

INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES EN RADIOTHÉRAPIE-ONCOLOGIE

S. BOLLE (1), C. LOUIS (2), P.A. COUCKE (3)

RÉSUMÉ : La radiothérapie connaît actuellement un nouvel essor grâce au développement de techniques de haute précision telles que la radiothérapie par modulation d'intensité, la radiothérapie stéréotaxique et l'hadronthérapie. Ces modalités thérapeutiques sont rendues possibles par l'avènement de traitements guidés par l'image et par l'asservissement respiratoire qui permettent d'assurer un meilleur contrôle sur le positionnement du patient et celui de la tumeur au cours de l'irradiation et d'une séance de traitement à l'autre. Grâce à ces avancées technologiques, on est à même de proposer une escalade de dose, des doses par fraction plus élevées (traitement accéléré hypofractionné), des associations radiothérapie et radiosensibilisateurs et, simultanément, une protection des tissus sains dans le but non seulement d'améliorer le contrôle tumoral, mais aussi de préserver la qualité de vie des patients. Cette revue décrit ces technologies innovantes qui, intégrées aux autres modalités thérapeutiques anti-tumorales, semblent très prometteuses.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie guidée par l'image - Asservissement respiratoire - Radiothérapie par modulation d'intensité - Radiothérapie stéréotaxique - Hadronthérapie

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN RADIATION ONCOLOGY

SUMMARY : At present, radiation oncology is again flourishing thanks to the development of highly accurate techniques as intensity modulated radiation therapy, stereotactic radiation therapy and hadrontherapy. These therapeutic modalities are made possible by the advent of image guided radiation therapy and respiratory gating that allows a better patient repositioning during the irradiation and between fractions. Nowadays, thanks to these recent technological advances, one can more easily conceive dose escalation, hypofractionation and combined treatment of radiation with sensitizing drugs and this together with a better protection of normal tissue aiming at, simultaneously, improved tumour control and better quality of life. This article describes these innovative technologies that, when integrated to other anti-tumoral therapeutic modalities, seem to be very promising.

KEYWORDS : Image guided radiation therapy - Respiratory gating - Intensity modulated radiation therapy - Stereotactic radiation therapy - Hadrontherapy

INTRODUCTION

La radiothérapie, traitement plus que centenaire, occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique en oncologie. En effet, on estime qu'environ 70% des patients atteints d'un cancer bénéficieront d'une radiothérapie dans le décours de leur maladie.

Grâce au développement de nouvelles techniques d'irradiation, rendu possible par les progrès de l'imagerie et de l'informatique, la radiothérapie connaît aujourd'hui un formidable essor. Ces nouvelles techniques ont pour point commun d'améliorer la distribution de la dose délivrée afin de conformer celle-ci au mieux autour du volume tumoral, tout en épargnant les tissus sains voisins (radiothérapie dite de haute conformation). Elles peuvent être utilisées soit pour réaliser une escalade de dose et obtenir un meilleur contrôle tumoral, soit pour réduire la dose aux organes critiques et réduire l'incidence des effets secondaires délétères. Ce sont ces nouvelles modalités d'irradiation que nous nous proposons de décrire dans cette revue des actualités thérapeutiques en radiothérapie.

RADIOTHÉRAPIE GUIDÉE PAR L'IMAGE

La radiothérapie standard est limitée, dans de nombreux cas, par les mouvements physiologiques des organes. Ces mouvements sont liés à plusieurs facteurs. La localisation exacte de la cible thérapeutique (tumeur plus marges de sécurité) et des organes sains avoisinants dépend ainsi du positionnement du patient sur la table de traitement, des moyens de contention utilisés, du mouvement respiratoire, de la perte pondérale souvent observée comme effet secondaire pendant le traitement, du remplissage des organes creux (intestin, vessie) et, *in fine*, de la réponse de la masse tumorale au décours de cette radiothérapie.

