

L'INTÉRÊT DE LA RADIOTHÉRAPIE «ABLATIVE» EN PRENANT COMME MODÈLE LA MÉTASTASE D'UN CANCER RÉNAL À CELLULES CLAIRES

P. COUCKE (1), Z. JÁNVÁRY (2), N. JANSEN (3)

RÉSUMÉ : La radiothérapie en conditions stéréotaxiques, guidée par l'imagerie embarquée, est une alternative valable aux autres modalités de traitement ablatif, en particulier dans le contexte du cancer rénal métastatique (mRCC). L'efficacité du traitement dépend de la dose totale et la dose par fraction et se traduit en Dose Biologique Efficace (BED). Les techniques actuelles permettent d'appliquer des doses par fraction élevée (> 8 à 10 Gy), ce qui se traduit en effet biologique fondamentalement différent de celui observé dans le contexte d'une radiothérapie conventionnelle, résultant en un taux de réponse local atteignant 80 à 90%. Ce taux de réponse contredit le concept historique de tumeur «radiatorésistante». L'effet thérapeutique s'explique en partie par un effet anti-angiogénique majeur induit par la réponse apoptotique des cellules endothéliales dans la tumeur. Ceci ouvre de nouvelles perspectives, en particulier dans le domaine des traitements combinant radiothérapie ablatif et substances anti-angiogéniques.
MOTS-CLÉS : Cancer du rein - Métastase - Traitement ablatif - Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF ABLATIVE RADIOTHERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER :

A TUMOUR DEEMED RADIATION RESISTANT

SUMMARY : Image guided Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT), is a valuable alternative to other ablative approaches, especially in the context of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The efficacy of this treatment depends on the Biological Effective Dose (BED). The BED is determined by total dose and dose per fraction. The technical possibility of applying high dose per fraction (> 8-10 Gy), yielding a distinct biological response which is fundamentally different from the one observed with conventional irradiation, offers high response rates (80-90%) in a tumour which was historically considered "radio resistant". As a part of the increased radiobiological effect can be attributed to vascular catastrophe (endothelial apoptosis triggered by high fractional dose), there is a rationale to investigate association of SBRT and agents targeting tumour angiogenesis in mRCC in upcoming clinical trials.

KEYWORDS : Metastatic renal cell cancer - Ablative treatment - Stereotactic body radiotherapy

INTRODUCTION

La radiothérapie ablatif est un concept issu des progrès faits en radiothérapie de haute précision. L'introduction de l'imagerie embarquée sur les accélérateurs et donc de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT = Image Guided Radio-Therapy), ainsi que l'optimisation de la dosimétrie par *planning inversé* et modulation d'intensité du faisceau (IMRT = Intensity Modulated Radio-Therapy), permettent aujourd'hui d'envisager des traitements caractérisés par une augmentation significative de l'efficacité biologique (BED = Biological Effective Dose) (1, 2). Ceci est d'autant plus vrai que, dans le cas de cible en mouvement, mouvement entre autres induit par la respiration du patient, des techniques dites de «gating» et «tracking» permettent de réduire les marges à prendre en considération pour s'assurer qu'à chaque instant de l'irradiation, la cible se trouve dans le champ. La réduction de ces marges est un pré-requis pour éliminer autant que possible l'irra-

diation des tissus sains au pourtour de la cible (1, 2).

On a eu tendance à clamer que les métastases de cancer rénal (mRCC) sont des cibles peu «radiosensibles». La radiosensibilité dépend, bien entendu, en premier — mais pas uniquement — de la dose physique totale que l'on peut appliquer. Si on considère une cible métastatique entourée de tissus sains radiosensibles, la limite de la dose totale applicable sera déterminée par le niveau de tolérance des tissus sains avoisinants. Si, par ailleurs, la radiosensibilité intrinsèque de la cible est inférieure à la moyenne observée en clinique, il n'est pas étonnant que ces cibles soient taxées de radiatorésistantes. La radiosensibilité de la cible dépend également de la dose par fraction et de la manière dont le tissu considéré réagit à un changement de la dose par fraction (le facteur α/β). Une augmentation significative de la dose par fraction peut avoir un effet majeur sur le BED. Maintenant que, techniquement, il n'y a presque plus de limite sur les possibilités d'augmenter le BED au niveau de la cible sans pour autant dépasser le niveau de tolérance des structures avoisinantes, il y a lieu de reconsidérer la radiothérapie comme modalité de traitement ablatif. Nous voulons illustrer ce propos

