

Une nouvelle ère pour la radiothérapie avec des avancées prometteuses

A new area for radiotherapy with favourable features

N. Magné^{1,2}, R-A. Toillon², E. Roux¹, M. Bruneau¹, N. Bourgois¹, L. Moretti¹, P. Castadot¹ et P. Van Houtte¹

¹Département de Radiothérapie, ²Laboratoire de Cancérologie Mammaire, Institut Jules Bordet, U.L.B.

RESUME

La radiothérapie est cette discipline complexe où sont capables de se mélanger étroitement recherche technologique, recherche biologique, recherche clinique et recherche de transfert avec comme seul fil conducteur l'être humain et sa prise en charge en pathologie oncologique. Le but de cette revue générale est de présenter la radiothérapie en tant que discipline en plein essor et en plein changement quelle que soit d'ailleurs la partie concernée. Les principales innovations technologiques seront ainsi décrites sans pour autant oublier l'ensemble des approches cliniques en cours de développement.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 21-6

ABSTRACT

Radiotherapy is a complex medical speciality involving technology research, biology research and clinical research. All these basic researches are performed in order to optimise the management of cancer treatment patients. The aim of the present review is to present radiotherapy as a moving speciality whatever the concerned section. It will be particularly described the new approaches in terms of technology but also clinical developments.

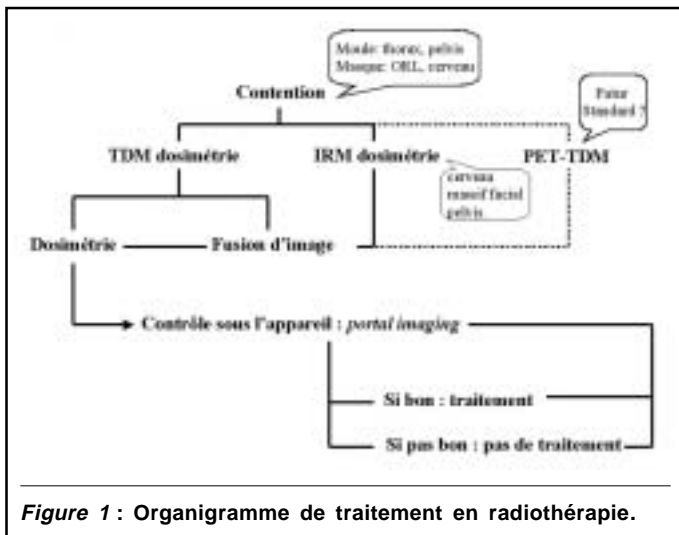
Rev Med Brux 2005 ; 26 : 21-6

Key words : radiotherapy, oncology, imaging, biology, technology

INTRODUCTION

La radiothérapie est cette discipline complexe où sont capables de se mélanger étroitement recherche technologique, recherche biologique, recherche clinique et recherche de transfert avec comme seul fil conducteur l'être humain et sa prise en charge en pathologie oncologique. Depuis la découverte des premières sources naturelles de radioactivité et des rayons X, son utilisation en pratique clinique a été étroitement tributaire des développements technologiques mais aussi d'une meilleure connaissance de ses interactions avec les tumeurs et les tissus sains. A côté de l'oncologie médicale et de la chirurgie, la radiothérapie de ce nouveau millénaire a trouvé pleinement sa voie dans l'oncologie moderne et ce par la voie de la recherche, qu'elle soit technologique par les ingénieurs et les physiciens, qu'elle soit biologique par les radiobiologistes et biologistes fondamentalistes, qu'elle soit clinique par des radiothérapeutes prenant en charge le patient dans une approche multidisciplinaire.

