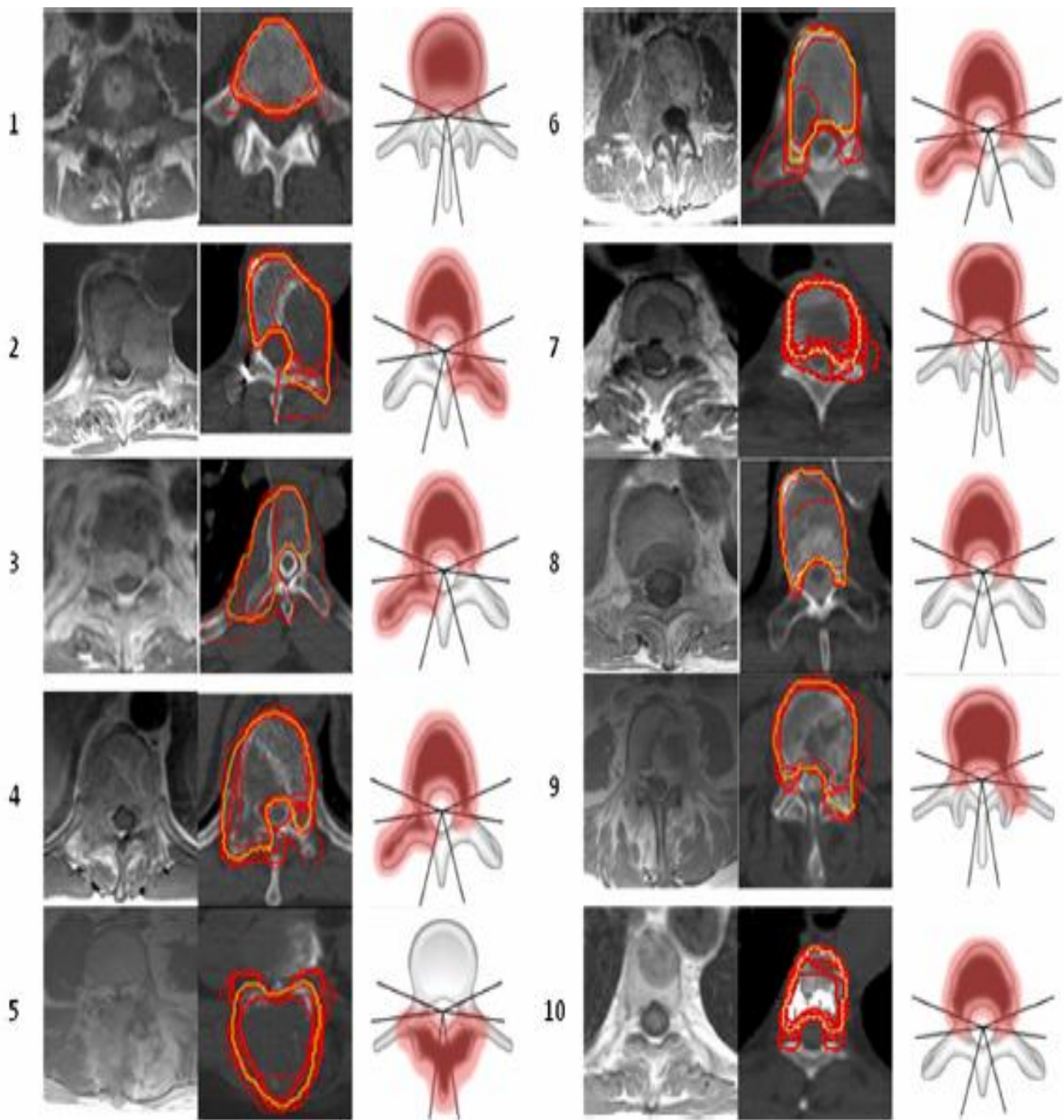
Author and publication year [Reference]	Volume definition	Dosimetric constraints to the PTV and to the spinal cord
(Berzil et al., 2004)	PTV= metastasis GTV	PTV covered by the 85-90% of the prescribed dose. Spinal cord: Dmax $\leq$ 50% of the prescribed dose.
(Chang et al., 2007)	CTV=entire involved vertebral body and any paravertebral component. In the case of no vertebral body involvement, only the paravertebral disease was delineated. PTV= not defined	PTV covered by the 80-90% of the prescribed dose. Spinal cord: Dmax $\leq$ 9 Gy.
(Gerszten et al., 2007)	NR	PTV covered by the 80% of the prescribed dose. Spinal cord: NR.
(Yamada et al., 2008)	CTV=the entire involved vertebral body PTV= CTV+2 mm	100% isodose line to maximize the percentage of PTV that received 100% of the prescribed dose. Spinal Cord: Dmax 12-14 Gy
(Chang et al., 2009)	NR	NR
(Gagnon et al., 2009)	CTV= tumor evident from imaging plus a margin of tissue at risk for microscopic disease PTV= CTV	PTV covered by the 75% of the prescribed dose. Spinal cord: NR.
(Sheehan et al., 2009)	NR	PTV: NR Spinal cord contiguous with the spinal metastasis being treated: Dmax < 10 Gy to 10% of the spinal volume
(Sahgal et al., 2009)	Not-operated cases : GTV= PTV postoperative cases : GTV+ surgical bed= CTV= PTV	PTV: NR Spinal cord: NR, but a retrospective analysis of the doses delivered to neurologic structures has been performed and reported.
(Choi et al., 2010)	lytic lesion: PTV= GTV Ill-defined lesions: PTV= GTV+ 2-3 mm	PTV: NR Spinal cord: Dmax 70% of the prescribed dose. A retrospective analysis of the doses delivered to neurologic structures has been performed and reported.
(Nguyen et al., 2010)	GTV= lesion defined on MRI CTV= the entire involved vertebral body up to and including the superior and inferior endplates, excluding the disc and posterior elements unless they were involved with tumor. PTV= NR	CTV= covered by 90% of the prescribed dose. Spinal cord: Dmax 9-10 Gy.
(Greco et al., 2011)	CTV= the entire involved vertebral body PTV= CTV+ 2 mm	PTV: covered by 100% of the prescribed dose. Spinal cord: Dmax < 12 Gy.
(Klish et al., 2011a)	GTV= CTV CTV= the entire involved vertebral body, pedicles and posterior elements with posterior bone margin	NR
(Chang et al., 2012)	GTV= CTV PTV= GTV+ 2-3 mm	PTV: covered by the 80-90% of the prescription dose. Spinal cord : Dmax $\leq$ 10 Gy. A retrospective analysis of the doses delivered to neurologic structures has been performed and reported.
(Wang et al., 2012)	GTV= vertebral lesion CTV= GTV+ surrounding vertebral body (including superior and inferior endplates and any existing paraspinal component), along with all additional spinal structures	PTV: NR. Spinal cord : Dmax $\leq$ 10 Gy.

Cependant le « Radiation-Therapy Oncology Group RTOG » a déterminé des recommandations de délinéation des volumes d'intérêt, et ça reste les guideline les plus fiables et les plus utilisés (RTOG 0631):

Tableau 9 : les recommandations de délinéation du CTV pour la SBRT des métastases vertébrales [57].

Guidelines for spinal SRS bony CTV delineation			
GTV involvement	ISRC GTV anatomic classification	ISRC bony CTV recommendation	CTV description
Any portion of the vertebral body	1	1	Include the entire vertebral body
Lateralized within the vertebral body	1	1, 2	Include the entire vertebral body and the ipsilateral pedicle/transverse process
Diffusely involves the vertebral body	1	1, 2, 6	Include the entire vertebral body and the bilateral pedicles/transverse processes
GTV involves vertebral body and unilateral pedicle	1, 2	1, 2, 3	Include entire vertebral body, pedicle, ipsilateral transverse process, and ipsilateral lamina
GTV involves vertebral body and bilateral pedicles/transverse processes	3	2, 3, 4	Include entire vertebral body, bilateral pedicles/transverse processes, and bilateral laminae
GTV involves unilateral pedicle	2	2, 3 ± 1	Include pedicle, ipsilateral transverse process, and ipsilateral lamina, ± vertebral body
GTV involves unilateral lamina	3	2, 3, 4	Include lamina, ipsilateral pedicle/transverse process, and spinous process
GTV involves spinous process	4	3, 4, 5	Include entire spinous process and bilateral laminae

Abbreviations: CTV = clinical target volume; GTV = gross tumor volume; ISRC = International Spine Radiosurgery Consortium.