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service,
(3) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(2) Radiothérapeute-Oncologue, University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Hongrie.

en prenant comme exemple la métastase du cancer du rein.

LE POTENTIEL DU TRAITEMENT ABLATIF DANS LE CANCER RÉNAL COMPTE TENU DES EFFETS PEU PROBANTS DES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Le cancer rénal a une incidence de 60.000 cas par an dans la communauté européenne (3). Ce type de tumeur représente approximativement 2% de tous les cancers (4). L'incidence semble augmenter de façon constante et l'augmentation est de l'ordre de 1 à 6%. L'incidence est la plus élevée entre la sixième et huitième décades, avec une prédominance masculine (H/F = 1,5/1). Un patient sur trois présente des métastases d'emblée au diagnostic et 30% des patients vont développer une dissémination à distance au décours de la maladie. Donc, *in fine*, 50 à 60% de ces patients vont se présenter avec des métastases à distance (5). La forme histologique la plus fréquente est l'adénocarcinome à cellules claires (75-85%). Elle représente à elle seule 90% des métastases. De plus en plus, on fait le constat d'une hétérogénéité dans ce groupe de patients, avec des profils histologiques et moléculaires variés, expliquant une évolution clinique disparate.

Avant l'avènement des traitements ciblés, et en particulier les inhibiteurs d'angiogenèse, la survie médiane en cas de mRCC était de 6 à 12 mois et la survie à 2 ans était au mieux à 10-20% (6). Depuis l'utilisation de ces médicaments ciblés (sorafinib, sunitinib, pazopanib, bévacizumab, temsirolimus, évérolimus), la survie globale varie de 14,8 à 26,4 mois (7, 8). Le taux de réponse globale (partielle plus complète) varie de 1,8% à 40% (9). La survie sans progression est en moyenne de 8 à 9 mois, mais la sélection des patients est primordiale (10). Il est bien reconnu dans les essais de traitement systémique que les patients avec mRCC peuvent être stratifiés en trois groupes selon les critères de Motzer (risque favorable, intermédiaire et haut) (11).

Le consensus du groupe génito-urinaire de l'EORTC, en 2009, stipulait que la néphrectomie est une composante importante dans l'approche multimodale des cancers rénaux métastatiques d'emblée. Elle peut sporadiquement induire des régressions des métastases à distance présentes de façon synchrone. Associée à une immunothérapie, elle a le potentiel d'améliorer la survie (12, 13). La place des traitements ciblés dans cette constellation restait

à définir (14). Par contre, pour les métastases métachrones, la réponse aux cytokines étant faible (10 à 15%), on s'est orienté de plus en plus vers un traitement par sunitinib ou bévacizumab plus interféron pour les patients de risque faible ou intermédiaire. Pour les hauts risques, le temsirolimus a été recommandé (14).

Une revue Cochrane systématique des essais randomisés concernant ces traitements ciblés conclut que l'approche ciblée permet une amélioration de la survie sans progression, tant en première que seconde ligne. Toutefois, comme la réponse complète est rare, ces traitements ne peuvent être considérés comme curatifs (15). Par ailleurs, aucun de ces essais randomisés, comparant le traitement ciblé par rapport à un traitement placebo, n'a démontré une amélioration de la qualité de vie, ce qui, dans le contexte d'un traitement non curatif est, plutôt gênant. En effet, ce traitement «ciblé» provoque souvent fatigue, asthénie, thrombopénie, anémie, neutropénie, infections et hyperglycémie (9).