Comme un corollaire à l'oncologie médicale et à ses progrès liés au ciblage thérapeutique, les nouvelles techniques de radiothérapie visent plus principalement à obtenir une irradiation de haute précision en termes de cible et donc de balistique en intégrant dans la procédure de traitement les derniers développements technologiques en matière d'imagerie médicale, de contention, de dosimétrie et d'appareils de traitement (Figure 1). En effet, le dilemme majeur de l'effet biologique et clinique des rayonnements ionisants est de mettre en balance l'effet dose-réponse connu pour les différentes tumeurs par rapport à la tolérance des organes à risque, qui sont des organes soumis eux aussi aux effets des radiations plus ou moins à proximité du volume irradié¹. Si finalement, les moyens de contention actuels, les contrôles de qualité de plus en plus fréquents, le professionnalisme et l'expérience des équipes paramédicales font que le risque de mauvaise reproductibilité est alors négligeable, nul ne peut ignorer qu'un patient en traitement est un patient " vivant " et de ce fait la plupart des organes sont mobiles (poumons, organes digestifs, cœur, cerveau)².



En termes de radiothérapie où le ciblage le plus précis représente la meilleure chance d'optimisation des résultats, deux "nouvelles" techniques semblent prometteuses : la radiothérapie de conformation - radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D), avec ou sans modulation d'intensité (IMRT) et le "gating" respiratoire. Elles ouvrent la voie à une meilleure adaptation au volume tumoral et à une limitation de l'exposition des organes sains³. Cependant, compte tenu des contraintes logistiques et des coûts financiers et humains, ces nouvelles techniques ne seront proposées en priorité qu'aux patients pour lesquels il existe un projet thérapeutique à visée curative.

LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE

La radiothérapie de conformation est devenue un standard thérapeutique⁴. Afin de définir le volume tumoral à traiter par les radiations ionisantes, l'explosion des progrès en imagerie médicale (TDM hélicoïdaux ou spiralés, RMN, PET-TDM) permet de fournir aux radiothérapeutes des images d'une rare précision anatomique et donc d'augmenter les chances d'irradier les zones désirées avec des dosimétries de plus en plus précises.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D)

Le concept de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle date déjà de plus trente ans. Une définition établie par un groupe de radiothérapeutes français experts auprès de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) indique qu'il s'agit d'une irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en 3D (www.anaes.fr). Son grand principe serait de "peindre au mieux la dose" à délivrer au volume cible. L'idée originale prévoyait une modification continue de la collimation du faisceau d'irradiation pendant un traitement en arthrothérapie. La forme du collimateur était modifiée à chaque angle du bras pour se "conformer" au mieux à la forme du volume cible. En fait, cette technique n'a pu être réellement testée que dans la dernière décennie avec le développement con-

joint de la puissance des stations de calcul et de la technologie des collimateurs multilames. A ce jour, il n'existe pas de définition consensuelle de la radiothérapie dite "conformationnelle". Les très nombreuses publications de ces dernières années décrivent sous ce terme des techniques extrêmement différentes. Comme ses objectifs sont identiques à ceux d'une irradiation conventionnelle (optimiser l'irradiation des volumes cibles, épargner le plus possible les tissus sains), il convient de classer les différentes techniques de RT3D selon la complexité de la méthodologie et des équipements utilisés, leur réalisation étant étroitement déterminée par le niveau de sophistication technologique recherché. Trois étapes schématiques caractérisent la démarche conformationnelle :

- l'acquisition des données en position de traitement décrivant le patient et la maladie ;
- la planification du traitement avec identification des différentes structures d'intérêt et le calcul de la distribution de la dose dans les trois dimensions ;
- l'exécution du traitement intégrant une démarche d'assurance de qualité très stricte.