Généralement, la vérification du positionnement repose sur «l'imagerie portale». Ces images sont obtenues grâce au faisceau de traitement et permettent de visualiser les structures osseuses voisines ou incluses dans le champ d'irradiation. Les images portales ainsi obtenues sont alors comparées aux images de référence (radiographies réalisées lors de la simulation ou images digitales obtenues par le système informatique de planification de dose). On peut, en comparant ces deux sets d'images, effectuer une éventuelle correction du positionnement. Cette correction est le plus souvent fondée sur la comparaison du positionnement des structures osseuses entre l'image portale et l'image de référence, sans prendre en compte le déplacement d'un organe interne.

(1) Chef de Clinique adjoint, (2) Assistant Clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Radiothérapie-Oncologie, CHU Sart Tilman, Liège.

Tout récemment ont été mis au point des systèmes d'imagerie bi- ou tridimensionnelle dont l'objectif est de fournir une image plus complète de l'anatomie du patient en position de traitement, et ceci immédiatement avant, voire même pendant, l'irradiation. Ces systèmes d'imagerie permettent de vérifier et corriger, non seulement les erreurs de positionnement du patient, mais aussi les déplacements de la cible liés aux mouvements des organes. C'est sur ces principes que repose le concept de radiothérapie guidée par l'image («Image Guided-Radiation Therapy» – IGRT).

Diverses méthodes ont été mises au point afin de faciliter encore plus la localisation des volumes cibles. Il peut s'agir, par exemple, de marqueurs implantés dans le volume tumoral en per-opératoire ou sous contrôle échographique. Ces marqueurs peuvent être détectés par deux sources orthogonales de rayons de basse énergie placées sur l'accélérateur ou sur les parois de la salle (1, 2). Les images obtenues sont alors comparées par ordinateur à celles du scanner de repérage et les écarts par rapport à la position de référence sont calculés. Le patient peut alors être repositionné en déplaçant de manière manuelle ou automatique la table de traitement.

La visualisation des structures internes est possible grâce à des techniques d'imagerie adaptée. Il s'agit principalement d'un système qui génère des images tomographiques du patient en position de traitement au moyen du faisceau de traitement («Megavoltage cone-beam-CT») ou d'une source de rayons X (kilovoltage cone-beam-CT) et d'une série de détecteurs placés perpendiculairement (3, 4). Le Megavoltage cone-beam-CT a l'avantage de fournir des images sans artéfact en présence de matériel métallique tel que les prothèses de hanche lors d'une radiothérapie dans la région pelvienne. A l'avenir, on pourra également envisager d'effectuer une dosimétrie pendant l'application du traitement. En effet, le MV cone-beam-CT, qui utilise le faisceau d'irradiation pour la vérification du positionnement, permettra également de vérifier la dose délivrée et d'adapter le traitement en fonction de celle-ci.

ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE

Pour les tumeurs situées dans la région thoracique (sein, poumon...) et abdominale supérieure (foie...), les radio-oncologues sont confrontés à une problématique spécifique : le déplacement de la tumeur en raison des mouvements respiratoires. Jusqu'à présent, les radio-oncologues, conscients de ce problème, compensaient les

mouvements de la cible en augmentant la largeur du faisceau d'irradiation. Si on s'assure de cette façon de bien couvrir la cible quelle que soit sa position en fonction du cycle respiratoire, il est clair que, ce faisant, on expose un volume significatif de tissus sains au rayonnement.

Grâce au développement de la radiothérapie asservie à la respiration, les mouvements de la tumeur sont désormais pris en compte autorisant la réduction des marges de sécurité et donc la taille des faisceaux. On peut donc espérer une réduction des effets secondaires et on peut imaginer une escalade de dose au niveau de la cible tumorale dans le but d'accroître le contrôle local. Deux techniques d'asservissement peuvent être proposées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement de l'irradiation s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné (5).