Consensus clinical target volume contours for spinal stereotactic radiosurgery. Red indicates individual contours and orange indicates consensus contours.

Figure 8: Consensus du contourage du CTV pour les métastases vertébrales selon les recommandations RTOG 0631

3/ Volume cible prévisionnel

Les recommandations de contours PTV proposés ne donnent pas des différences significatives en inter et intrafraction, plates-formes du traitement Les méthodes d'immobilisation et les protocoles de fractionnement des doses prescrites utilisés dans les différentes institutions.

Sur la base des résultats de l'enquête, le groupe de travail de la RTOG 0631 a fait des recommandations générales pour la délimitation PTV, Notamment en utilisant une expansion uniforme en trois dimensions à partir du CTV, cela veut dire en maintenant autour du CTV une marge de 3 mm ou moins, en modifiant le PTV à la marge dural et les structures critiques adjacentes ce qui permet l'espacement à la discrétion du traitement.

Il ne faut Jamais avoir un chevauchant entre le PTV et la moelle épinière ou la queue de cheval.

Le PTV doit Englober l'ensemble du GTV et du CTV.

Les marges PTV devraient être générés au cas par cas en tenant compte de toutes les variables pertinentes pour assurer une couverture adéquate du CTV et d'épargner les tissus normaux adjacents. [57-58].

C- définitions des organes à risque

La délinéation des organes à risque est indispensable afin d'optimiser la balistique. Ils sont définis selon les régions irradiées. Ainsi pour les irradiations vertébrales la moelle est toujours délinéée. Il faudra être particulièrement précis en cas d'irradiation stéréotaxique à haute dose. Il est utile de différencier canal vertébral et cordon médullaire, puis de définir un volume prévisionnel des organes à risque (Planning organ at risk volume [PRV]) et cordon médullaire.

Lors d'une irradiation du rachis cervical, la filière pharyngo-laryngée peut être définie comme organe à risque.

Au niveau du rachis thoracique les organes à risque sont: les poumons, le cœur et l'oesophage.

Le mouvement de l'oesophage peut être significatif et pourrait conduire à une sous-estimation des doses d'organes (34). Ce qui rend nécessaire la réalisation d'une tomодensitométrie à quatre dimensions (4DCT) pour que ce mouvement soit pris en compte au cours de la planification du traitement (par exemple, en utilisant un volume OAR de planification PRV).

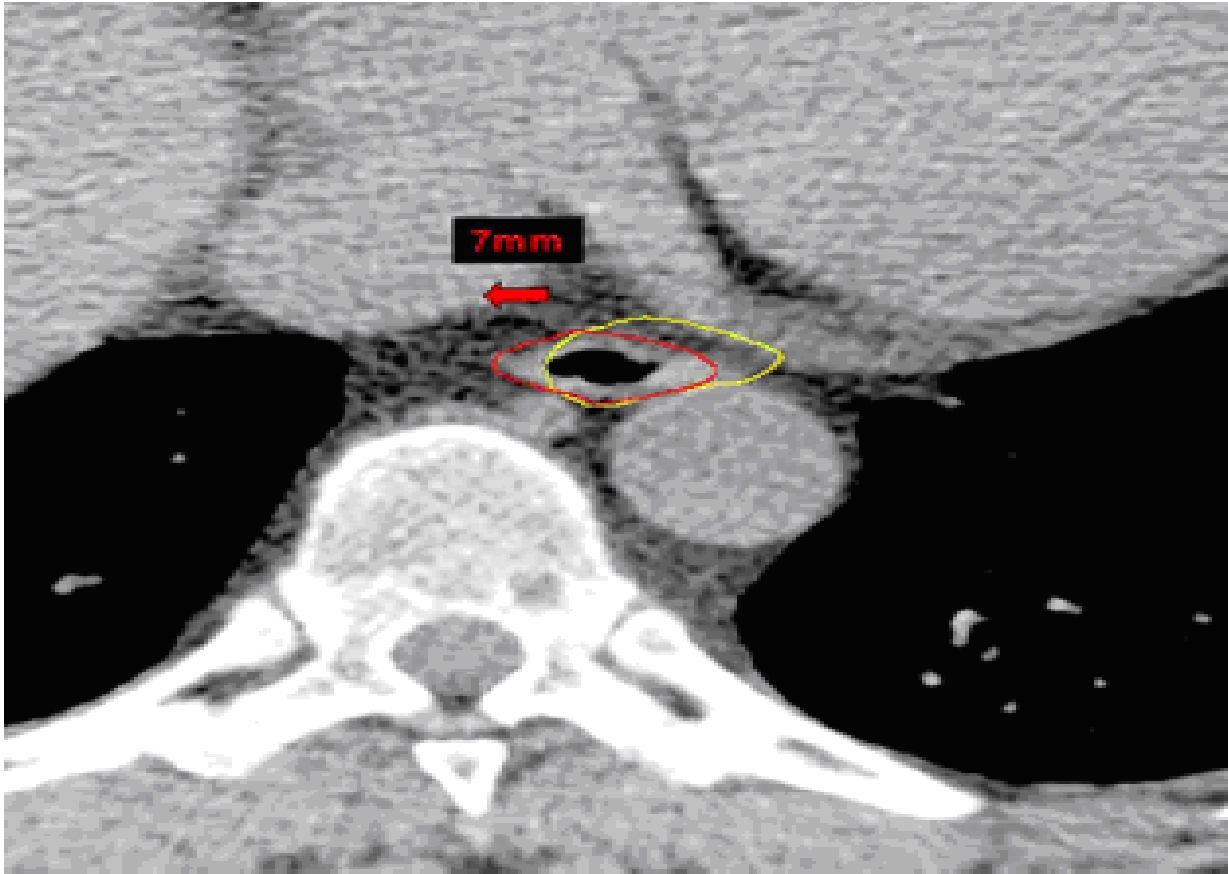


Figure 9 : illustration de l'amplitude des mouvements de l'œsophage contouré sur deux séquences d'un scanner 4D montrant un déplacement de 7mm en médiolatéral en rapport avec la respiration

Au niveau du rachis lombaire, les reins, le foie, l'intestin ou tout autre organe dont on souhaite connaître la dose reçue. L'interprétation de l'histogramme dose-volume devra prendre en compte le fractionnement utilisé.

Le volume partiel de la moelle épinière a été défini de 5-6 mm au-dessus de la colonne vertébrale cible à 5-6 mm en dessous de la colonne vertébrale cible, en fonction de la fusion d'image avec l'IRM pondérée T2 et T1 avec contraste.

Le volume partiel de la moelle épinière a été adopté en fonction de la tolérance clinique déclarée par Ryu et al [68]. Ce pourcentage relatif de tolérance au volume a été déterminé par la nature de la diminution rapide de la dose et la variation interpersonnelle du diamètre et de la position de la moelle épinière.

Un volume conventionnel de la moelle épinière et d'autres organes à risque ont été délimités selon les directives RTOG, qui a nécessité la délimitation des tissus normaux à moins de 10 cm du volume cible. [68-69].

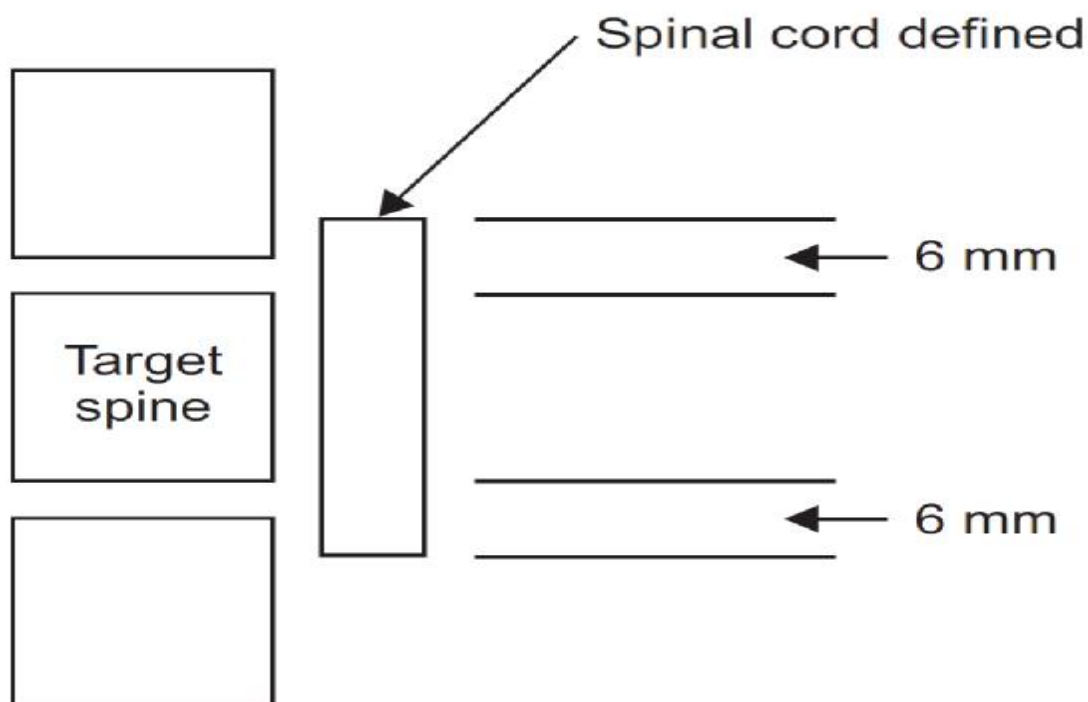


Figure 10: schéma la délinéation du volume de la moelle épinière partielle

D- Prescription et contraintes de dose :