L'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité

L'arrivée de nouvelles technologies comme les collimateurs multilames, associées aux récents développements de concepts physiques comme l'optimisation de dose et l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité ou "IMRT" selon la terminologie anglo-saxonne, pourrait apporter une solution, au moins partielle, aux problèmes posés lors de l'irradiation de certaines tumeurs (O.R.L., poumon, prostate). Son grand principe serait de "sculpter au mieux la dose" à délivrer au volume cible. Nous différencions trois grandes technologies. La plus ancienne interpose dans le champ d'irradiation un dispositif constitué d'éléments de différentes épaisseurs et appelés compensateurs. Ensuite, les systèmes de collimation dynamique sont apparus qui permettent de faire varier rapidement la taille de la région irradiée sans avoir à entrer à plusieurs reprises dans la salle de traitement. Différentes techniques sont proposées. Le patient est traité par bandes jointives constituées par l'addition successive d'arcs d'angles variables. Actuellement, c'est la technique qui a traité le plus de patients dans le monde. D'autres techniques utilisent des collimateurs couvrant la totalité de la région traitée. On peut distinguer les techniques dites en "step-and-shoot" qui juxtaposent plusieurs champs élémentaires, ou segments, pour une position du bras donnée, et les techniques dites "dynamiques" ou de "la fenêtre glissante" qui font varier l'ouverture du collimateur, c'est-à-dire la position des lames, au cours même de l'irradiation⁵. Enfin, d'autres équipes utilisent la tomothérapie, procédé très sophistiqué et techniquement complexe, qui permet d'irradier le patient en "tranches" successives ou en spirale comme le ferait un scanner dont le tube délivrerait un rayonnement thérapeutique. Le grand avantage apporté par les techniques d'IMRT est de pouvoir irradier des volumes concaves entourant un organe critique par exemple la moelle épinière. Cette technique permet

ainsi une optimisation de la distribution de la dose tout en épargnant les tissus sains : pour les tumeurs de la sphère O.R.L., elle offre une protection des glandes salivaires évitant une complication fort invalidante : la xérostomie (Figure 2)⁶. Donc en épargnant mieux les tissus sains, elle ouvre la porte à une escalade de la dose par la protection des tissus sains comme dans le cancer de la prostate où le facteur limitant est la tolérance du rectum.

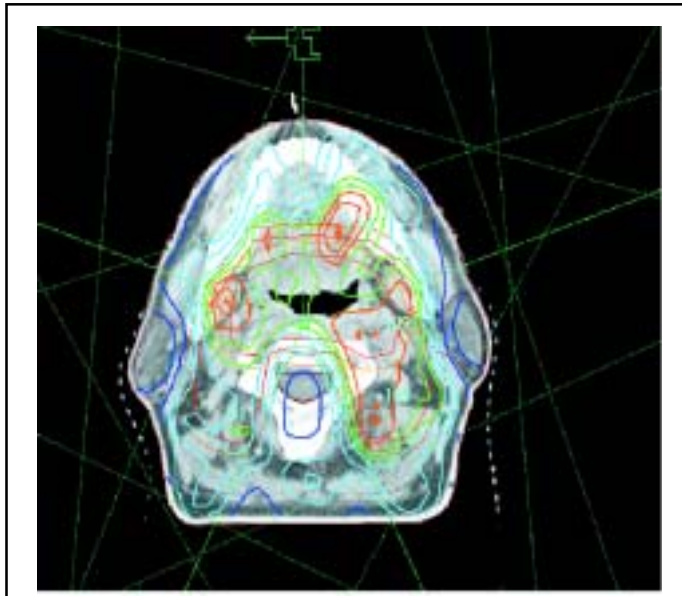


Figure 2 : Dosimétrie (isodoses) obtenue avec un planning de traitement de type IMRT avec l'utilisation de 5 champs d'irradiation pour un cancer du nasopharynx classé T2N1.

En bref, dans l'approche RT3D conventionnelle, le fluence du rayonnement est essentiellement déterminée par la forme du collimateur (bloc personnalisé, collimateur multilames) et est homogène dans la partie exposée, tandis que dans l'approche IMRT, l'intensité de la fluence est modulée et donc non homogène.