Dans la première approche, la respiration est bloquée le plus souvent en inspiration. Ce blocage respiratoire peut se faire soit de façon active (le patient contrôle lui-même le blocage dans une phase du cycle respiratoire, cycle respiratoire enregistré par un spiromètre et projeté sur un écran), soit de façon passive (à l'aide d'un spiromètre comportant une valve qui peut bloquer la respiration à un moment déterminé du cycle respiratoire). Une autre possibilité de blocage actif est d'effectuer une compression abdominale pour réduire l'amplitude des mouvements respiratoires. Cette dernière technique est utilisée principalement pour le traitement des lésions pulmonaires ou hépatiques par radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne.

La seconde option consiste à suivre en temps réel les mouvements respiratoires grâce à des capteurs (capteurs de surface ou marqueurs implantés). On déclenchera l'irradiation toujours au même moment du cycle respiratoire.

RADIOTHÉRAPIE PAR MODULATION D'INTENSITÉ

La radiothérapie par modulation d'intensité («Intensity Modulated Radiation Therapy» – IMRT) est une radiothérapie tridimensionnelle dans laquelle on module la «fluence» des faisceaux en cours de séance. La «fluence» est définie comme la quantité de photons par unité de surface. Cette technique est particulièrement bien adaptée pour créer des distributions de dose de formes concaves qui sont ajustées au plus près du volume cible et qui évitent en grande partie les tissus sains.

L'IMRT permet ainsi d'améliorer la couverture des volumes cibles et la protection des organes à risque, d'optimiser le contrôle local de la tumeur par l'escalade de la dose d'irradiation et de diminuer la toxicité liée à la radiothérapie. En règle générale, cette modulation d'intensité est obtenue par collimateur multilames. Deux approches sont disponibles : l'approche statique ou dynamique.

Pour l'approche statique, chaque champ d'irradiation est décomposé en champs élémentaires de forme précise définie par la position des lames dans le faisceau. L'accélérateur linéaire est laissé en position aussi longtemps que les champs élémentaires sont appliqués pour cette incidence donnée. La contribution de chaque champ élémentaire sera cumulée pour obtenir finalement une dose de distribution inhomogène. Par la suite, la tête de l'appareil sera déplacée autour de son axe et donc de l'isocentre tumoral afin d'atteindre la prochaine incidence prévue par la planification prévisionnelle. Pour cette nouvelle incidence, on procédera à nouveau de la même façon en décomposant la contribution de ce champ en apports cumulés de champs élémentaires. Cet apport se rajoute à celui déjà délivré par le premier champ. Comme il s'agit d'une technique statique (pas de mouvements de tête de l'appareil ni des lames pendant l'irradiation), les anglo-saxons l'ont appelée technique en «step and shoot». Ainsi, en plus d'une modulation binaire à deux dimensions déjà réalisée à l'aide de caches, la modification de la dose délivrée en profondeur dans le plan perpendiculaire au faisceau apporte une troisième dimension à la modulation, en permettant de maîtriser avec précision la dose délivrée au patient lors de la superposition de chaque faisceau d'irradiation (6).

Pour l'irradiation dynamique, la modulation de la «fluence» est obtenue par un mouvement des lames pendant l'irradiation (technique du «sliding window» en faisant référence à deux battants de fenêtres coulissantes espacés d'une ouverture modulable en continu entre ces deux battants modulables). On peut aussi envisager une approche totalement dynamique avec mouvement en continu de la tête de l'appareil autour de son axe de rotation et mouvement des lames dans le faisceau : il s'agit là de l'IMAT («Intensity Modulated Arc Therapy»).

Ces techniques de modulation d'intensité permettent l'intensification des traitements en radiothérapie. En effet, on arrive nettement mieux à conformer la dose thérapeutique au volume cible, tout en respectant les tissus sains avoisinants. Cette approche est particulièrement indiquée

quand le volume cible de forme concave entoure partiellement un organe à risque. C'est souvent le cas pour les tumeurs de la sphère tête et cou qui ont la fâcheuse tendance de s'enrouler autour de la moelle épinière. L'intensification de dose dans les cancers de la sphère ORL, rendue possible par l'utilisation de l'IMRT, peut conduire à une amélioration du contrôle locorégional, de la survie tout en améliorant la qualité de vie des patients grâce à la réduction de certains effets secondaires tels que la xérostomie (7).