Contrairement à la radiothérapie conventionnelle qui repose La délivrance d'une dose prescrite uniforme et homogène au niveau du volume cible,

Un paradigme de la dose de prescription pour SBRT est basée sur l'ensemble des conditions suivant : [70-71-72-73-74]

1 Un volume limité de tissu, contenant la tumeur et son voisinage immédiat, qui est destiné au traitement par exposition à une dose très élevée par fraction, et les points chauds sont souvent considérés comme étant acceptables.[75]

2 Le volume de tissu normal recevant des doses élevées à l'extérieur du volume cible doit être réduit au minimum pour limiter le risque de toxicité du traitement. Ainsi, le gradient de dose décrit une nette Chute en dehors du volume cible.

A l'heure actuelle, il reste difficile de se baser directement sur les marges des volume cibles à partir des résultats cliniques.

Toutefois La pertinence des définitions des marges cibles, à savoir GTV,

CTV, ITV, etc. dans la SBRT devrait être fondée sur une compréhension de la façon dont les gradients de dose chutent, et les doses élevées affectent l'exactitude des marges traditionnelles, 119 ainsi que l'histoire naturelle de la tumeur, les limites de la capacité de localisation interne pour réduire les risques aléatoires et l'incertitude du traitement.

1/ L'hétérogénéité de la dose, le gradient de dose, et la géométrie du faisceau :

Les prescriptions de doses dans le SBRT sont souvent à des basses Isodoses,(par exemple l'isodose 80%) et avec peu ou pas de marges pour la pénombre du faisceau au niveau du bord du volume cible, par rapport à la radiothérapie conformationnelle.

La raison est d'améliorer le gradient de dose en dehors du volume cible et aider à protéger les organes à risque. Cette pratique augmente l'hétérogénéité des doses.

Cependant, contrairement à ce qui est conventionnel en radiothérapie fractionnée, l'hétérogénéités de dose au sein de la cible dans la SBRT sont acceptables pour les cibles ne comportant pas des tissus normaux.

Les points chauds dans les volumes cibles sont généralement jugée cliniquement souhaitable, tant qu'il n'y a pas de déversement dans les tissus normaux.

L'hypothèse qui était mise c'est que les points chauds dans la région centrale d'une tumeur pourraient offrir un avantage particulier dans l'éradication des cellules hypoxiques radiorésistantes, plus susceptible d'y être situés.

Des sous-régions hypoxiques dans les tumeurs solides ne sont pas stable, indépendamment, la relation dose réponse observée pour le contrôle local de la tumeur après SBRT soutient l'administration sûrement réalisable de dose plus élevée. [76-77]

L'utilisation de plusieurs faisceaux non chevauchés est le principal moyen d'obtenir une diminution marquée du gradient de la dose dans le SBRT comme dans la radiochirurgie intracrânienne.

Cela exige de façon optimale que les faisceaux devraient converger sur la cible aussi concentriquement que possible de plusieurs directions. Sous réserve que

les OAR soient des organes fonctionnels tels que la moelle épinière ou la muqueuse sensible sont suffisamment éloignés de la cible, la distribution du gradient de dose en dehors de la cible devrait être idéalement isotrope,

La dose chute uniformément à l'écart de la surface du volume cible.

D'autres paramètres qui affectent la diminution de la dose sont l'énergie du faisceau et la résolution de la mise en forme du faisceau (par exemple, pour le Collimateur multi lame : la largeur de la MLC). Pour les petits faisceaux Communément utilisé dans la SBRT, plus l'énergie du faisceau est grande, plus la pénombre est importante, ceci dû au transport latéral d'électrons. Dans un milieu de faible densité, tel que le tissu pulmonaire, cet effet devient plus significatif.

Un faisceau de photons à 6 MV, disponible sur la plupart des machines de traitement modernes, permet un compromis raisonnable entre la pénétration du faisceau et la pénombre caractéristique pour les applications de la SBRT. De plus,

La plupart des applications SBRT utilisent la collimation MLC.

Alors qu'une résolution de collimation MLC plus fine améliore la conformité de la dose au niveau du volume cible, cette amélioration est limitée par le flou caractéristique causé par la taille et les dimension de la source la portée latérale des électrons secondaires.

La largeur des MLC de 5 mm a été jugée adéquate pour la plupart des applications, avec des améliorations négligeables en utilisant des lames de 3 mm, sauf les petites lésions de moins de 3 cm de diamètre .[76-78]

2 / Sélection du faisceau et du grill de calcul :

Les mécanismes d'optimisation des angles des faisceaux en SBRT afin de minimiser les doses au niveau des tissus normaux ont également été rapportés dans plusieurs études.

L'évolution récente dans les techniques d'arc volumétrique modulé a permis de gagner un potentiel de créer des distributions de dose conformes, d'atteindre un haut niveau d'épargne des tissus normaux et de réduire significativement le temps du traitement comparativement à leurs homologues de terrain statique.

Dans la plupart des cas, un gradient de dose isotopique est désirable, dans les cas où les structures critiques sont à proximité immédiate du volume cible, il peut être préférable d'augmenter le gradient de dose entre la cible et la structure critique.

Une diminution aiguë isotrope de la dose tout autour de la tumeur peut entraîner une dose inacceptable au niveau de la moelle épinière pour un tel cas.

Par exemple 9 à 11 faisceaux postérieurs et postérieurs obliques espacés de 18 ° à 20 ° génère un gradient de dose élevé allant jusqu'à 12% / mm, tout en livrant plus que 90% de la dose prescrite au niveau du volume cible.

Recommandation: La SBRT comporte généralement des gradients de dose élevée près de la frontière de la cible, en utilisant les techniques IMRT.

Ce rapport recommande l'utilisation d'une grille isotrope de 2 mm ou plus fine. L'utilisation de la grille de tailles supérieures à 3 mm est déconseillée pour la SBRT. [79-80-81-82]

3/ Planification du traitement et dose biologique en SBRT:

SBRT implique l'application de doses fractionnaires élevées. Il est peu probable que la tolérance des tissus normaux dérivée de l'étude des Radiothérapie fractionnée s'appliquera dans le contexte de SBRT.

Une façon d'évaluer l'effet d'un plan de traitement SBRT en termes de contrôle local tumoral et ses effets potentiels sur les tissus normaux, c'est

Convertir sa distribution de dose physique à une dose biologique équivalente.

En utilisant la distribution de dose biologique, les mesures de l'effet biologique

Calculé, ainsi la comparaison du plan de traitement SBRT avec les autres plans devient possible.

Des exemples de telles mesures de l'effet biologique sont la BED, le concept de la dose totale normalisée NTD, et le concept de dose uniforme équivalente EUD.

Ces mesures de la dose biologique peuvent être utilisées dans l'évaluation de l'efficacité et la sécurité d'une distribution de dose de SBRT. En particulier, le concept d'EUD peut être utilisé pour classer les plans de traitement en termes de leur effet tumoral attendu, les concepts BED et NTD peuvent être utilisés pour évaluer l'efficacité biologique de différents schémas de fraction de dose. [76-83-84]

4/ Prescription de dose :

Il n'existe pas de schéma de dose standard : les doses de radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnées ou non fractionnées sont comprises entre 8 et 25 Gy alors que celles fractionnées sont comprises entre 16 et 40 Gy, sans élément permettant d'affirmer la supériorité d'un schéma sur un autre.

