



HAL
open science

Tolérance de l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques

M. Le Bon, M. Lapeyre, J. Moreau, A. Bellière-Calandry, D. Pezet, A.
Abergel, R. Bellini, F. Kwiatkowski, P. Verrelle, F. Martin, et al.

► **To cite this version:**

M. Le Bon, M. Lapeyre, J. Moreau, A. Bellière-Calandry, D. Pezet, et al.. Tolérance de l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23 (5), pp.385-394. 10.1016/j.canrad.2019.02.004 . hal-02533062

HAL Id: hal-02533062

<https://hal.science/hal-02533062>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Tolérance de l'irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques

Tolerance of hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours

M. Le Bon ^{aa*}, M. Lapeyre ^a, J. Moreau ^a, A. Bellière-Calandry ^a, D. Pezet ^b, A. Abergel ^c, R Bellini ^d,
F. Kwiatkowski ^e, P. Verrelle ^a, F. Martin ^a, C. Benoît ^a

^a Département de radiothérapie, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

^b Département de chirurgie digestive et hépatobiliaire, CHU de Clermont-Ferrand, 1 rue Lucie-Aubrac,
63100 Clermont-Ferrand

^c Département d'hépto-gastroentérologie, CHU de Clermont-Ferrand, 1 rue Lucie-Aubrac, 63100
Clermont-Ferrand

^d Département de radiologie, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

^e Département de physique médicale, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-
Ferrand

*Auteur correspondant : Marielle Le Bon ; adresse actuelle : département de radiothérapie, centre
Léon-Bérard, 28 promenade Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon ; tél : 0478782649 ; fax :
0478785140 ; e-mail : Marielle.LEBON@lyon.unicancer.fr

Résumé

Objectif de l'étude.- Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective de la tolérance de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée hépatique.

Matériels et méthode.- De décembre 2013 à juin 2016, les dossiers de 25 patients ont été évalués après radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sur accélérateur Novalis TX[®] de 42 à 60 Gy en trois à cinq fractions. Les critères modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST) et RECIST ont été utilisés pour l'évaluation du contrôle local et la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 pour l'évaluation de la toxicité.

Résultats.- Le suivi médian était de 15,3 mois. La tolérance au traitement a été satisfaisante avec aucun évènement indésirable aigu de grade 3 ou plus et un seul tardif de grade 3 ou plus. Il a été mis en évidence un risque d'hémorragie tardive de l'artère hépatique plus élevé chez les deux patients porteurs d'une prothèse biliaire au contact de l'artère ($p=0,006$) et dans le volume irradié, sans corrélation avec la dose délivrée aux gros vaisseaux.

Conclusion.- La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée hépatique est un traitement efficace en termes de contrôle local avec peu d'effets secondaires à court et à long termes. Il convient d'être prudent chez les patients porteurs de prothèse biliaire se trouvant à proximité du volume cible car il peut exister un risque d'hémorragie de l'artère hépatique au contact de la prothèse.

Mots clés

radiothérapie stéréotaxique, hépatique, toxicités, hémorragie, artère hépatique

Abstract

Purpose.- The purpose of the study was to evaluate the outcomes of stereotactic radiation therapy for primary and secondary liver tumours in Jean-Perrin cancer centre (Clermont-Ferrand, France) in terms of efficacy and safety.

Materials and methods.- Between December 2013 and June 2016, 25 patients were included. Treatment was performed on a linear accelerator Novalis TX[®]. The prescription dose was 42 to 60 Gy in three to five fractions. Local control at 1 year was evaluated with modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST) and RECIST criteria. Acute and late toxicity were evaluated with Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 criteria.

Results.- Median follow-up was 10.5 months. Treatment tolerance was good with few side effects grade 3 or above, no acute toxicity and only one late toxicity. We have highlighted that hepatic artery haemorrhage was associated with the presence of a biliary prosthesis in contact with the artery ($p = 0.006$) and in the irradiation field. There was no correlation with the dose delivered to the artery and hepatic artery haemorrhage.

Conclusion.- stereotactic radiation therapy for liver tumours allow a good local control with few secondary effects. Caution should be exercised when treating patients with biliary prostheses in the vicinity of the target volume because there is a risk of haemorrhage of the hepatic artery in contact with the prosthesis.