Ce constat «d'échec» concernant les médicaments ciblés, fait suite à une première revue Cochrane concernant l'effet de l'immunothérapie sur la survie des patients mRCC. La probabilité de réponse (partielle ou complète) est de 12%, avec une survie médiane de 12 mois (variant de 6 à 28 mois) (16). Là aussi les conclusions sont lapidaires : l'immunothérapie n'influence pas de façon significative la survie des patients mRCC.

On est donc en droit de se demander s'il ne faudrait pas envisager une approche locale ablativ, en particulier si on se trouve devant une charge tumorale restreinte puisque les traitements systémiques sont généralement considérés comme peu efficaces.

DE LA CHIRURGIE ABLATIVE VERS LA RADIOTHÉRAPIE ABLATIVE

Les chirurgiens ont d'emblée compris l'intérêt d'une chirurgie ablativ dans le RCC et le mRCC. La chirurgie de type «nephron-sparing» est devenue une approche «standard», mais dépend forcément du volume tumoral initial (17, 18). Même dans le contexte de mRCC, la chirurgie rénale semblerait garder une place. Elle se présente classiquement sous deux formes : la résection de la lésion primaire et des métastases synchrones associées (néphrectomie/métastasectomie), la résection de la lésion rénale primaire avant l'initiation des traitements systémiques (néphrectomie

cytoréductrice) (19). A cela on peut rajouter un troisième cas de figure : la résection des métastases métachrones (métastasectomie).

Pour les deux premiers scénarios, on a rapporté dans la littérature la possibilité que la résection de la tumeur primaire puisse, dans certains cas, induire une disparition complète des métastases à distance (20). Ce phénomène est attribuable à divers mécanismes possibles: l'abolition de l'effet immunosuppresseur par la tumeur primaire, les changements au niveau des facteurs de croissance et/ou cytokines, une médiation hormonale, l'élimination de carcinogènes, une inhibition de l'angiogenèse, voire même des facteurs psychologiques. Cette observation n'est pas uniquement faite dans le contexte du RCC, mais a aussi été rapportée pour des tumeurs telles que neuroblastome, mélanome, lymphome et leucémie. De toute façon, enlever la tumeur primaire peut améliorer la réponse aux traitements systémiques. L'essai du South West Oncology Group a évalué l'adjonction de l'interféron-alpha 2b à la néphrectomie cytoréductrice et conclut à une amélioration significative de la survie de 3 mois (13). Le groupe EORTC a conduit un essai similaire (12). Les résultats des deux essais ont été regroupés et mettent en évidence une augmentation de la survie médiane de 7,8 à 13,6 mois (21). Les mécanismes à l'origine de cet effet sont méconnus et probablement divers, allant d'un effet immuno-modulateur (restauration de l'activité des cellules T par réduction de gangliosides sécrétés par la tumeur primaire) à la modification de la sécrétion des facteurs de croissance. Dans l'ère des traitements ciblés, la place de la néphrectomie cytoréductrice mérite d'être précisée, que ce soit en adjuvant ou en néo-adjuvant.

Pour le troisième scénario, la métastasectomie, les facteurs de bon pronostic sont, selon

le groupe du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York) : un intervalle sans maladie de minimum 12 mois depuis la néphrectomie initiale, un âge inférieur à 60 ans, une métastase solitaire, et une localisation secondaire dans le poumon plutôt que le cerveau (22). Signalons que l'approche chirurgicale, en particulier pour métastase pulmonaire, a été lancée déjà en 1939. On observe un potentiel de longue survie dans le contexte de la résection d'une lésion secondaire pancréatique avec, selon certains auteurs, une survie à 5 ans qui peut atteindre autour de 37 à 88%, ce qui semble un résultat nettement supérieur à celui d'autres séries chirurgicales pour la résection de métastases dans d'autres sites tels que le poumon (survie à 5 ans variant de 7 à 44%) (17, 23, 24). Cela reste inexplicé, mais on observe un intervalle libre en général plus long dans le contexte d'une métastase pancréatique (en moyenne largement plus de deux ans après la néphrectomie).