La dose équivalente biologique de tels schémas hypofractionnés est équivalente à une dose de 31 à 81 Gy pour la tumeur et de 28 à 64 Gy pour la moelle épinière.

Selon le type d'appareil utilisé, la dose est le plus souvent prescrite sur une isodose englobant le volume cible prévisionnel (par exemple : isodose 90 %) ou bien selon une technique d'irradiation plus homogène impliquant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) (par exemple : 95% du volume cible prévisionnel doivent recevoir 95 % de la dose). Aucun schéma ne s'impose particulièrement, mais l'accent doit avant tout être mis sur le respect des contraintes aux organes à risque

Le tableau suivant illustre les différents schémas de dose utilisés dans les différents essais ainsi que leur impact sur le contrôle local :

Tableau 10 : Contrôle tumoral locale après traitement par SBRT

Study	# Pat / Tx	FU (months)	SBRT Dose	Local control
Ryu 2004 Henry Ford Hospital	49 / 61	6 – 24	1 x 10-16Gy	84% @ 1a
Gerszten 2007 Pittsburgh	49 / 65	Median 21	1 x 12.5 - 25Gy	90%
Chang 2007 M. D. Anderson	38 / -	Median 21	6 x 5Gy, 3 x 9Gy	84% @ 1a
Yamada 2008 MSKCC	93 / 103	Median 15	1 x 18 – 24Gy	90% @ 2a
Guckenberger 2009 Würzburg	14 / 16	Median 17	20 x 3Gy	89% @ 2a
Sahgal 2009 PMH / Stanford	14 / 23	Median 9	3 x 8Gy	78%
Balagamwana 2012 Cleveland Clinic	57 / 85	Median 5.4	1 x 15Gy	71% @ 1a
Garg 2012 M. D. Anderson	61 / 63	Median 20	1 x 16-24Gy	88 @ 1.5a
Heron 2012 Pittsburgh and Georgetown	228 / 348	Median 12	1 – 5 Fx	MF: 96% @ 2a SF: 70% @ 2a
Schipani 2012 Henry Ford Hospital	124 / 165	Median 7	1 x 18Gy	

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

5/ Considérations dosimétriques spéciales :

Le SBRT et l'IMRT utilisent régulièrement de petits champs et des faisceaux de moins de 10 mm de diamètre afin d'atteindre la valeur désirée, et une distribution de dose très conforme et modulée avec précision.

La mesure des petits faisceaux de photons est compliquée par la perte de l'équilibre électronique latéral, par le volume Moyen, l'artefact de l'interface du détecteur, l'effet du collimateur et l'effet de l'orientation du détecteur.

Recommandation: En raison des dimensions réduites et des gradients de dose de faisceaux de photons utilisés dans SBRT et IMRT, Un dosimètre approprié avec une résolution spatiale d'environ 1 mm ou mieux, un détecteur stéréotaxique est utilisé pour mesurer les données de dosimétrie de base, par exemple, le facteur de dispersion total ou le facteur de production relatif. Même avec des détecteurs stéréotaxiques, la configuration et des corrections détaillées de la dose, on Trouver des écarts de plus de 10% parmi les mesures de très petits champs de 10 mm de diamètre.

Pour les petits champs MLC, l'effet de bord du collimateur est presque indépendant de la profondeur, mais est étroitement lié à la taille du champ et le type de la MLC. L'effet de volume devient important lorsque le diamètre du détecteur est comparable à la moitié de la taille des petits champs.[85-86-87].

6/ Contraintes de dose :

Lorsque le volume cible inclut la moelle, la dose maximale admise à la moelle épinière est de 45Gy (en équivalent biologique). Il s'agit, par ailleurs d'un organe dit « en série ».

Afin de calculer la dose biologique équivalente en cas de modifications du fractionnement, le rapport α / β est utilisé. Pour la moelle, ce rapport est estimé à 2 [88].

La majorité des données sur la tolérance médullaire provient de travaux sur l'animal. Ces derniers travaux ont notamment démontré l'importance du délai pour la récupération médullaire, et la possibilité de retraitement. Le risque de myélopathie radique dépend en premier lieu de la dose totale reçue par la moelle lors du traitement initial. L'ensemble des travaux rappelle l'importance de cofacteurs favorisant la toxicité médullaire, comme l'âge avancé, l'atteinte vasculaire, la chimiothérapie concomitante, l'importance du volume irradié(ensemble de la moelle ou moelle antérieure ou postérieure) [89].

Le taux de myélopathie radique dans les travaux publiés de réirradiation est faible malgré des doses biologiques à la moelle allant jusqu'à 69Gy (dose biologique équivalente calculée pour un rapport α / β à 3). Nieder et al. Ont estimé que le risque de toxicité médullaire était quasi nul si :

- une dose effective biologique (biological effective dose [BED]) cumulée était inférieure ou égale à 120Gy;
- un intervalle d'au moins six mois était respecté entre les deux séquences d'irradiation;
- aucune des deux séquences d'irradiation n'apportait une dose effective biologique supérieure à 98Gy [88].

Tableau 11 : Recommandations AAPM des contraintes de doses (task group 101 rapport)

Serial tissue	Max critical volume above threshold	One fraction		Three fractions		Five fractions		End point (≥Grade3)
		Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ¹	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ²	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy) ³	
Optic pathway	<0.2 cc	8	10	15.3 (5.1 Gy/fx)	17.4 (5.8 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			9		17.1 (5.7 Gy/fx)		25 (5 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem (not medulla)	<0.5 cc	10	15	18 (6 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	31 (6.2 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord and medulla	<0.35 cc	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Spinal cord subvolume (5-6 mm above and below level treated per Ryu)	<10% of subvolume	7		12.3 (4.1 Gy/fx)		14.5 (2.9 Gy/fx)		
Cauda equina	<5 cc	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Sacral plexus	<5 cc	14	16	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuritis
Esophagus ^b	<5 cc	14.4	16	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Brachial plexus	<3 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Heart/pericardium	<15 cc	14	17.5	20.4 (6.8 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	27 (5.4 Gy/fx)	30.5 (6.1 Gy/fx)	Neuropathy
Great vessels	<10 cc	16	22	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Pericarditis
Trachea and large bronchus ^b	<10 cc	31	37	39 (13 Gy/fx)	45 (15 Gy/fx)	47 (9.4 Gy/fx)	53 (10.6 Gy/fx)	Atelectasis
Bronchus-smaller airways	<4 cc	10.5	20.2	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	16.5 (3.3 Gy/fx)	40 (8 Gy/fx)	Stenosis with atelectasis
Rib	<0.5 cc	12.4	13.3	18.9 (6.3 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	21 (4.2 Gy/fx)	33 (6.6 Gy/fx)	Pain or fracture
Skin	<1 cc	22	30	28.8 (9.6 Gy/fx)	36.9 (12.3 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	43 (8.6 Gy/fx)	
Stomach	<30 cc			30.0 (10.0 Gy/fx)				
Duodenum ^b	<10 cc	23	26	30 (10 Gy/fx)	33 (11 Gy/fx)	36.5 (7.3 Gy/fx)	39.5 (7.9 Gy/fx)	Ulceration
	<10 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration/fistula
	<5 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
	<10 cc	9		11.4 (3.8 Gy/fx)		12.5 (2.5 Gy/fx)		
Jejunum/ileum ^b	<5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Enteritis/obstruction
Colon ^b	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Colitis/fistula
Rectum ^b	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15 cc	11.4	18.4	16.8 (5.6 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	18.3 (3.65 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3 cc	14	34	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	50 (10 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10 cc	14		21.9 (7.3 Gy/fx)		30 (6 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	10.6	18.6 (6.2 Gy/fx)			23 (4.6 Gy/fx)		Malignant hypertension

Tableau 12 : Recommandations RTOG des contraintes de dose (rapport RTOG 0631)

Serial Tissue	Volume	Volume Max (Gy)	Endpoint (≥ Grade 3)
Spinal Cord	Less than or equal to 0.35cc	10 Gy	myelitis
Spinal Cord	Less than or equal to 10% of the partial spinal cord	10 Gy	myelitis
Spinal Cord	Less than or equal to 0.03cc	14 Gy	myelitis
Cauda Equina	<0.03 cc <5 cc	16 Gy 14 Gy	neuritis
Sacral Plexus	<0.03 cc <5 cc	18 Gy 14.4 Gy	neuropathy
Ipsilateral Brachial Plexus	<0.03 cc <3 cc	17.5 Gy 14 Gy	neuropathy
...			