Keywords

stereotactic radiotherapy, hepatic, toxicity, haemorrhage, hepatic artery

1. Introduction

Jusqu'à une période récente, la radiothérapie restait peu utilisée pour le traitement des lésions hépatiques, principalement en raison de la faible tolérance du foie à l'irradiation. Grâce au développement de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, qui permet de délivrer une dose suffisante pour contrôler la maladie hépatique tout en préservant le parenchyme hépatique, cette technique a toute sa place dans le traitement des lésions hépatiques. C'est une alternative prometteuse à la chirurgie (1, 31-34).

Dans cet article nous présentons nos résultats préliminaires sur les 25 premiers patients pris en charge par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour des lésions hépatiques primitives ou secondaires, notamment en termes de tolérance et de toxicité. L'objectif de notre étude était double. Dans un premier temps, il s'agissait de comparer de façon rétrospective les résultats de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour la prise en charge des tumeurs hépatiques à ceux de la littérature. Dans un second temps, le but était d'identifier des facteurs prédictifs de toxicité sur l'ensemble des lésions hépatiques (lésions primitives et secondaires confondues).

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Entre décembre 2013 et juin 2016, 25 patients (28 lésions) ont été pris en charge par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée sur accélérateur linéaire d'énergie Novalis TX®. Les critères de sélections étaient : une à trois lésions, un diamètre cumulé ne dépassant pas 6 cm, des patients oligométastatiques, une maladie extrahépatique contrôlée, des patients inopérables, non candidats à la résection ou à la transplantation, et pour les carcinomes hépatocellulaires, un score de Child-Pugh A ou B faible (jusqu'à un score de Child de 7).

Le diagnostic était basé sur l'examen histologique ou sur un faisceau d'éléments cliniques, biologiques et d'imagerie selon les critères diagnostiques de Barcelone pour les carcinomes hépatocellulaires. L'indication de radiothérapie stéréotaxique était posée lorsque les traitements standards de résection, transplantation, chimioembolisation ou radiofréquence n'étaient pas possibles. Cette indication était posée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en présence d'un chirurgien hépatique, d'un oncologue médical, d'un radiologue et d'un oncologue-radiothérapeute.

Les caractéristiques des 25 patients sont présentées dans le tableau 1 par localisation. L'âge moyen était de 69,6 ans. Chez un patient qui avait deux lésions simultanées, la plus petite lésion avait

été traitée par radiofréquence sur puis il avait bénéficié un mois après d'une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée de la lésion la plus volumineuse.

2.2. Planification et réalisation des traitements

Les irradiations ont été délivrés soit par arcthérapie dynamique soit par arcthérapie volumétrique modulée, en utilisant le logiciel de planification Iplan[®] pour l'arcthérapie dynamique et Eclipse[®] pour l'arcthérapie volumétrique modulée. L'arcthérapie dynamique a été utilisée pour 17 patients (17 lésions), pour traiter des lésions uniques à forme simple. La prescription était alors faite sur l'isodose 80%. Cette technique était le traitement de référence et a été privilégiée chaque fois que cela était possible, car elle permet une meilleure couverture du volume traité pour les cibles mobiles comme c'est le cas pour les tumeurs hépatiques. La modulation d'intensité rotationnelle (Rapidarc[®]) a été utilisée pour huit patients (11 lésions) lorsque les contraintes de doses dans les organes à risque ne pouvaient pas être respectées sans altérer la couverture des volumes cibles en arcthérapie dynamique. Cela correspondait à des lésions de forme complexe et/ou multiples et/ou situées à proximité d'un organe à risque creux comme l'estomac par exemple. L'arcthérapie volumétrique modulée permettait d'obtenir des isodoses concaves et d'épargner ces organes creux. Le modèle de calcul utilisé par le logiciel de dosimétrie était le Pencil Beam[®].

Pour les besoins de repositionnement par tomographie conique et pour le calcul du volume cible interne, des repères fiduciels de type *coils* ont été mis en place à proximité de la lésion chez 14 des patients traités. Des repères fiduciels n'ont pas pu être mis en place chez 14 patients (48,3 %), soit par impossibilité technique (sur décision du radiologue), soit parce que le repositionnement a pu être envisagé sur un autre repère (Lipiodol ou clip chirurgical).