Cependant, l'IMRT implique une dose intégrale plus importante, c'est-à-dire une augmentation des volumes de tissus sains irradiés à faible dose. Ceci pourrait, en théorie, majorer le risque de survenue de cancers radio-induits, élément à prendre en considération particulièrement pour les patients jeunes (8).

Ces techniques de haute conformation ne peuvent se concevoir sans une immobilisation parfaite du patient. Par ailleurs, elles nécessitent également des techniques d'imagerie de haute qualité afin de vérifier le positionnement («image guided radiotherapy»). Une technique mise à disposition récemment permet justement de coupler radiothérapie de haute précision à une imagerie de contrôle de qualité. Il s'agit de la tomothérapie hélicoïdale. Ce système combine un accélérateur linéaire et un scanner hélicoïdal. L'accélérateur linéaire produit des photons de haute énergie de 6 MV. Le scanner est constitué d'une série de détecteurs montés en opposition à l'accélérateur, le tout tournant dans un anneau autour du patient. L'image est créée par le faisceau de haute énergie (6MV) produit par l'accélérateur (MVCT). La capacité du bras à tourner de façon continue, couplée à la translation longitudinale simultanée de la table, permet de faire des traitements en hélice de façon comparable à l'acquisition des images par un scanner hélicoïdal en diagnostic. Le faisceau produit par l'accélérateur est collimaté par des mâchoires. Ensuite, son intensité est modulée par un collimateur multilames binaire. La modulation est réalisée en faisant varier la fraction du temps d'ouverture de chacune des lames (9).

Les images acquises par les faisceaux de rayons X sont mises à profit pour vérifier la position du patient et de ses organes avant chaque séance de radiothérapie. La machine a été conçue non seulement pour délivrer des traitements de haute conformation avec contrôle par imagerie de la position des structures d'intérêt, mais aussi pour permettre de vérifier l'intégrité de la dose délivrée lors du traitement (reconstruction de la dose délivrée à partir du signal de transmission du patient détecté lors du traite-

ment et des images scannographiques de haute énergie).

Ce type d'IMRT apparaît particulièrement intéressant dans les cas de volumes cibles complexes de la base du crâne, des tumeurs de la tête et du cou, des tumeurs du sein et des aires ganglionnaires associées, de sarcomes des membres, d'irradiation corporelle totale et médullaire totale (qui pourrait remplacer l'irradiation corporelle totale en permettant de mieux protéger les organes critiques tels que le parenchyme pulmonaire).

Cette technique a cependant certains défauts. Il n'existe pas, à ce jour, de possibilité d'asservissement respiratoire. Plus encore que l'IMRT réalisée au moyen d'un accélérateur classique, les irradiations circulaires délivrent une dose intégrale importante et sont donc potentiellement associées à un risque accru de cancers secondaires.

RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES

C'est en 1951 que le concept de radiothérapie en conditions stéréotaxiques («Stereotactic Radiation Therapy» – SRT) ou radiochirurgie, a été employé pour la première fois par le neurochirurgien suédois Lars Leksell. Cette technique a été mise au point afin de détruire le tissu cérébral malade ou dysfonctionnel par une dose élevée et unique de rayons au moyen de minifaisceaux dirigés de manière stéréotaxique (10).