Contrôle du positionnement et des mouvements internes

La prise en compte des mouvements respiratoires a toujours été une préoccupation majeure de la radiothérapie thoracique (poumons, seins) et abdominale (foie, reins, pancréas). Le développement de la RT3D et de l'IMRT l'a encore accentuée. En effet, la taille des champs d'irradiation diminuant, il est devenu nécessaire d'évaluer très précisément les mouvements des organes intra ou extrathoraciques induits par la respiration et/ou, si possible, de les contrôler⁷. Au début des années 90, le développement de scanners hélicoïdaux rapides a permis de réaliser des acquisitions d'un volume anatomique en un seul temps respiratoire. Les premiers résultats applicables à la radiothérapie sont apparus à cette époque. Les radiothérapeutes ont dû faire rapidement des choix. Ils ont incorporé, faute de données précises, des marges empiriques de 1,5 à 2 cm issues de la radiothérapie conventionnelle.

Pour diminuer ces marges de sécurité et améliorer nos connaissances des mouvements respiratoires,

deux possibilités ont été avancées. La première consiste à mesurer précisément l'amplitude thoracique et à inclure le résultat obtenu dans le calcul de volumes supplémentaires, ou " marges ", disposés autour de la tumeur visible sur l'image tomодensitométrique. La deuxième consiste à proposer une solution technologique pour contrôler les mouvements respiratoires et délivrer l'irradiation à un moment précis du cycle respiratoire. C'est ce que l'on nomme le " gating " respiratoire⁸.

Différentes techniques existent actuellement. Deux approches peuvent être isolées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition ou l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement et " est synchronisée " à un niveau respiratoire donné⁹.

Ces techniques commencent à être utilisées en routine dans quelques services. Les premiers résultats chez des patients traités pour un cancer du poumon ou un cancer du foie semblent très prometteurs. Il est tout de même important de signaler que la réduction des marges, ou du moins les études, n'ont été possibles que grâce à l'amélioration de l'imagerie en cours d'irradiation, grâce à de nouveaux détecteurs dans les " portal imaging systems ", et grâce à de nouveaux concepts de " cone beam " permettant des acquisitions " on line " du positionnement à l'aide de faisceaux radiologiques perpendiculaires ou faisceaux de traitement.

LA RADIOTHERAPIE EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES

De plus, comment ne pas prendre en compte le positionnement du patient lui-même sur la table de traitement d'un jour à l'autre. Diminuer le temps de traitement en longueur et la balistique (radiochirurgie ou stéréotaxie) pourrait être une solution à explorer. Il faut distinguer deux cadres nosographiques définis par la localisation du type de radiothérapie en conditions stéréotaxiques soit crâniale ou soit extra-crâniale et une définition de la radiochirurgie qui consiste en une séance unique d'irradiation. On peut également, pour un plan purement technique, utiliser deux types de machines pour produire des photons, soit par Gamma knife (201 sources de cobalt 60, faisceau convergent vers un foyer unique), soit par un accélérateur linéaire (appareil de radiothérapie conventionnelle, collimateurs additionnels, production de mini-faisceaux, arthrothérapies successives)¹⁰.

En ce qui concerne la stéréotaxie crânienne, dès 1999, Kondziolka *et al* ont rapporté leur expérience dans un essai randomisé comparant chez 44 patients atteints de métastases cérébrales, une radiothérapie panencéphalique plus ou moins une radiochirurgie. L'essai a été arrêté à 27 patients, le taux de récurrence locale était de 100 % dans le bras irradiation de l'encéphale *in toto* contre 8 % de récurrence dans le bras avec l'association de la radiochirurgie, et les durées médianes de survie sans rechute locale étaient respectivement de

6 mois et de 36 mois ($p < 0,0005$) sans pour autant obtenir une différence en termes de survie globale¹¹. L'expérience des neurochirurgiens de l'Hôpital Erasme associés à l'équipe de radiothérapie de l'Institut Jules Bordet a retrouvé des taux similaires d'efficacité¹². Quelques tumeurs bénignes comme les neurinomes peuvent également bénéficier avec succès de cette approche thérapeutique associant une forte dose de radiation sur un volume très localisé ; il en est de même des malformations artério-veineuses¹³.