Les chirurgiens ont donc démontré, pour des cas sélectionnés, l'intérêt potentiel en termes de survie d'une approche ablative, tant pour la lésion rénale primaire que pour la lésion secondaire (10, 25-27) (tableau I).

LA RADIOTHÉRAPIE "ABLATIVE" : STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY (SBRT)

Hormis la chirurgie, on voit foisonner des publications sur différentes modalités ablatives comme la radiofréquence, la cryothérapie (destruction cellulaire à -40°C) et l'ultrason (30). L'approche, est en règle générale, invasive par voie percutanée, ce qui la différencie bien entendu d'une approche non invasive comme la SBRT. Si, historiquement, on a évoqué le concept de SBRT dans le cancer rénal, c'est essentiellement grâce à l'observation d'une

TABLEAU I. EFFICACITÉ DE LA CHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DES MÉTASTASES PULMONAIRES DE CANCER RÉNAL

Survie à	Résection R0	Résection R1 ou R2	Auteur (référence)
5 ans 10 ans	36% 26%	13% 7%	Friedel G. et al. (28)
5 ans	44%	22%	Fourquier P. et al (26)
5 ans	42%	22%	Pfannschmidt J. et al. (29)

R0 = résection micro- et macroscopiquement complète; R1 = résection incomplète avec résidus tumoraux microscopiques; R2 = résection incomplète avec résidus tumoraux macroscopiques

excellente réponse «locale» (+ 90%) dans le contexte de métastase cérébrale traitée par GammaKnife® (31, 32).

L'approche par SBRT peut également induire une régression dans les sites métastatiques non traités (effet abscopal) (33, 34). Pour expliquer ce phénomène, on évoque, bien entendu, les mêmes mécanismes que ceux décrits dans le contexte d'une régression spontanée de métastases à distance après ablation chirurgicale de la tumeur primaire. Quand il s'agit de radiothérapie, on s'accorde toutefois à retenir essentiellement deux hypothèses, l'une où la radiothérapie de type SBRT induit une réponse immunitaire, l'autre où celle-ci est à l'origine de facteurs anti-tumoraux et d'inhibiteurs de l'angiogenèse (34, 35). Ces phénomènes semblent dose-dépendants expliquant pourquoi on les observe plus particulièrement dans le contexte d'un traitement de type SBRT et pas après une radiothérapie conventionnelle (34). Signalons que le terme «abscopal» a déjà été utilisé pour la première fois en 1953 par Mole. Il indique simplement l'élimination d'une cible à distance du site traité (36). Les théories radiobiologiques ont, depuis, évolué vers un effet de type «bystander», mettant plus l'accent sur l'effet immuno-modulateur des radiations ionisantes, en particulier si des doses par fraction élevées sont utilisées.

Qu'en est-il du dogme de radiorésistance? L'effet dose-réponse a été étudié pour les patients porteurs de métastases osseuses. L'effet antalgique - sa rapidité d'apparition et sa durée dans le temps - dépend de l'efficacité biologique exprimé en BED (37). Cette étude, bien que rétrospective, a l'avantage d'avoir étudié le phénomène dose-réponse chez des patients pour lesquels aucune des lésions osseuses approchée par SBRT n'avait été préalablement traitée en radiothérapie conventionnelle. En particulier, pour des lésions spinales, le taux de contrôle radiologique peut atteindre 87% (38). Pour ce type de localisation et de tumeur fortement vascularisée, l'alternative chirurgicale comporte un risque non négligeable d'hémorragie (39, 40).