Les principaux types d'appareils utilisés pour la SRT sont : l'accélérateur linéaire partiellement dédié (par ajout d'accessoires spéciaux) ou complètement dédié (Cyberknife™, Novalis™...), le Gamma Knife™ (ensemble de 201 sources fixes de Cobalt 60) et le cyclotron (accélérateur circulaire de particules lourdes chargées). Ils se distinguent les uns des autres par leur source de rayonnement (photons de haute énergie, rayonnement gamma et protons) et leur mobilité par rapport au malade. La modalité la plus employée est celle basée sur l'utilisation d'accélérateurs linéaires partiellement dédiés, disponibles dans tous les départements modernes de radiothérapie.

Le principe de la SRT est simple : il suffit de déterminer par imagerie (scanner, IRM, PET et techniques de fusion d'images) les coordonnées cartésiennes de la cible vis-à-vis du cadre de stéréotaxie fixé sur la tête du patient. Ce cadre sera solidarisé avec la table de traitement et il faudra faire coïncider l'isocentre de la cible avec l'axe de rotation de l'appareil. Pour des formes complexes, on utilisera plusieurs isocentres afin

d'obtenir par superposition une couverture optimale de la cible.

Cette technique d'irradiation externe permet donc d'exposer une lésion de volume restreint, défini par imagerie en trois dimensions, à une seule dose élevée de radiations ionisantes, tout en réduisant au minimum la dose absorbée par les structures voisines dans le but d'augmenter l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques de séquelles.

La SRT permet d'intervenir sur des zones délicates et d'accès difficiles (par exemple, à proximité du chiasma optique) quand la chirurgie n'est pas possible à cause des risques inhérents aux gestes thérapeutiques (hémorragie ou lésions irréversibles). Les conditions d'intervention peu traumatisantes (anesthésie locale pour la mise en place du cadre sur la tête du patient) sont l'autre aspect attrayant de cette technique. Peuvent être ainsi traitées des cibles de petit volume (diamètre inférieur à 30-35 mm) qu'il s'agisse de malformations artério-veineuses, de métastases cérébrales uniques ou de nombre limité, et des tumeurs bénignes telles que les neurinomes de l'acoustique, les méningiomes ou les adénomes hypophysaires.

Plus récemment, s'est développée la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT) qui permet d'appliquer un fractionnement standard. Elle requiert les mêmes impératifs techniques que la radiochirurgie par accélérateur linéaire. Ainsi, la radiothérapie stéréotaxique fractionnée utilise les progrès balistiques et dosimétriques de la radiochirurgie, tout en conservant les avantages radiobiologiques liés au fractionnement de la dose. D'un point de vue pratique, le cadre stéréotaxique fixé au niveau du crâne est alors remplacé par un cadre stéréotaxique repositionnable. La FSRT représente donc une alternative à la SRT dans certaines tumeurs bénignes très proches de structures fonctionnelles très sensibles (par exemple, méningiome du sinus caverneux) ou englobant une structure saine (par exemple, neurinome de l'acoustique).

À la fin des années 1990, le principe de la SRT s'est étendu à des lésions localisées en-dehors du crâne. La radiothérapie extra-crânienne en conditions stéréotaxiques («Stereotactic Body Radiation Therapy» – SBRT) est définie comme une méthode de traitement permettant de délivrer une dose élevée de radiation dans une cible, en utilisant soit une dose unique, soit un petit nombre de fractions (1 à 5 séances de 6 à 20-30 Gy), avec un degré élevé de précision quelque part dans le corps (11). Ceci n'est rendu possible que par les récents développements de l'IGRT et de

l'asservissement respiratoire qui permettent de délivrer avec sécurité de larges doses de radiation à des lésions tumorales, quelle que soit leur localisation dans le corps, en tenant compte des mouvements respiratoires et des structures voisines. La SBRT peut être proposée soit de manière exclusive, soit en complément d'une irradiation externe, dans le cadre de cancers du nasopharynx localisés, de cancers bronchiques non à petites cellules de petit volume ou en rechute localisée en intra-thoracique, d'hépatocarcinomes de petit volume (diamètre inférieur à 6 cm), de cancer rétro-péritonéaux localisés (rénal, pancréatique, para-aortique, para-spinal et surrénalien), et de cancer de la prostate localisés. Elle peut être réalisée en cas de métastase isolée intra-thoracique ou hépatique, chez un malade en bon état général pour lequel la maladie est par ailleurs contrôlée. Les premières études suggèrent des résultats très encourageants dans les cancers bronchiques non à petites cellules localisés non opérables, avec des taux de survie similaires à la chirurgie avec une moindre morbidité liée au traitement (12).