Pour ce qui est des expériences de la stéréotaxie extra-crânienne, elles sont moins nombreuses et concernent principalement les poumons et le foie. Elle consiste d'une manière générale en une haute dose par fraction (10-25 Gy), de 1 à 4 fractions sur 1 à 15 jours. Ces techniques sont en cours d'évaluation et s'adressent à des tumeurs de petite taille¹⁴.

LA PROTONTHÉRAPIE ET L'HADRONTHÉRAPIE OU " FAISCEAUX EXOTIQUES "

Le traitement de certaines tumeurs fait appel à différents types de radiothérapie, comme la protonthérapie. C'est la création du cyclotron qui a permis l'apparition de la protonthérapie ; celle-ci utilise un faisceau de protons généré par le cyclotron afin de traiter certaines pathologies. Grâce à sa précision d'une centaine de micromètres, la protonthérapie permet d'éviter les structures anatomiques sensibles. Elle représente en termes de précision une rare qualité. L'intérêt de l'utilisation des protons réside dans l'association des avantages des particules lourdes et des avantages des particules chargées. Grâce à la faible dispersion latérale du faisceau de protons, on obtient une grande précision autant dans la balistique (calcul de la trajectoire) que dans la distribution de la dose le long de la trajectoire. Cette distribution de dose est représentée par le pic de Bragg qui représente lui-même la distribution de dose le long de la trajectoire des protons. La dose délivrée augmente alors que l'énergie des particules diminue. Autrement dit, la quantité d'énergie déposée par un faisceau de protons augmente brutalement à la fin du parcours. Différentes tumeurs telles que les mélanomes oculaires, les tumeurs de la base de crâne en représentent les premières indications formelles.

L'hadronthérapie utilise des faisceaux de protons ou d'ions de haute énergie pour le traitement de certains types de tumeurs chez l'homme. La France possède son propre projet d'installation d'accélérateur synchrotron, " Etoile ", concernant la création d'un centre d'hadronthérapie en région Rhône-Alpes¹⁵. L'hadronthérapie est une nouvelle technique de radiothérapie qui utilise entre autres des faisceaux d'ions carbone doués de propriétés balistiques et biologiques particulièrement intéressantes en oncologie. Des résultats très prometteurs ont été obtenus notamment dans les tumeurs de la base du crâne, de la sphère O.R.L., du poumon et du foie dans les deux centres qui utilisent cette technique à Chiba au Japon et à Darmstadt en Allemagne.

LA CURIETHERAPIE

La curiethérapie représente ce mode de traitement où le radiothérapeute ressemble le plus à un chirurgien et où la radiothérapie rejoint la chirurgie. Cette branche de la radiothérapie elle aussi connaît un plein essor avec notamment trois types de curiethérapie d'actualité.

La curiethérapie prostatique dont le principe réside dans le fait de protéger au mieux la muqueuse rectale et la fonction érectile tout en préservant la continence urinaire en traitant par des implants permanents d'iode 125 ou de palladium 103. Elle offre une alternative intéressante à la chirurgie et à la radiothérapie externe conformationnelle mais uniquement pour des tumeurs de pronostic favorable (score de Gleason bas, tumeur intracapsulaire, PSA < 20) avec des taux de curabilité identique¹⁶.