Le traitement hypo-fractionné (réduction du nombre de fractions et, simultanément, augmentation de la dose par fraction), poussé à l'extrême, est le traitement en une seule fraction (mono-fractionné). L'équipe du MSKCC à New York rapporte une série de patients porteurs de métastases extra-cérébrales d'un RCC et traités par radiothérapie mono-fractionnée

(dose prescrite variant de 18 à 24 Gy). Ces auteurs obtiennent un taux de contrôle local de 88%, comparé à 17%, si les patients sont traités par un schéma hypo-fractionné (trois à cinq fractions de 6 à 8 Gy) (41).

Ces données confortent les théories selon lesquelles la dose par fraction élevée n'a pas du tout le même effet biologique et ce dernier est probablement mal évalué par le modèle linéaire quadratique (42-46). D'après Fowler et coll., les taux de réponse observés sont inattendus si on calcule l'équivalence des doses selon l'approche classique (modèle linéaire quadratique) (44). Selon Fuks et Kolesnick, cette réponse exacerbée s'observe dès que l'on dépasse des doses par fraction de 8 à 10 Gy. La réponse majorée est expliquée par l'induction de l'apoptose (mort programmée cellulaire) des cellules endothéliales qui constituent la paroi des vaisseaux tumoraux (47, 48). Si la réponse est explicable par un effet anti-angiogénique, il semble logique d'évoquer la possibilité d'associer SBRT et traitement ciblé anti-angiogénique, pour autant qu'on soit capable d'en contrôler et limiter l'éventuelle toxicité cumulée (49).

Par ailleurs, on évoque également que ces doses uniques élevées sont à même de venir à bout de la radiorésistance des cellules souches tumorales. Ces cellules souches tumorales sont souvent résistantes à l'irradiation à cause des conditions environnementales, en particulier la présence d'hypoxie (50).

La clé du succès est donc l'application d'une dose par fraction élevée sur un volume circonscrit avec une décroissance rapide de la dose prescrite en dehors du volume cible. Ceci est possible grâce aux techniques de radiothérapie en conditions stéréotaxiques et guidée par imagerie. Nous illustrons ce propos par deux cas cliniques traités par technique CyberKnife® à dose ablative (fig. 1, 2).

CONCLUSION

La SBRT, en particulier dans le contexte du RCC, semble une alternative curative valable pour des patients oligo-métastatiques sélectionnés. Le taux de réponse est élevé et on observe un impact minimal sur la qualité de vie, le traitement se faisant de façon ambulatoire en un nombre extrêmement limité de fractions et de façon non invasive. Si le nombre de métastases est limité, le traitement ablatif de celles-ci permet, en effet, la «guérison» du patient et élimine le risque de formation secondaire de métastases. L'effet biologique majoré du trai-