Une scanographie de planification et une IRM de fusion ont été réalisés dans la position de traitement après mise en place des repères fiduciels. Le patient était immobilisé en décubitus dorsal dans un matelas à mémoire de forme, les bras dans des supports latéraux, les genoux dans une cale spécifique avec une compression abdominale. La scanographie a été réalisé sans, puis avec injection de produit de contraste. L'acquisition a été réalisée aux temps artériel, portal et tardif. Une compression diaphragmatique a été systématiquement réalisée (sauf contre-indications telle qu'un anévrisme de l'aorte abdominal ou impossibilité telle qu'un abdomen trop volumineux) de façon progressive jusqu'à obtention d'une amplitude de mouvement de la tumeur de moins de 1 cm. L'acquisition de la scanographie était faite en respiration libre avec évaluation de la régularité des cycles respiratoires. La scanographie en respiration libre servait de référence pour la dosimétrie.

Le volume tumoral macroscopique comprenait la prise de contraste visible au temps artériel pour les tumeurs primitives ou la prise de contraste au temps portal pour les métastases hépatiques. Le volume cible anatomoclinique incluait le volume tumoral macroscopique et une expansion

géométrique de 5 mm pour les carcinomes hépatocellulaires et les métastases et de 10 mm pour les cholangiocarcinomes (sans extension en dehors du foie). Le volume cible interne était obtenu grâce à la scanographie quadridimensionnelles. La délimitation du volume cible interne a été réalisée sur chaque coupe axiale des dix scanographies reformatées (correspondant aux différentes phases du cycle respiratoire). Elle était seulement possible lorsque la lésion était visible sur la scanographie après injection de produit de contraste. Lorsque la lésion n'était pas visible, c'est le volume « fiduciel » qui était délimité sur les dix scanographies reformatées et l'amplitude des mouvements des repères fiduciels était alors appliqué au volume cible anatomoclinique afin d'obtenir le volume cible interne de la tumeur. Le volume cible prévisionnel reprenait le volume cible anatomoclinique quadridimensionnel et une marge d'expansion géométrique de 3 mm en cas de mise en place de repères fiduciels (ou de 6 mm en cas d'impossibilité d'utilisation des repères) (2).

Pour les arthrothérapies dynamiques, la dose prescrite pour couvrir au minimum 95% du volume cible prévisionnel était de 48 Gy sur l'isodose 80% en trois fractions, deux fractions par semaine, si le score de Child était A (pour les carcinomes hépatocellulaires) et pour les lésions d'au plus 2 cm (pour les cholangiocarcinomes et les métastases). La dose était de 40 Gy sur l'isodose 80% en cinq fractions, deux fractions par semaine, si le score de Child était B (pour les carcinomes hépatocellulaires) et pour les lésions de plus de 2 cm (pour les cholangiocarcinomes et les métastases) ou si les contraintes de dose en trois fractions n'étaient pas respectées.

En arthrothérapie volumétrique modulée, en trois fractions, la dose prescrite à l'isocentre était de 60 Gy, trois fractions par semaine, avec pour contrainte une dose minimale de 48 Gy sur 95% du volume cible prévisionnel. En cinq fractions, la dose prescrite à l'isocentre était de 50 Gy, trois fractions par semaine, avec pour contrainte une dose minimale de 40 Gy sur 95% du volume cible prévisionnel.

Ces doses étaient modifiées en fonction des contraintes de doses aux organes à risque. La dose maximale reçue par 700 cm³ de foie devait être inférieure à 15 Gy (en trois fractions) ou 18 Gy (en cinq fractions) afin d'éviter la survenue d'une hépatite radique (3,4). La dose moyenne Dans le volume tumoral macroscopique hépatique était également un critère important pour les contraintes de doses dans les organes à risque. Un volume prévisionnel de l'organe à risque de 2 mm a été défini autour de la moelle épinière et de l'œsophage. Les contraintes de doses dans les organes à risque étaient celles préconisées par Timmerman [3].