De même, le succès des traitements conservateurs repose, pour les cancers rectaux, sur la distribution par voie endorectale d'une forte dose dans un petit volume et sur une sélection rigoureuse des indications et pour les cancers du canal anal sur le choix de la méthode d'irradiation utilisée pour contrôler la tumeur et préserver la fonction sphinctérienne. Dans les deux cas, la curiethérapie interstitielle a joué un rôle déterminant dans le développement de ce type de traitement. Elle est réalisée sous anesthésie générale en position gynécologique, s'adresse aux tumeurs du bas rectum et du canal anal ; elle est pratiquée avec des aiguilles vectrices et un applicateur en couronne permettant l'insertion en palissade d'une ou exceptionnellement de deux rangées d'aiguilles. Le chargement différé est réalisé avec des fils d'iridium 192 ou à l'aide d'un projecteur de source de débit pulsé (curiethérapie PDR).

Le cancer du sein n'est pas lui non plus en reste. Un des composants du traitement est le surdosage au niveau du lit tumoral qui implique une connaissance exacte de la position de la tumeur et de la qualité de la résection chirurgicale. Le placement du cathéter dans le site opératoire lors de l'intervention chirurgicale permet entre autres une meilleure répartition des doses pour un meilleur résultat esthétique à plus long terme.

LA BIOLOGIE

La radiothérapie et sa technologie ne peuvent pas faire oublier que si l'être vivant est bel et bien constitué d'atomes, il est pour le moins constitué de milliards de cellules vivantes impliquées dans des voies diverses de signalisation qui les conduisent à la différenciation cellulaire, à la prolifération et à la mort.

La radiochimiothérapie concomitante

Si les chimiothérapeutes impliqués en recherche de transfert ont compris que les traitements empiriques par cytotoxiques non sélectifs ne pouvaient pas représenter l'avenir, ils ont néanmoins essayé d'en compren-

dre le mécanisme d'action et de résistance. Par ce biais, ils ont commencé à offrir aux radiothérapeutes des drogues radiosensibilisatrices¹⁷. Les sels de platine et notamment le cisplatine en tant que véritable chef de file de ces drogues sont présents en pathologies O.R.L., digestive (canal anal, œsophage), gynécologique (cancer du col de l'utérus)¹⁸. En prenant pour exemple le cancer du col de l'utérus, *Green et al* rapportent de façon très nette, dans une méta-analyse, l'apport de la radiochimiothérapie dans les cancers de stades I et II avec un bénéfice absolu de 16 % en termes de survie sans récurrence et de 12 % en termes de survie globale. A noter un impact important également des traitements de radiochimiothérapie sur le taux de métastases à distance¹⁹.

La modulation du récepteur à l'œstrogène

L'étude des mécanismes de régulation du récepteur aux œstrogènes (synthèse, dégradation, affinité de liaison) sous l'influence d'anti-œstrogènes et/ou de la radiothérapie reste un sujet encore d'actualité dans les laboratoires de recherche où la compréhension reste encore obscure à l'heure pourtant des nouvelles hormonothérapies, séquence de traitement et d'une radiothérapie optimisée. En effet, l'ensemble des travaux réalisés jusqu'à présent montre que la synthèse de l'ARNm du récepteur à l'œstrogène, sa quantité, son activité ainsi que son affinité de liaison pour le 17-β-œstradiol (E2) et d'autres ligands sont finement régulées par plusieurs mécanismes ligand-dépendants ou indépendants. Ces mécanismes peuvent agir de façon autonome, additive, synergique ou antagoniste suivant l'état de différenciation des cellules et des tissus. La régulation du RO résultant de ces équilibres permet d'envisager l'analyse d'effets (anti-)œstrogéniques incompris jusqu'ici. Des études de recherche de transfert devraient mener à une meilleure compréhension des effets des traitements adjuvants sur les cancers du sein hormono-dépendants (radiothérapie, hormonothérapie et chimiothérapie), à les optimiser et à rationaliser leur utilisation²⁰.