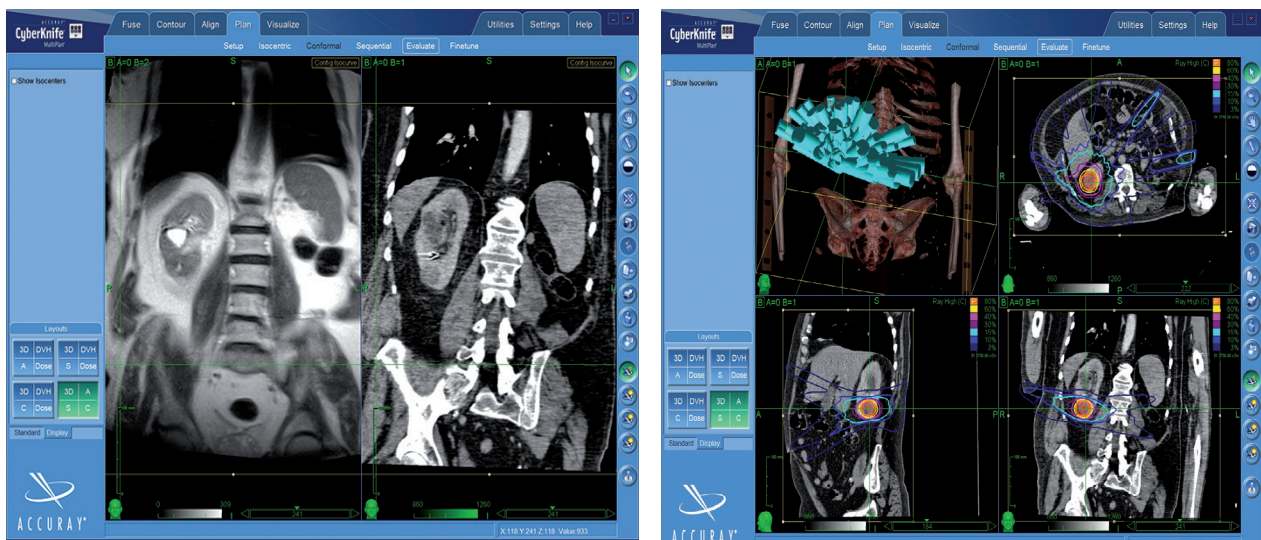


Figure 1. Patient présentant une nouvelle lésion rénale droite après néphrectomie gauche préalable pour RCC. A gauche, l'image par résonance magnétique nucléaire et par CT-scan. A droite, la dosimétrie effectuée sur Multiplan® pour une approche par CyberKnife®. On observe une décroissance rapide de la dose en dehors du volume cible. Ceci permet d'épargner les tissus sains au pourtour de l'isodose de prescription (volume en orange). L'isodose en bleu ciel ne représente que 10% de la dose prescrite au niveau de la cible et l'isodose en bleu foncé ne représente que 3% de la dose prescrite.