Les caractéristiques des traitements des 25 patients pris en charge par irradiation stéréotaxique hypofractionnée hépatique sont présentées dans le tableau 2.

2.3. Suivi des patients

Le suivi des patients était organisé à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois avec une IRM hépatique ou une scanographie hépatique avec injection de produit de contraste, un bilan biologique avec dosage des enzymes hépatiques et un examen clinique. L'évaluation tumorale a pris en compte les modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) pour les carcinomes hépatocellulaires et les RECIST pour les cholangiocarcinomes et les métastases (5). La réponse locale a été considérée comme complète en cas de disparition complète de la lésion cible, comme partielle s'il y avait une diminution d'au moins 30% du diamètre de la lésion cible. Une progression a été définie en cas d'augmentation de plus de 20% du diamètre de la lésion cible. La maladie était considérée comme stable dans les autres cas. Toutes les IRM d'évaluation ont bénéficié d'une seconde lecture par un radiologue pour évaluation selon les mRECIST ou RECIST.

La toxicité a été évaluée rétrospectivement selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, V4) du National Cancer Institute (6). La toxicité aiguë a été définie comme tout évènement survenant dans les trois mois après le traitement et la toxicité tardive comme tous les évènements survenant au-delà de ces trois mois.

2.4. Statistiques

L'analyse statistique a débuté par la caractérisation des différents paramètres : pour les paramètres quantitatifs, moyenne, écart-type et extrêmes et en cas de distribution non gaussienne, médiane, intervalle interquartile. Pour les paramètres qualitatifs, nous avons dénombré les classes et calculé les fréquences. Les relations entre variables deux à deux ont consisté en test de corrélation si les deux variables étaient quantitatives (ou de corrélation des rangs de Spearman si les distributions étaient non gaussiennes), test *t* de Student ou H de Kruskal-Wallis si une des variables était qualitative, et test du Chi² pour deux variables qualitatives. L'analyse de la survie a été faite à l'aide de courbes de survies de type Kaplan-Meier et les comparaisons entre courbes grâce au test du Log-Rank. La significativité a été conclue avec le seuil de probabilité standard $p \leq 0.05$. La gestion des données et l'analyse statistiques a été faite à l'aide du logiciel SEM.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques dosimétriques

Les caractéristiques des données dosimétriques et techniques sont présentées dans le tableau 2 par localisation. La dose médiane prescrite était de 50 Gy au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (dose minimale médiane de 46,2 Gy dans le volume tumoral macroscopique et de 34,5 Gy dans le volume cible prévisionnel, dose maximale médiane de 54,3 Gy dans le volume tumoral macroscopique et de 56,5 Gy dans le volume cible prévisionnel). La dose médiane par fraction était de 10 Gy. 75% des lésions ont été traitées en cinq fractions et 25% en

trois fractions. L'énergie utilisée était de 6 MV. Les données dosimétriques aux organes à risques sont détaillées dans le tableau 3.

3.2. Contrôle local

Le suivi médian était pour l'ensemble des patients de 9,5 mois, pour les carcinomes hépatocellulaires de 13,1 mois, pour les cholangiocarcinomes de 9,3 mois et de 5,8 mois pour les métastases. Une évolution, d'une ou des lésions traitées, est survenue chez trois patients. Le taux de contrôle local à un an, défini comme l'absence de récurrence au niveau de la lésion traitée, était de 87% pour l'ensemble des patients, de 92% pour les carcinomes hépatocellulaires, 100% pour les cholangiocarcinomes et de 78% pour les métastases hépatiques (figure 1).

Le faible nombre de récurrence local ne permettait pas de conclure de manière significative sur l'incidence de la taille des lésions ni sur l'incidence de la dose délivrée en termes de contrôle local. Mais on notait une tendance à des doses reçues plus élevée chez les patients contrôlés localement, avec un meilleur taux de contrôle local pour des doses équivalentes en fractionnement à 2Gy par fraction avec un rapport α/β de 10 Gy (EQD_{2/10}) supérieures à 60 Gy par rapport à un EQD_{2/10} ≤ 60 Gy (p = 0,086) (figure 2). Le contrôle local était de 12,3 mois pour une EQD_{2/10} > 60 Gy et de 3,7 mois pour une EQD_{2/10} ≤ 60 Gy (p = 0,086). On notait également une tendance à un meilleur taux de contrôle local pour les lésions les plus petites (seuil à 30 mm, p=0,19) (figure 3).