RTOG 0631 protocol 

Tableau 13 : Doses limites du point maximum au niveau du sac thécal :

	1 fx SBRT	2 fx SBRT	3 fx SBRT	4 fx SBRT	5 fx SBRT
<i>Prior radiation</i>	<i>P_{max} limit</i>	<i>P_{max} limit</i>	<i>P_{max} limit</i>	<i>P_{max} limit</i>	<i>P_{max} limit</i>
None	12.4 Gy	17 Gy	20.3 Gy	23 Gy	25.3 Gy
20 Gy in 5 fx to 45 Gy in 25 fx	9 Gy	12.2 Gy	14.5 Gy	16.2 Gy	18 Gy
50 Gy in 25 fx	N/A	11 Gy	12.5 Gy	14 Gy	15.5 Gy
> 50 Gy in 25 fx	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: fx, fractions; N/A, not applicable, insufficient data to make SBRT dose limit recommendations; P_{max}, point maximum volume.

7/ Contrôle du positionnement :

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur sera réalisé à chaque séance au minimum par imagerie embarquée de basse énergie (kV).

La qualité du repositionnement est primordiale lors des traitements stéréotaxiques pour délivrer la dose prescrite sur la tumeur au contact des tissus sains les plus à risque. L'imagerie quotidienne embarquée et les systèmes de contention jouent donc un rôle prépondérant dans ce type d'irradiation

8/ Considérations relatives à l'équipement :

Les principaux problèmes techniques liés à la sélection des équipements SBRT sont l'adéquation de l'espace physique et la capacité d'intégrer le nouvel équipement à la technologie existante y compris la planification du traitement et les systèmes d'enregistrement et de vérification.

Dans la plupart des installations, la capacité des accélérateurs linéaires de guidage peut être suffisante pour effectuer des procédures SBRT. Il est également important de s'assurer que le TPS a la capacité de calculer avec précision les plans nécessaires pour la SBRT et le traitement de l'imagerie multimodale : registration et fusion et technologie de guidage d'image.

IV- Toxicité

1 -Fracture tassement vertébrale (FTV) :

Dans une analyse multi-institutionnelle, Sahgal et al. (2013a)[90] ont évalué le risque de fracture tassement vertébrale après SBRT de la colonne vertébrale, en utilisant les critères de score néoplastique de l'instabilité spinale (SINS).

Un total de 252 patients avec 410 segments rachidiens traités par SBRT ont été inclus. Après un suivi médian de 11,5 mois, (de 0,03 à 113 mois), les auteurs ont observé 57 fractures (4%). Quarante-sept pour cent des événements étaient des fractures de-novo et 53% ont été classés comme la progression fracturaire. Le temps médian au FTV était de 2,46 mois (intervalle: 0,03-43,0), avec 65% d'entre eux survenant dans les 4 premiers mois. Les incidences cumulatives de la FTV sur une et deux années étaient respectivement de 12,3% et 13,5%. Lors de l'analyse multivariée, la dose / fraction (risque le plus élevé pour ≥ 24 Gy vs 20 à 23 Gy vs ≤ 19 Gy), la FTV de base, les tumeurs lytique et la déformation rachidienne ont été des prédicteurs significatifs de la fracture tassement vertébrale.

Rose et al. (2009) [91] ont évalué 62 patients traités par une seule fraction IG-IMRT à 71 sites pour les métastases vertébrales. Une dose médiane unique de 24 Gy a été administrée.

La progression de la fracture a été observée dans 27 vertèbres (39%). L'analyse de régression logistique multivariée a montré que la visibilité à la tomодensitométrie, l'emplacement de la lésion et le pourcentage d'atteinte du corps vertébral prédisaient indépendamment la progression de la fracture.

Les lésions situées entre la 10^{ème} vertèbre thoracique (T10) et le sacrum étaient 4,6 fois plus susceptibles de se fracturer que les lésions supérieures à T10

(IC à 95%, 1,1-19,7). Les lésions lytiques étaient 6,8 fois plus susceptibles de se fracturer que les lésions condensantes et mixtes (IC à 95%, 1,4 à 33,3).

2- La myélopathie radio-induite :

La moelle épinière représente la structure la plus critique dans le traitement des métastases vertébrale par radiothérapie stéréotaxique.

La tolérance aux rayonnements de la moelle épinière est un facteur limitant la dose dans le traitement de nombreuses tumeurs malignes. Un rapport publié par l'Association américaine des physiciens médicaux (AAPM) indique de limiter à 7 Gy, 12,3 Gy et 14,5 Gy la dose livrée à $\leq 1,2$ cc de la moelle épinière dans un, Trois et cinq fractions, respectivement (Benedict et al. 2010) [55].

Le même rapport recommande de limiter à 10 Gy, 18 Gy et 23 Gy la dose délivrée à $\leq 0,35$ cc de moelle épinière en une, trois et 5 fractions, respectivement.

Une étude de Sahgal et al. [92] a rapporté des données dosimétriques de 5 patients présentant une myélopathie radio-induite après SBRT de métastases vertébrales. Ces patients ont été comparés à un groupe de 19 patients sans signe ou symptômes de radiomyélopathie.

La myélopathie post-SBRT et les doses maximales reçues à 0,1, 1, 2 et 5 cc, ont été analysées. Les auteurs ont conclu que 10 Gy de dose max à un point est acceptable pour la SBRT à une seule fraction et que la dose équivalente à 2Gy de 30-35 Gy au sac thecal pose également un faible risque de radio-myélopathie (RM) (rapport alpha / bêta pour la moelle épinière = 2).

La même équipe a publié dernièrement un autre rapport sur 9 patients présentant une RM post-SBRT, contre 66 patients également traités avec SBRT rachidien et ne présentant pas de myélopathie post-traitement (Sahgal et al) [93]. Dans cet article, les auteurs ont également présenté un modèle de régression

logistique pour estimer la probabilité de RM en utilisant la distribution dosée pour un volume donné.

Enfin, ils signalent un risque de RM $\geq 5\%$ en limitant les doses maximales du sac thécal à 12,4 Gy en une seule fraction, 17,0 Gy en 2 fractions, 20,3 Gy en 3 fractions, 23,0 Gy en 4 fractions et 25,3 Gy en 5 fractions Alpha / bêta pour la moelle épinière = 2).

3- La toxicité œsophagienne :

Un autre point important à discuter est la toxicité potentielle œsophagienne: le même rapport de l'AAPM indique de limiter à 11,9 Gy, 17,7 Gy et 19,5 Gy la dose délivrée à <5 cc d'œsophage en une, trois et 5 fractions, respectivement. [55]

La dose à 0,0035 cc (ou moins) devrait être limitée à 15,4 Gy, 25,2 Gy et 35 Gy, délivrés en une, 3 et 5 fractions, respectivement (Benedict et al., 2010)[55]. Dans une étude prospective Phase I / II par Garg Et coll. [94] après un suivi de 20 mois, 5/61 patients (8%) se plaignaient d'une oesophagite. Il n'y a eu aucun cas de toxicité de grade 4.

Dans une série de 55 métastases rachidiennes, trois schémas ont été adoptées (24 Gy dans une seule fraction, 27 Gy dans trois fractions, ou 30 Gy dans cinq fractions). La SBRT a été administré à 6 lésions cervicales, 26 thoraciques et 23 lombaires métastatiques. Aucun cas de toxicité de grade 3-4 n'a été observé. Un seul cas d'œsophagite aiguë G2 a été enregistré (Schipani et al. 2012) [95].

Malheureusement, aucune donnée dosimétrique sur les patients présentant une toxicité œsophagienne n'est rapportée par ces deux auteurs.

4- Flare pain :

Un autre effet secondaire important du SBRT de la colonne vertébrale est la douleur de la torche. En fonction des études, l'éruption de douleur est définie comme une douleur accrue au site traité et / ou une augmentation de l'apport analgésique et / ou l'initiation de stéroïdes.

Dans une étude récente par Pan et al. [96], les auteurs ont analysé 193 patients inscrits aux essais institutionnels de phase I / II. Le flambage de la douleur a été observé chez 23% des patients, après un délai médian de 5 jours après le début du traitement (intervalle de 0 à 20 jours). L'analyse multivariée a montré que le seul facteur indépendant associé à la flambée de la douleur était le nombre de fractions du traitement (odds ratio = 0,66, $p = 0,004$), il semble qu'un nombre élevé de fractions du traitement a un effet protecteur, par rapport aux régimes avec une seule fraction.