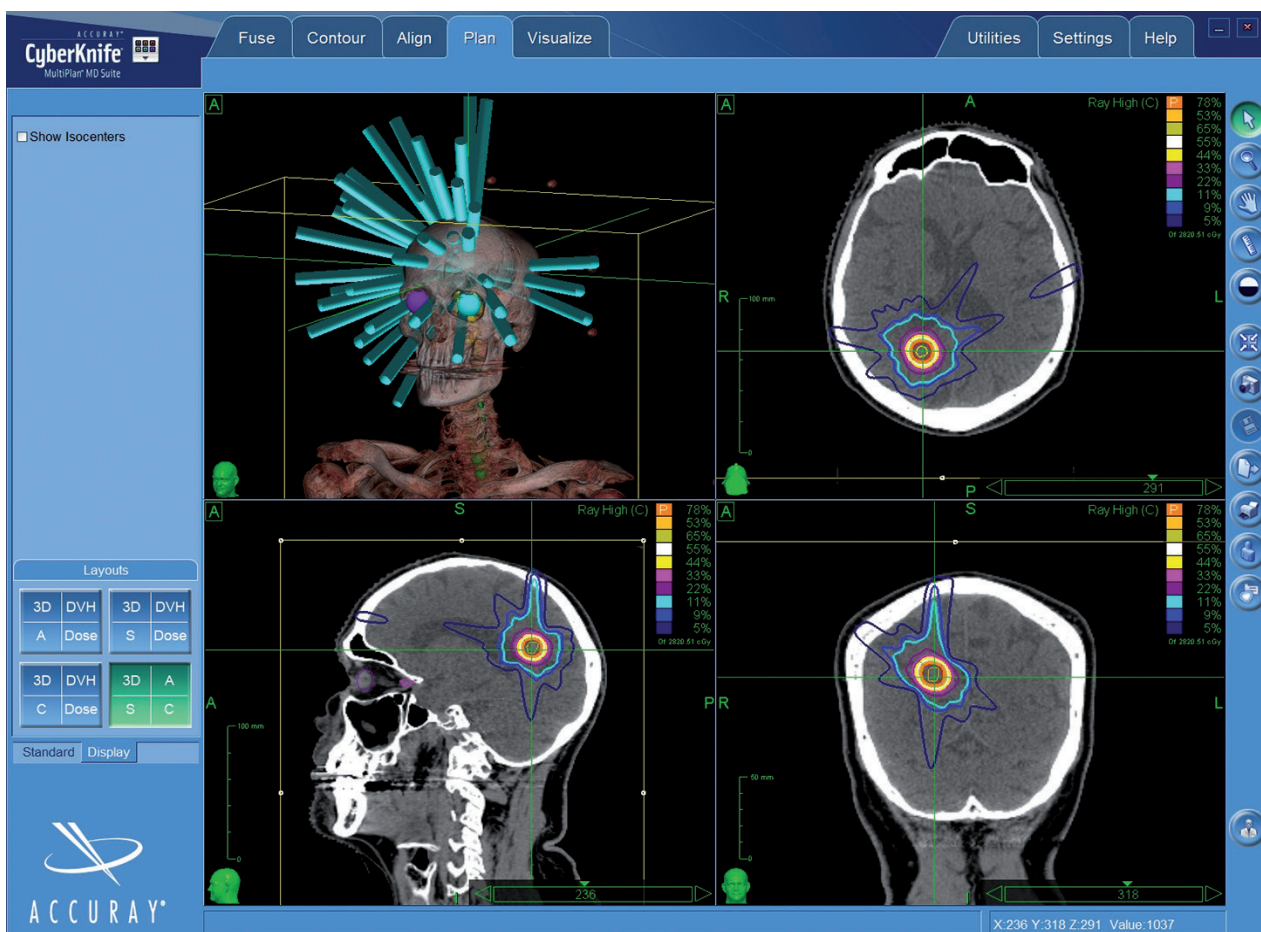


Figure 2. Présence d'une seule métastase cérébrale chez un patient préalablement traité pour RCC. L'isodose de prescription correspond à l'isodose 78% qui se conforme autour de la cible. La distribution de la dose au pourtour de la cible est caractérisée par une décroissance rapide de la dose, ce qui permet une radiothérapie mono-fractionnée.

tement par SBRT s'observe essentiellement à des doses par fraction au-delà de 10 Gy. Il s'explique par une modification profonde de l'effet biologique. Approcher ces patients par une radiothérapie hypo-fractionnée à doses réduites (typiquement 5 à 8 Gy), sous prétexte d'épargner les tissus sains, semble d'emblée une idée contre-productive. Par conséquent, les traitements SBRT à haute dose par fraction (> 10 Gy), doivent être effectués dans des centres aptes à conformer la dose au niveau de la cible, de façon telle qu'un fractionnement ne semble pas ou plus indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