3.3. Contrôle hépatique

Huit patients sur 25 (32%) ont eu une récurrence hépatique autre que la lésion traitée; il s'agissait de trois des 13 patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaires, soit 23%, d'un des deux patients pris en charge pour un cholangiocarcinome soit 50% et de quatre des dix patients pris en charge pour des métastases hépatiques soit 40%. Le taux de récurrence hépatique était plus important pour les métastases hépatiques que pour les carcinomes hépatocellulaires (p=0.026). On ne retrouvait pas de différence significative en termes de contrôle hépatique en fonction de la taille des lésions traitées, ni en fonction de la dose délivrée. Les taux de contrôle hépatique à un an étaient de 57% [35 ; 77] pour l'ensemble des patients, de 73% [42 ; 91] pour les carcinomes hépatocellulaires, 50% [9 ; 91] pour les cholangiocarcinomes et de 30% [6 ; 73] pour les métastases hépatiques.

3.4. Survie sans récurrence

Treize patients ont eu une récurrence intra- ou extrahépatique, dont cinq patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire, un pour un cholangiocarcinome et sept pour métastase hépatique. Il y avait au total 38% de récurrence dans la population traitée pour des carcinomes hépatocellulaires, 50% pour les cholangiocarcinomes et 70% pour métastases. La médiane de survie sans récurrence était de 16 mois pour l'ensemble des localisations, de 20 mois pour les carcinomes hépatocellulaires, non atteinte pour les cholangiocarcinomes et 6 mois pour les métastases. Les taux de survie sans récurrence à un an étaient

de 55% [34-74], et respectivement de 77% [50-92], 50% [9-91] et 20% [4-61] pour les carcinomes hépatocellulaires, les cholangiocarcinomes et les métastases hépatiques.

La probabilité de survie sans récurrence était plus faible pour les métastases hépatiques ($p = 0.041$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie sans récurrence en fonction de la taille des lésions traitées ($p = 0.29$), ni en fonction de la dose délivrée ($p = 0.28$).

3.5. Survie globale

Le taux de survie globale, toutes lésions confondues à un an était de 89% [68 ;97]. Le taux de survie globale à un an pour les patients atteints de carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome était de 100% et de 72% ceux atteints de métastases hépatiques.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale en fonction de la taille des lésions traitées, ni en fonction de la dose délivrée.

3.6. Tolérance et toxicité

La toxicité pendant le traitement a été évaluée chez les 25 patients. La toxicité aiguë, dans les trois mois suivant la fin de l'irradiation a pu être évaluée chez les 25 patients. Et la toxicité tardive, au-delà de trois mois après la fin de l'irradiation, chez 19 patients. La toxicité est rapportée pour l'ensemble des patients dans le tableau 4.

3.6.1. Toxicité aiguë

Aucune toxicité de grade 3 ou plus n'a été relevée pendant le traitement. Dans les trois mois qui ont suivi la fin du traitement, une toxicité aiguë de grade 3 ou plus a été retrouvée, il s'agissait d'une hépatopathie radio-induite avec une cholestase de grade 3, déjà présente avant l'irradiation et s'étant aggravée après le traitement (Tableau 4). Il n'était pas possible d'imputer la cholestase à l'irradiation ou à une progression de la maladie au niveau hépatique.

En analyse unifactorielle, le seul facteur prédictif significatif de toxicité aiguë était la dose reçue, avec un risque de toxicité aiguë plus élevée chez les patients ayant reçu une $EQD_{2/10} \geq 104,0$ Gy ($p=0,041$). Il existait une tendance concernant d'autres paramètres du traitement : la taille du plus grand diamètre lésionnel ($p=0,57$) et la dose moyenne au foie sain ($p=0,36$). Le nombre de fractions, la mise en place de repères fiduciels, la technique (archthérapie dynamique ou archthérapie volumétrique modulée) n'étaient pas prédictifs de la survenue de toxicité aiguë.