Dans une étude de Chiang et al [97]. 33% des patients ont présenté des symptômes de douleur, le plus souvent au 1^{er} jour après la SBRT (29%, 8 sur 28). Il est à noter que tous les patients inclus dans cette étude étaient non-naïfs pour les stéroïdiens. En effet, la prescription de dexaméthasone a entraîné une diminution significative des scores de douleur ($p < 0,0001$).

V- Conclusion

Le SBRT comme pratique émergente s'est révélé être une option réalisable dans le traitement des métastases rachidiennes chez des patients correctement sélectionnés.

Néanmoins, aucun essai randomisé comparant le SBRT à la RT conventionnelle en termes de douleur et de contrôle tumoral n'est disponible. En outre, il n'existe toujours pas de consensus pour le protocole optimal des traitements. Les données préliminaires indiquent des taux de contrôle local supérieurs à ceux obtenus avec la RT conventionnelle. La capacité de délivrer des doses ablatives dans la colonne vertébrale défie également les points de vue traditionnels sur le rôle de la chirurgie dans le traitement des métastases rachidiennes. Ceci remodeler non seulement la façon dont nous sélectionnons les patients pour la chirurgie.

Bien que, comparée à la chirurgie et à d'autres approches locales, y compris l'ablation par radiofréquence, la cryochirurgie, etc., la non invasivité de la SBRT représente une caractéristique réellement attirante dans l'ensemble des options du traitement local, des études prospectives et finalement, des études randomisées sont nécessaire pour prouver la supériorité de SBRT à d'autres options locales.

En résumé, bien que seulement des séries rétrospectives et certaines études phases I-II sont disponibles, la SBRT semble être une technique prometteuse pour les métastases rachidiennes.

En particulier, il devrait être probablement considéré comme une approche standard dans certaines situations cliniques, comme les traitements de rattrapage, ou lorsqu'une dose plus «curative» serait distribuée, comme chez les patients ayant une longue espérance de vie et / ou des paramètres oligométastatiques . Des études prospectives en cours définissent définitivement son rôle dans le traitement des métastases rachidiennes. [98]

VI- Résumé

La radiothérapie stéréotaxique des métastases vertébrales

Environ le tiers de tous les patients atteints de cancer développeront des métastases osseuses, et environ 70% de ses métastases concernent la colonne vertébrale, le plus souvent au niveau thoracique et lombaire.

La radiothérapie fractionnée classique (RT) a un rôle historique dans le traitement des métastases de la colonne vertébrale, cette place est de plus en plus remplacée par la radiothérapie stéréotaxique cette dernière décennie.

La radiothérapie stéréotaxique du corps (SBRT), est une méthode moderne pour délivrer des doses exactes et ablatives à la région cible tout en maximisant la protection des structures critiques à proximité notamment la moelle épinière. Les éventuels essais cliniques et les expériences rétrospectives ont démontré que la SBRT était un outil efficace pour traiter la maladie rachidienne métastatique.

La radiothérapie stéréotaxique offre un ratio risque-bénéfice favorable, avec un risque minimal de Myélopathie et taux de contrôle local sur 1 an typiquement supérieurs 85%.

Ce document aborde l'application pratique de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases vertébrales, dans les différentes étapes de la prise en charge des patientes au service de radiothérapie, et pourra ainsi servir d'outil pratique de formation.

REFERENCES

- 1- Van Oorschot, B., Rades, D., Schulze, W., Beckmann, G., Feyer, P., 2011. Palliative radiotherapy—new approaches. *Semin Oncol* 38 (June (3)), 443–449.
- 2- De Bari, B., Chiesa, S., Filippi, A.R., Gambacorta, M.A., D'Emilio, V., Murino, P., Livi, L., 2011. AIRO (Italian Association of Radiation Oncology) and the AIRO Palliative Care Group. The INTER-ROMA project—a survey among Italian radiation oncologists on their approach to the treatment of bone metastases. *Tumori* 97(March–April (2)), 177–184.
- 3- Tong, D., Gillick, L., Hendrickson, F.R., 1982. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 50 (5), 893–899.
- 4- Ryu S, Fang Yin F, Rock J, Zhu J, Chu A, Kagan E, et al. Image-guided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. *Cancer*. 2003; 97(8):2013–8. [PubMed: 12673732])
- 5- Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71(2):484–90. [PubMed: 18234445])
- 6 - Ryu S, Rock J, Rosenblum M, Kim JH. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg*. 2004; 101(Suppl 3):402–5. [PubMed: 15537196]) Definition
- 7- De Bari, B., Alongi, F., Buglione, M., Campostrini, F., Briganti, A., Berardi, G., Petralia, G., Bellomi, M., Chiti, A., Fodor, A., Suardi, N., Cozzarini, C., Nadia, D.M., Scorsetti, M., Orecchia, R., Montorsi, F., Bertoni, F., Magrini, S.M., Jereczek-Fossa, B.A., 2014a. Salvage therapy of small volume prostate cancer nodal failures: a review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 90 (April (1)), 24–35.

- 8- Alongi, F., De Bari, B., Campostrini, F., Arcangeli, S., Matei, D.V., Lopci, E., Petralia, G., Bellomi, M., Chiti, A., Magrini, S.M., Scorsetti, M., Orecchia, R., Jereczek-Fossa, B.A., 2013. Salvage therapy of intraprostatic failure after radical external-beam radiotherapy for prostate cancer: a review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 88(December (3)), 550–563
- 9- Ricardi, U., Filippi, A.R., Franco, P., 2013. New concepts and insights into the role of radiation therapy in extracranial metastatic disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 13 (October (10)), 1145–1155.
- 10- Gomez-Millan, J., Fernández, J.R., Medina Carmona, J.A., 2013. Current status of IMRT in head and neck cancer. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 18 (October(6)), 371–375.
- 11- Bauman, G., Rumble, R.B., Chen, J., Loblaw, A., Warde, P., 2012. Members of the IMRT Indications Expert Panel Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 24 (September (7)), 461–473.
- 12- Mellon, E.A., Javedan, K., Strom, T.J., Moros, E.G., Biagioli, M.C., Fernandez, D.C., Wasserman, S.G., Wilder, R.B., 2015. A dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with step-and-shoot intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Pract. Radiat. Oncol.* 5 (January–February (1)), 11–15
- 13- Dai, X., Zhao, Y., Liang, Z., Dassarath, M., Wang, L., Jin, L., Chen, L., Dong, J., Price, R.A., Ma, C.M., 2014. Volumetric-modulated arc therapy for oropharyngeal carcinoma: A dosimetric and delivery efficiency comparison with static-field IMRT. *Phys. Med.* 2 (October).

- 14- Peters, S., Schiefer, H., Plasswilm, L., 2014. A treatment planning study comparing Elekta VMAT and fixed field IMRT using the Varian treatment planning system Eclipse. *Radiat. Oncol.* 10 (July (9)), 153
- 15- Atalar, B., Aydin, G., Gungor, G., Caglar, H., Yapici, B., Ozyar, E., 2012. Dosimetric comparison of robotic and conventional linac-based stereotactic lung irradiation in early-stage lung cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 11 (June (3)), 249–255.
- 16- Cendales, R., Vásquez, J., Arbelaez, J., Bobadilla, I., Torres, F., Gaitan, A., 2014. IMRT, RapidArc® and conformal radiotherapy in the treatment of tumours of the anal canal. *Ecancer medical science* 6 (October (8)), 469, <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2014.469>, eCollection 2014
- 17- Alongi, F., Di Muzio, N., 2009. Image-guided radiation therapy: a new era for the radiation oncologist? *Int. J. Clin. Oncol.* 14, 568–569.
- 18- Chen, A.M., Yu, Y., Daly, M.E., Farwell, D.G., Benedict, H.S., Purdy, J.A., 2014. Long-term experience with reduced planning target volume margins and intensity-modulated radiotherapy with daily image-guidance for head and neck cancer. *Head Neck* 36 (December (12)), 1766–1772.
- 19- Udrescu, C., Jalade, P., de Bari, B., Michel-Amadry, G., Chapet, O., 2012. Evaluation of the respiratory prostate motion with four-dimensional computed tomography scan acquisitions using three implanted markers. *Radiother. Oncol.* 103 (May (2)), 266–269.
- 20- Pan, H., Simpson, D.R., Mell, L.K., Mundt, A.J., Lawson, J.D., 2011. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer* 117 (19), 4566–4572.