Le récepteur du facteur de croissance épithélial (REGF)

Les radiations ionisantes induisent de nombreuses réponses cellulaires dont l'activation de multiples voies de transduction qui favorise soit la mort de la cellule, soit sa prolifération. Après une irradiation, la voie des MAP kinases (*mitogen activated proteine kinase*) a été récemment décrite comme initiateur d'une cascade de phosphorylation de la cellule à partir des récepteurs de l'EGF. Cette activation est similaire à celle provoquée par des concentrations physiologiques d'EGF et semble être protectrice des effets létaux des radiations ionisantes. Sur ces bases radiobiologiques, l'association radiothérapie-inhibiteurs des récepteurs de l'EGF suscite un intérêt croissant en recherches fondamentale et clinique. Deux approches d'inhibition de ces récepteurs semblent les plus prometteuses : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase. Les études cliniques évaluent actuellement

cette association dans les cancers O.R.L. avec des résultats préliminaires prometteurs. D'autres études *in vitro* ont démontré la capacité du ZD1839 d'augmenter la cytotoxicité radio-induite par inhibition du site catalytique à activité tyrosine kinase du récepteur à l'EGF²¹.

Le DNA array

Il est peut-être l'outil utopique des cancérologues en manque d'émotion ou l'outil rêvé pour connaître le statut biologique chimio ou radiosensible d'une tumeur ainsi que des tissus sains et ce, à partir d'un simple prélèvement biopsique. La plate-forme technologique est importante tant en moyens humains que financiers, la haute technologie en termes de biologie moléculaire se met au service du clinicien. Des espoirs énormes sont en jeu, outre l'aspect de mode et l'attrait scientifique, des résultats plus précis sont attendus et surtout entraînant des conséquences cliniques significatives.

ASPECTS PLUS CLINIQUES

Toutes ces avancées fondamentales ou technologiques doivent par définition rester au service du patient tant pour sa guérison que pour combattre les complications de la maladie cancéreuse. Nous envisageons de décrire brièvement la problématique des métastases osseuses et des épидуритес.

Sai-Yiu et al rapportent dans une revue de la littérature, confirmant d'autres études précédentes, les nouvelles stratégies sur base d'essais randomisés, analysés, du traitement palliatif par radiothérapie des métastases osseuses et épидуритес²². Il ressort de façon très claire que le fractionnement étalé, donc la longueur du traitement (3.000 cGy en 10 fractions), ne donne pas de meilleur résultat en termes d'efficacité tant au niveau du contrôle des lésions, de l'effet antalgique ou de l'amélioration de la qualité (imposant qu'un seul traitement au patient) de vie par rapport à un traitement dit en "flash", d'une dose unique de 800 cGy en 1 fraction. En termes de traitement de la douleur, les soins complémentaires de type "best supportive care" restent nécessaires avec l'utilisation optimisée des antalgiques médicamenteux car la radiothérapie, bien qu'étant efficace, a ses limites. L'épidurite nécessite cependant un diagnostic rapide surtout en présence de troubles neurologiques (parésie, perte de la force musculaire) et le neurochirurgien reste un partenaire indispensable en assurant une décompression rapide en évitant ainsi un risque de paralysie définitive. Dans le but d'une meilleure efficacité au service du patient, au cours d'un entretien et d'un examen clinique une évaluation tant au niveau de l'histoire de la maladie (type de la tumeur, parcours médical) que de l'état général du patient, est et reste nécessaire. Une épидурite n'est pas automatiquement synonyme de radiothérapie ou de neurochirurgie²².