HADRONTHERAPIE : PROTONS ET IONS CARBONES

Les hadrons (protons et ions carbonés) ont des propriétés biologiques et balistiques différentes des photons et des électrons. Ces caractéristiques physiques et biologiques peuvent s'avérer utiles pour traiter des tumeurs demandant une dose totale élevée et situées à proximité d'organes à risque ne pouvant recevoir cette dose.

La protonthérapie exploite deux propriétés dosimétriques liées à l'interaction des faisceaux de protons avec la matière : une faible dispersion latérale, conséquence de la diffusion limitée des protons au cours de leur trajectoire, et un dépôt d'énergie en forme de pic à une profondeur déterminée par le choix de l'énergie du faisceau (pic de Bragg). Au-delà de cette profondeur, on observe une chute importante de la dose. L'utilisation des protons, éventuellement combinée à la modulation d'intensité, permet d'obtenir une distribution de dose comparable à l'IMRT en terme de conformité au volume cible, tout en minimisant la dose intégrale dans les tissus sains environnants. En théorie, le risque d'induction de tumeurs secondaires est donc moindre comparativement à l'IMRT.

Actuellement, les principales indications de la protonthérapie sont les tumeurs de la base de crâne (par exemples, les chordomes), les mélanomes oculaires et les tumeurs cérébrales de l'enfant. Grâce à la mise au point récente de machines munies d'un bras isocentrique, c'est-

à-dire mobile, cette technique peut être appliquée à des tumeurs situées en-dehors du crâne (prostate, rachis...) (13).

A côté de leurs propriétés balistiques très voisines des protons, les ions carbonés présentent également une plus grande efficacité radiobiologique, c'est-à-dire que pour une même dose délivrée, leur efficacité semble plus importante et en particulier en conditions d'hypoxie. L'hypoxie est un élément-clé de la résistance des tumeurs aux traitements aux photons. Ces propriétés biologiques particulières permettent d'espérer une meilleure efficacité clinique sur des tumeurs réputées radiorésistantes telles que les sarcomes ou les mélanomes (14).

En plus de ces avantages balistiques et radiobiologiques, les hadrons ou ions légers ont la propriété d'activer transitoirement les tissus irradiés, ce qui peut être mis à profit pour obtenir une image de la dose délivrée au moyen d'un PET scan réalisé dans les minutes qui suivent le traitement et cela, sans injection de marqueur radioactif. Dans le futur, cette particularité pourrait être utilisée pour vérifier la distribution de dose et, éventuellement, l'adapter pour la suite du traitement.

La sophistication technologique exigée par l'hadronthérapie l'avait, jusqu'il y a peu de temps, limitée à des installations de recherche. Aujourd'hui, grâce à la commercialisation de systèmes par quelques fabricants, de nombreux projets d'installation de centre d'hadronthérapie fleurissent partout dans le monde, y compris en Belgique.

CONCLUSION

Nous faisons face aujourd'hui à des changements de paradigmes fondamentaux en radio-oncologie. L'application d'une dose standard pour tous les malades, quelles que soient les caractéristiques du patient et de la tumeur, l'utilisation d'une distribution de dose homogène sur le volume cible, quelle que soit l'hétérogénéité tumorale (en prolifération, en oxygénation), l'absence de toute adaptation de la dose donnée en fonction de changements au niveau tumoral pendant la radiothérapie fractionnée, l'ignorance de l'impact du mouvement respiratoire et du mouvement d'organes sur la position de la cible, vont rapidement faire partie intégrante du passé de la radio-oncologie. Nous avons vu évoluer la radiothérapie d'une discipline initialement basée sur une approche empirique pure, transiter par quelques balbutiements d'améliorations techniques dans les années 70-80, pour finalement déboucher ces cinq dernières années sur