- 21- Wang, X.S., Rhines, L.D., Shiu, A.S., Yang, J.N., Selek, U., Gning, I., Liu, P., Allen, P.K., Azeem, S.S., Brown, P.D., Sharp, H.J., Weksberg, D.C., Cleeland, C.S., Chang, E.L., 2012. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 13 (4), 395–40
- 22- 1. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:484–490.
- 23- Ryu S, Fang Yin F, Rock J, et al. Image-guided and intensity modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. *Cancer* 2003;97: 2013–2018
- 24- Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:652–665.
- 25- Bilsky MH, Yamada Y, Yenice KM, et al. Intensity-modulated stereotactic radiotherapy of paraspinal tumors: A preliminary report. *Neurosurgery* 2004;54:823–830. discussion 830–821.
- 26- Shiu AS, Chang EL, Ye JS, et al. Near simultaneous computed tomography image-guided stereotactic spinal radiotherapy: An emerging paradigm for achieving true stereotaxy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:605–613.
- 27- Mahan SL, Ramsey CR, Scaperroth DD, et al. Evaluation of image-guided helical tomotherapy for the retreatment of spinal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1576–1583.
- 28- Gerszten PC, Welch WC. Cyberknife radiosurgery for metastatic spine tumors. *Neurosurg Clin North Am* 2004;15: 491–501.

- 29- Chiang, A., Zeng, L., Zhang, L., Lochray, F., Korol, R., Loblaw, A., Chow, E., Sahgal, A., 2013. Pain flare is a common adverse event in steroid-naïve patients after spine stereotactic body radiation therapy: a prospective clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 86 (4), 638–642.
- 30- Pan, H.Y., Allen, P.K., Wang, X.S., Chang, E.L., Rhines, L.D., Tatsui, C.E., Amini, B., Wang, X.A., Tannir, N.M., Brown, P.D., Ghia, A.J., 2014. Incidence and predictive factors of pain flare after spine stereotactic body radiation therapy: secondary analysis of phase 1/2 trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 90 (November (4)), 870–876.
- 31- Heron, D.E., Rajagopalan, M.S., Stone, B., Burton, S., Gerszten, P.C., Dong, X., Gagnon, G.J., Quinn, A., Henderson, F., 2012. Single-session and multisession CyberKnife radiosurgery for spine metastases—University of Pittsburgh and Georgetown University experience. *J. Neurosurg. Spine* 17 (July (1)), 11–18.
- 32- Laufer, I., Iorgulescu, J.B., Chapman, T., Lis, E., Shi, W., Zhang, Z., Cox, B.W., Yamada, Y., Bilsky, M.H., 2013a. Local disease control for spinal metastases following separation surgery and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J. Neurosurg. Spine* 18 (March (3)), 207–214.
- 33- Al-Omair
- 34- Lovelock DM, Hua C, Wang P, et al. Accurate setup of paraspinal patients using a noninvasive patient immobilization cradle and portal imaging. *Med Phys* 2005;32:2606-2614.
- 35 - Chang, U.K., Cho, W.K., Kim, M.S., Cho, C.K., Lee, D.H., Rhee, C.H., 2012. Local tumor control after retreatment of spinal metastasis using stereotactic body radiotherapy; comparison with initial treatment group. *Acta Oncol.* 51, 589

- 36 -Garg AK, Wang X-S, Shiu AS, Allen P, Yang J, McAleer MF, et al. Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2011;117(15):3509-16, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25918>.
- 37- Mahadevan A, Floyd S, Wong E, Jeyapalan S, Groff M, Kasper E. Stereotactic body radiotherapy reirradiation for recurrent epidural spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1500–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.012>.
- 38- Chao, S.T., Koyfman, S.A., Woody, N., Angelov, L., Soeder, S.L., Reddy, C.A., Rybicki, L.A., Djemil, T., Suh, J.H., 2012. Recursive partitioning analysis index is predictive for overall survival in patients undergoing spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 82(April (5)), 1738–1743.
- 39- Laufer, I., Rubin, D.G., Lis, E., Cox, B.W., Stubblefield, M.D., Yamada, Y., Bilsky, M.H., 2013b. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 18 (June (6)), 744–751
- 40- Tang, C., Hess, K., Bishop, A.J., Pan, H.Y., Christensen, E.N., Yang, J.N., Tannir, N., Amini, B., Tatsui, C., Rhines, L., Brown, P., Ghia, A., 2015. Creation of a prognostic index for spine metastasis to stratify survival in patients treated with spinal stereotactic radiosurgery: secondary analysis of mature prospective trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1 (September (1)), 118–125
- 41- Taylor AJ, Haughton VM, Doust BD. CT imaging of the thoracic spinal cord without intrathecal contrast medium. *J Comput Assist Tomogr* 1980;4:223–224.

- 42- Geets X, Daisne JF, Arcangeli S, et al. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: Comparison between CTscan and MRI. *Radiother Oncol* 2005;77:25–31.
- 43- Sahgal A, Bilsky M, Chang EL, et al. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: Current status, with a focus on its application in the postoperative patient. *J Neurosurg Spine* 2011;14:151–166.
- 44- Thariat J, Castelli J, Chanalet S, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for spinal tumors: Value of computed tomographic myelography in spinal cord delineation. *Neurosurgery* 2009;64:A60–A66.
- 45- Thariat J, Castelli J, Chanalet S, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for spinal tumors: Value of computed tomographic myelography in spinal cord delineation. *Neurosurgery* 2009;64:A60–A66
- 46- Nelson JW, Yoo DS, Sampson JH, et al. Stereotactic body radiotherapy for lesions of the spine and paraspinal regions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1369–1375.
- 47- Heron DE, Andrade RS, Beriwal S, et al. PET-CT in radiation oncology: The impact on diagnosis, treatment planning, and assessment of treatment response. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:352–362.
- 48- Gwak HS, Youn SM, Chang U, et al. Usefulness of (18)Ffluorodeoxyglucose PET for radiosurgery planning and response monitoring in patients with recurrent spinal metastasis. *Minim*
- 49- Sohn MJ, Lee DJ, Yoon SW, et al. The effective application of segmental image fusion in spinal radiosurgery for improved targeting of spinal tumours. *Acta Neurochir* 2009; 151:231–238.

- 50- Hill DL, Hawkes DJ, Gleeson MJ, et al. Accurate frameless registration of MR and CT images of the head: Applications in planning surgery and radiation therapy. Radiology 1994; 191:447–454.
- 51- Sharpe M, Brock KK. Quality assurance of serial 3D image registration, fusion, and segmentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:S33–S37
- 52- Brock KK. Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (MIDRAS). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:583–596
- 53- White N, Roddey C, Shankaranarayanan A, et al. PROMO: Real-time prospective motion correction in MRI using image-based tracking. Magn Reson Med 2010;63:91–105.
- 54- Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin F-F, Simon W, Dresser S, et al. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators. Med Phys. 2009;36(9):4197, <http://dx.doi.org/10.1118/1.3190392>
- 55- Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. Med Phys. 2010;37(8):4078–101, <http://dx.doi.org/10.1118/1.343808>
- 56- Lovelock DM, Hua C, Wang P, Hunt M, Fournier-Bidoz N, Yenice K, et al. Accurate setup of paraspinal patients using a noninvasive patient immobilization cradle and portal imaging. Med Phys. 2005;32(8):2606–14, <http://dx.doi.org/10.1118/1.1951042>.
- 57- Cox, B.W., Spratt, D.E., Lovelock, M., Bilsky, M.H., Lis, E., Ryu, S., Sheehan, J., Gerszten, P.C., Chang, E., Gibbs, I., Soltys, S., Sahgal, A., Deasy, J., Flickinger, J., Quader, M., Mindea, S., Yamada, Y., 2012. International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 83 (5), 597–605.