- Coucke PA, Withofs N, Jansen N, et al.— Vers une radiothérapie chirurgicale : nécessité d'une radiothérapie guidée par l'imagerie. *Rev Med Liège*, 2010, **65** Spec no, 17-22.
- Bolle S, Louis C, Coucke PA.— Innovations technologiques en radiothérapie-oncologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 399-404.
- Boyle P, Ferlay J.— Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*, 2005, **16**, 481-488.
- Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB.— The natural history of metastatic renal cell carcinoma : a computer analysis. *J Urol*, 1978, **120**, 148-152.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM.— Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 865-875.
- Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, et al.— Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2003, **4**, 385-390.
- Hutson TE.— Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, **8**, 1723-1731.
- Chouhan JD, Zamarripa DE, Lai PH, et al.— Sunitinib (Sutent) : a novel agent for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Oncol Pharm Pract*, 2007, **13**, 5-15.
- Haddad H, Rini BI.— Current treatment considerations in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2012, **13**, 212-229.
- Escudier B, Szczylik C, Porta C, et al.— Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma : expert consensus. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, **9**, 327-337.
- Motzer RJ, Russo P.— Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2000, **163**, 408-417.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.— Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma : a randomised trial. *Lancet*, 2001, **358**, 966-970.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.— Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1655-1659.
- de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, et al.— EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer*, 2009, **45**, 765-773.
- Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al.— Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC) : a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*, 2011, **108**, 1556-1563.
- Coppin C.— Immunotherapy for renal cell cancer in the era of targeted therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, **8**, 907-919.
- Kuczyk MA, Anastasiadis AG, Zimmermann R, et al.— Current aspects of the surgical management of organ-confined, metastatic, and recurrent renal cell cancer. *BJU Int*, 2005, **96**, 721-727; quiz i-ii.
- Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, et al.— The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *Eur Urol*, 2010, **57**, 214-222.
- Russo P.— Multi-modal treatment for metastatic renal cancer : the role of surgery. *World J Urol*, 2010, **28**, 295-301.
- Papac RJ.— Spontaneous regression of cancer : possible mechanisms. *In Vivo*, 1998, **12**, 571-578.
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al.— Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer : a combined analysis. *J Urol*, 2004, **171**, 1071-1076.
- Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al.— Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2261-2266.
- Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, et al.— Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg*, 2009, **96**, 579-592.
- Strobel O, Hackert T, Hartwig W, et al.— Survival data justifies resection for pancreatic metastases. *Ann Surg Oncol*, 2009, **16**, 3340-3349.
- Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, et al.— Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 1994, **57**, 339-344.
- Fourquier P, Regnard JF, Rea S, et al.— Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, **11**, 17-21.
- Wronski M, Arbit E, Russo P, et al.— Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology*, 1996, **47**, 187-193.
- Friedel G, Pastorino U, Buyse M, et al.— Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases--the International Registry of Lung Metastases. *Zentralbl Chir*, 1999, **124**, 96-103.
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al.— Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2002, **74**, 1653-1657.
- Gillams A.— Tumour ablation : current role in the kidney, lung and bone. *Cancer Imaging*, 2009, **9** Spec No A, S68-70.
- Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C, et al.— Gamma knife surgery for cerebral metastasis. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1991, **52**, 87-89.

32. Marko NF, Angelov L, Toms SA, et al.— Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases. *World Neurosurg*, 2010, **73**, 186-193.
33. Wersall PJ, Blomgren H, Pisa P, et al.— Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 2006, **45**, 493-497.
34. Camphausen K, Moses MA, Menard C, et al.— Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res*, 2003, **63**, 1990-1993.
35. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al.— Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **58**, 862-870.
36. Mole RH.— Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol*, 1953, **26**, 234-241.
37. Jhaveri PM, Teh BS, Paulino AC, et al.— A dose-response relationship for time to bone pain resolution after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for renal cell carcinoma (RCC) bony metastases. *Acta Oncol*, 2012, **51**, 584-588.
38. Nguyen QN, Shiu AS, Rhines LD, et al.— Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, **76**, 1185-1192.
39. Ulmar B, Catalkaya S, Naumann U, et al.— Surgical treatment and evaluation of prognostic factors in spinal metastases of renal cell carcinoma. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2006, **144**, 58-67.
40. Muacevic A, Siebels M, Tonn JC, et al.— Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma : radiotherapy, radiosurgery, or surgery? *World J Urol*, 2005, **23**, 180-184.
41. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al.— Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, **82**, 1744-1748.
42. Guerrero M, Li XA.— Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol*, 2004, **49**, 4825-4835.
43. Brown JM, Koong AC.— High-dose single-fraction radiotherapy: exploiting a new biology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **71**, 324-325.
44. Fowler JF, Tome WA, Fenwick JD, et al.— A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **60**, 1241-1256.
45. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, et al.— Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol*, 2011, **6**, 34.
46. Park C, Papiez L, Zhang S, et al.— Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **70**, 847-852.
47. Fuks Z, Kolesnick R.— Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell*, 2005, **8**, 89-91.
48. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al.— Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*, 2003, **300**, 1155-1159.
49. Staehler M, Haseke N, Nuhn P, et al.— Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2011, **108**, 673-678.
50. Hill RP, Marie-Egyptienne DT, Hedley DW.— Cancer stem cells, hypoxia and metastasis. *Semin Radiat Oncol*, 2009, **19**, 106-111.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P.A. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : pcoucke@chu.ulg.ac.be