CONCLUSIONS

Comment dresser une conclusion sobre et juste devant une discipline si passionnante si on veut la

considérer avec passion et amour bien sûr ; comment expliquer en quelques lignes ces progrès d'un passé encore récent ou d'un futur proche, peut-être tout simplement en faisant comprendre à la lecture de ces quelques phrases qu'elle s'inscrit dans la multidisciplinarité de la prise en charge oncologique du patient où tous les intervenants quels que soient leur rôle et leur fonction contribuent à part entière à optimiser les soins. Les progrès futurs passeront donc et avant tout par un travail d'équipe solidaire, une histoire de femmes et d'hommes tout naturellement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J : Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis-where and how to look for it ?
Radiother Oncol 2002 ; 64 : 131-40
2. Bussels B, Goethals L, Feron M et al : Respiration-induced movement of the upper abdominal organs : a pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer.
Radiother Oncol 2003 ; 68 : 69-74
3. Van Houtte P : New potentials of radiotherapy in non-small cell lung cancer : stereotactic therapy and IMRT.
Curr Probl Cancer 2003 ; 27 : 60-3
4. Giraud P, Helfre S, Lavole A, Rosenwald JC, Cosset JM : Cancers bronchiques non à petites cellules : amélioration des chances de survie par la radiothérapie conformationnelle ?
Cancer Radiother 2002 ; 6 : 125S-34S
5. Marcié S, Martin E, Bensadoun RJ et al : Etude de cas théoriques de faisceaux avec modulation d'intensité par la technique du step-and-shoot. Cancer Radiother 2003 ; 7 : 179-83
6. Clifford Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF : Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 53 : 1174-84
7. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K et al : Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 53 : 822-34
8. Hanley J, Debois MM, Mah D et al : Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 ; 45 : 603-11
9. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D et al : The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 48 : 81-7
10. Regine WF : The radiation oncologist's perspective on stereotactic radiosurgery. Technol Cancer Res Treat 2002 ; 1 : 43-9
11. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger J : Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy *versus* radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 ; 45 : 427-34
12. Levivier M, Wikler D Jr, Massager N et al : The integration of metabolic imaging in stereotactic procedures including radiosurgery : a review. J Neurosurg 2002 ; 97 : 542-50
13. Beauduin M, Deneufbourg JM, Deneve W et al : Benign diseases in radiotherapy : a practise survey in Belgium. Peer review of radiotherapy in Belgium. Cancer Radiother 2001 ; 5 : 766-9
14. Herfarth KK, Debus J, Bahner ML et al : Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors : results of a phase I/II trial.
J Clin Oncol 2001 ; 19 : 164-70
15. Pommier P, Balosso J, Bolla M, Gérard JP : Le projet français ETOILE : données médicales actuelles de l'hadronthérapie par ions légers. Cancer Radiother 2002 ; 6 : 369-78
16. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS : Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up.
Cancer 2000 ; 1 : 135-41
17. Magné N, Fischel JL, Formento P et al : Oxaliplatin-5-fluorouracil and ionizing radiation. Importance of the sequence and influence of p53 status. Oncology 2003 ; 64 : 280-7
18. Magné N, Pivot X, Marcy PY et al : Radiothérapie bifractionnée et chimiothérapie par cisplatine et 5-fluoro-uracile concomitantes dans les carcinomes épidermoïdes localement évolués non résecables du pharynx : dix ans d'expérience au centre Antoine Lacassagne. Cancer Radiother 2001 ; 5 : 413-24
19. Green JA, Kirwan JM, Tierney JE et al : Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix : a systematic review and meta-analysis.
Lancet 2001 ; 358 : 781-6
20. Devriendt D, Ma Y, Kinnaert E, Seo HS, Van Houtte P, Leclercq G : Effect of low dose irradiation on estrogen receptor level in MCF-7 breast cancer cells.
Int J Cancer 2001 ; 20 : 32-40
21. Magné N, Fischel JL, Dubreuil A : Sequence-dependent effects of ZD1839 (Iressa) in combination with cytotoxic treatment in human head and neck cancer. Br J Cancer 2002 ; 4 : 819-27
22. Sai-Yiu Wu J, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T : Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastasis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 55 : 594-605

Correspondance et tirés à part :

N. MAGNE
Institut Jules Bordet
Département de Radiothérapie
Boulevard de Waterloo 121
1000 Bruxelles

Travail reçu le 14 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 8 octobre 2004.