- 58- Klish, D.S., Grossman, P., Allen, K., Rhines, L.D., Chang, E.L., 2011b. Irradiation of spinal metastases: should we continue to include one uninvolved vertebral body above and below in the radiation field? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 81(5), 1495–1499.
- 59 Sahgal, A., Ames, C., Chou, D., Ma, L., Huang, K., Xu, W., Chin, C., Weinberg, V., Chuang, C., Weinstein, P., Larson, D.A., 2009. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior irradiation of spinal metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74, 723–731
- 60- Benzil, D.L., Saboori, M., Mogilner, A.Y., Rocchio, R., Moorthy, C.R., 2004. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. *J. Neurosurg.* 101, 413–418.
- 61- Chang, E.L., Shiu, A.S., Mendel, E., Mathews, L.A., Mahajan, A., Allen, P.K., Weinberg, J.S., Brown, B.W., Wang, X.S., Woo, S.Y., Cleeland, C., Maor, M.H., Rhines, L.D., 2007. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J. Neurosurg. Spine* 7, 151–160
- 62- Gerszten, P.C., Burton, S.A., Ozhasoglu, C., Welch, W.C., 2007. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 32 (January (2)), 193–199.
- 63- Gagnon, G.J., Nasr, N.M., Liao, J.J., Molzahn, I., Marsh, D., McRae, D., Henderson, F.C. Sr., 2009. Treatment of spinal tumors using cyberknife fractionated stereotactic radiosurgery: pain and quality-of-life assessment after treatment in 200 patients. *Neurosurgery* 64, 297–306.
- 64- Sheehan, J.P., Shaffrey, C.I., Schlesinger, D., Williams, B.J., Arlet, V., Lerner, J., 2009. Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery* 65, 1052–1061

- 65- Choi, C.Y., Adler, J.R., Gibbs, I.C., Chang, S.D., Jackson, P.S., Minn, A.Y., Lieberman, R.E., Soltys, S.G., 2010. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78 (October (2)), 499–506
- 66- Nguyen, Q.N., Shiu, A.S., Rhines, L.D., Wang, H., Allen, P.K., Wang, X.S., Chang, E.L., 2010. Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (4), 1185–1192.
- 67- Greco, C., Zelefsky, M.J., Lovelock, M., Fuks, Z., Hunt, M., Rosenzweig, K., Zatcky, J., Kim, B., Yamada, Y., 2011. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 79 (4), 1151–1157
- 68- Ryu S, Jin JY, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer*. 2007; 109(3):628–36. [PubMed: 17167762]
- 69- Ryu S, Rock J, Rosenblum M, Kim JH. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg*. 2004; 101(Suppl 3):402–5. [PubMed: 15537196]
- 70- H. Blomgren, I. Lax, I. Naslund, and R. Svanstrom, “Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients,” *Acta Oncol.* 34, 861–870 _1995
- 71- R. Timmerman, L. Papiez, R. McGarry, L. Likes, C. DesRosiers, S. Frost, and M. Williams, “Extracranial stereotactic radioablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer,” *Chest* 124, 1946–1955 _2003

- 72- R. C. McGarry, L. Papiez, M. Williams, T. Whitford, and R. D. Timmerman, "Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: Phase I study," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 63, 1010–1015 _2005
- 73- H. Cardenes, R. Timmerman, and L. Papiez, "Extracranial stereotactic radioablation: Review of biological basis, technique and preliminary clinical experience," *Oncologica* 25, 193–199 _2002
- 74- L. Papiez, "Leaf sweep algorithm for immobile and moving target as an optimal control problem," *Math. Comput. Modell.* 37, 735–745 _2003
- 75- R. M. Cardinale, Q. Wu, S. H. Benedict, B. D. Kavanagh, E. Bump, and R. Mohan, "Determining the optimal block margin on the planning target volume for extracranial stereotactic radiotherapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 45, 515–520 _1999
- 76- J. F. Fowler, W. A. Tome, J. D. Fenwick, and M. P. Mehta, "A challenge to traditional radiation oncology," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 60, 1241–1256 _2004_.
- 77- Z. Lin, J. Mechalakos, S. Nehmeh, H. Schoder, N. Lee, J. Humm, and C. C. Ling, "The influence of changes in tumor hypoxia on dose-painting treatment plans based on 18F-FMISO positron emission tomography,"
- 78- Q. J. Wu, Z. Wang, J. P. Kirkpatrick, Z. Chang, J. J. Meyer, M. Lu, C. Huntzinger, and F. F. Yin, "Impact of collimator leaf width and treatment technique on stereotactic radiosurgery and radiotherapy plans for intraand extracranial lesions," *Radiat. Oncol.* 4 _2009
- 79- L. Papiez, R. Timmerman, C. DesRosiers, and M. Randall, "Extracranial stereotactic radioablation: Physical principles," *Acta Oncol.* 42, 882–894 _2003

- 80- L. Papiez, M. Langer, and X. Lu, "On the isotropic distribution of beam directions," *Math. Models Meth. Appl. Sci.* 10, 991–1000 _2000
- 81- M. M. Matuszak, D. Yan, I. Grills and A. Martinez, "Clinical applications of volumetric modulated arc therapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 77, 608–616.
- 82- K. M. Yenice, D. M. Lovelock, M. A. Hunt, W. R. Lutz, N. Fournier-Bidoz, C. H. Hua, J. Yamada, M. Bilsky, H. Lee, K. Pfaff, S. V. Spirou, and H. I. Amols, "CT image-guided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 55, 583–593 _2003
- 83- B. G. Douglas and J. F. Fowler, "The effect of multiple small doses of x rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation," *Radiat. Res.* 66, 401–426 _1976
- 84- W. A. Tome, J. D. Fenwick, and M. P. Mehta, "How can tumor effects and normal tissue effects be balanced in stereotactic body radiotherapy?," *Radiosurgery* 6, 86–97 _2005
- 85- J. Y. Cheung, K. N. Yu, R. T. Ho, and C. P. Yu, "Monte Carlo calculate output factors of a Leksell Gamma Knife unit," *Phys. Med. Biol.* 44, N247–N249 _1999
- 86- K. De Vlamynck, H. Palmans, F. Verhaegen, C. De Wagter, W. De Neve, and H. Thierens, "Dose measurements compared with Monte Carlo simulations of narrow 6 MV multileaf collimator shaped photon beams," *Med. Phys.* 26, 1874–1882 _1999.
- 87- X. R. Zhu, J. J. Allen, J. Shi, and W. E. Simon, "Total scatter factors and tissue maximum ratios for small radiosurgery fields: Comparison of diode detectors, a parallel-plate ion chamber, and radiographic film," *Med. Phys.* 27, 472–477 _2000

- 88- Nieder C, Grosu AL, Andrastschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:851–5.
- 89- Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S42–9.
- 90- Sahgal, A., Atenafu, E.G., Chao, S., Al-Omair, A., Boehling, N., Balagamwala, E.H., Cunha, M., Thibault, I., Angelov, L., Brown, P., Suh, J., Rhines, L.D., Fehlings, M.G., Chang, E., 2013a. Vertebral compression fracture after spine stereotactic bodyradiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J. Clin. Oncol.* 31 (September (27)), 3426–3431.
- 91- Rose, P.S., Laufer, I., Boland, P.J., Hanover, A., Bilsky, M.H., Yamada, J., Lis, E., 2009. Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. *J. Clin. Oncol.* 30 (October (30)), 5075–5079
- 92- Sahgal, A., Ma, L., Gibbs, I., Gerszten, P.C., Ryu, S., Soltys, S., Weinberg, V., Wong, S., Chang, E., Fowler, J., Larson, D.A., 2010. Spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 77 (June (1)), 548–553.
- 93- Sahgal, A., Weinberg, V., Ma, L., Chang, E., Chao, S., Muacevic, A., Gorgulho, A., Soltys, S., Gerszten, P.C., Ryu, S., Angelov, L., Gibbs, I., Wong, C.S., Larson, D.A., 2013b. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 85 (February (2)), 341–347

- 94- Garg, A.K., Shiu, A.S., Yang, J., Wang, X.S., Allen, P., Brown, B.W., Grossman, P., Frija, E.K., McAleer, M.F., Azeem, S., Brown, P.D., Rhines, L.D., Chang, E.L., 2012. Phase I/II trial of single session stereotactic body radiotherapy for previously un-irradiated spinal metastases. *Spinal Metastases Cancer* 118 (20), 5069–5077
- 95- Schipani, S., Wen, W., Jin, J.Y., Kim, J.K., Ryu, S., 2012. Spine radiosurgery: a dosimetric analysis in 124 patients who received 18Gy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 84 (December (5)), e571–6.
- 96- Pan, H.Y., Allen, P.K., Wang, X.S., Chang, E.L., Rhines, L.D., Tatsui, C.E., Amini, B., Wang, X.A., Tannir, N.M., Brown, P.D., Ghia, A.J., 2014. Incidence and predictive factors of pain flare after spine stereotactic body radiation therapy: secondary analysis of phase I/II trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 90 (November (4)), 870–876.
- 97- Chiang, A., Zeng, L., Zhang, L., Lochray, F., Korol, R., Loblaw, A., Chow, E., Sahgal, A., 2013. Pain flare is a common adverse event in steroid-naïve patients after spine stereotactic body radiation therapy: a prospective clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 86 (4), 638–642.
- 98- B. De Bari et al. / *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 98 (2016) 147–158