une réelle révolution technologique, grâce aux énormes progrès en informatique, en robotique et en imagerie. Nous discutons aujourd'hui l'implémentation en routine de techniques comme l'IMRT, l'IGRT, la radiothérapie asservie aux mouvements respiratoires (4^{ème} dimension), les projets d'hadron-thérapie. N'oublions pas la 5^{ème} dimension qui n'est rien d'autre que l'application des connaissances en radiobiologie et biologie moléculaire. L'avènement de drogues ciblées vient à point nommé, car ces modalités thérapeutiques vont pouvoir être associées à des traitements en radiothérapie de plus en plus ciblés et individualisés. Tous ces efforts n'ont qu'un seul but, l'amélioration du pronostic et la préservation de la qualité de vie des patients.

S'il est vrai que l'application de ces nouvelles modalités d'irradiation demande des investissements importants tant sur le plan humain que financier, il n'en reste pas moins que la radiothérapie reste une des modalités thérapeutiques les moins onéreuses en oncologie. Ne l'oublions pas compte tenu de l'augmentation de l'incidence des cancers dans notre population vieillissante !

BIBLIOGRAPHIE

1. Sorcini B, Tilikidis A.— Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Variant OBI platform). *Cancer/Radiothérapie*, 2006, **10**, 252-257.
2. Peignaux K, Créhange G, Truc G, et al.— Radiothérapie de haute précision guidée par échographie. *Cancer/Radiothérapie*, 2006, **10**, 231-234.
3. Moore CJ, Amer A, Marchant T, et al.— Developments in and experience of kilovoltage X-ray cone beam image-guided radiotherapy. *Br J Radiol*, 2006, **79**, S66-S78.
4. Pouliot J, Morin O, Aubry M, et al.— Mégavoltage cone-beam CT : récents développements et applications cliniques pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie*, 2006, **10**, 258-268.
5. Giraud P, Simon L, Saliou M, et al.— La radiothérapie asservie à la respiration : la radiothérapie 4D. *Bull Cancer*, 2005, **92**, 83-89.
6. Aletti P, Marchesi V.— La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité in Mazon JJ, Maugis A, Barret C, Mornex F Ed., *Techniques d'irradiation des cancers. La radiothérapie conformationnelle*. Maloine, Paris, 2005, 145-158.
7. Hall E, Wu C-S.— Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, **56**, 83-88.
8. Puri D, Chou W, Lee N.— Intensity modulated radiation therapy in head and neck cancers. Dosimetric advantages and update of clinical results. *Am J Clin Oncol*, 2005, **28**, 415-423.
9. Tomsej M.— Le système de tomothérapie hélicoïdale pour la radiothérapie modulée d'intensité et guidée par l'image : développements récents et applications cliniques. *Cancer/Radiothérapie*, 2006, **10**, 288-295.
10. Corn B, Curran W, Shrieve D, et al.— Stereotactic Irradiation: linear accelerator and Gamma Knife, in Gunderson L and Tepper J Ed., *Clinical Radiation Oncology*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, 217-224.
11. Kavanagh BD, Timmerman RD.— Stereotactic Body Radiation Therapy. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2005.
12. Onishi H, Araki T, Shirato H et al.— Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcome in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*, 2004, **101**, 1623-1631.
13. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ.— Le traitement par faisceaux de particules : hadronthérapie partie I : bases physiques et expérience clinique de la protonthérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 2003, **7**, 321-339.
14. Schulz-Ertner D, Jäkel O, Schlegel W.— Radiation therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol*, 2006, **16**, 249-259.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. S. Bolle, Service de Radiothérapie-Oncologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : stephanie.bolle@chu.ulg.ac.be