3.6.2. Toxicité tardive

Six cas de toxicité tardive de grade ≥ 3 ou plus ont été retrouvés : deux hémorragies digestives et quatre cas de toxicité biologique.

Les deux hémorragies de l'artère hépatique ont été retrouvées chez deux des trois patients porteurs d'une prothèse biliaire (Tableau 4). Ces deux saignements sont survenus sur l'artère hépatique au contact de la prothèse biliaire et ont nécessité une prise en charge chirurgicale avec embolisation artérielle pour ces deux patients. Ils recevaient respectivement un traitement pour une métastase de 3 cm en cinq fractions et deux métastases avec une taille cumulée de 5 cm en cinq fractions et avaient respectivement reçu des doses maximales en cinq fractions de 51,2 et 52,3 Gy au niveau de la prothèse (soit respectivement 156,9 et 254,1 Gy en EQD_{2/2}) et de 44,4 et 52,4 Gy en regard de la zone de saignement (soit respectivement 186,5 et 255,1 Gy en EQD_{2/2}). Le risque d'hémorragie était statistiquement plus élevé chez les patients avec une prothèse biliaire (p=0,006) mais aucun lien significatif n'a été retrouvé entre le risque d'hémorragie et la dose dans les gros vaisseaux (p=0,34).

En ce qui concerne les cas de toxicité biologique, il s'agissait de quatre hépatopathies radio induites, mais il n'était pas possible de les imputer directement à la radiothérapie ou à une progression intrahépatique de la maladie.

En analyse unifactorielle, le seul facteur prédictif significatif de toxicité tardive était la taille du plus grand diamètre tumoral (p=0,05). Un plus grand diamètre tumoral de plus de 30 mm était associé à risque de toxicité tardive plus élevé (p=0,02). Il existait une tendance concernant certains paramètres du traitement : volume tumoral macroscopique et volume cible prévisionnel (p>0,05), EQD_{2/10} et dose moyenne au foie sain (p>0,05), mais aucun n'était statistiquement significatif. Le type de lésion, le nombre de fraction, la mise en place de repères fiduciels, la technique (arthérapie dynamique ou arthérapie volumétrique modulée), le volume de foie sain recevant x Gy n'étaient pas prédictifs de la survenue de toxicité tardive (Tableau 5).

4. Discussion

Notre population est représentative de celle que l'on peut rencontrer en pratique clinique avec une majorité de carcinome hépatocellulaire et métastases (7). Malgré le faible effectif, les résultats en termes de contrôle local, contrôle hépatique, survie sans récurrence et survie globale sont comparables avec ceux de la littérature. Dans notre étude, l'état du parenchyme hépatique sous-jacent était plutôt favorable avec un score de Child-Pugh médian A et les tailles des lésions relativement petites avec un plus grand diamètre médian des cibles de 28 mm (extrême de 8 à 59 mm). Ces deux caractéristiques peuvent expliquer en partie nos résultats satisfaisants.

Seuls sept traitements ont été réalisés en trois fractions (de 15 Gy), délivrant une EQD_{2/10} de 104 Gy, car les contraintes dosimétriques dans les organes à risque n'étaient pas respectées. La majorité des traitements ont délivré une EQD_{2/10} de 60 Gy. La mise en œuvre systématique des moyens pour améliorer la délimitation et le traitement des tumeurs hépatiques (repères fiduciels, compression

abdominale, scanographie quadridimensionnelle avec ou sans tomographie par émission de positons quadridimensionnelle, *gating*) pourrait permettre d'augmenter la dose délivrée avec une $EQD_{2/10} \geq 60$ Gy. Dans notre étude, deux schémas de doses ont été utilisés, selon les études d'Andolino et al. et de Price et al. : trois fractions de 16 Gy ($EQD_{2/10}=104$ Gy) ou cinq de 8 Gy ($EQD_{2/10}=60$ Gy) (seule alternative proposée en cas de non-respect des contraintes de dose dans les organes à risque en trois fractions) [9,10]. Un schéma de décroissance de dose plus progressive, lorsque les contraintes de doses dans les organes à risque ne sont pas respectées, pourrait permettre d'augmenter la dose au volume cible.

Nous avons privilégié les arthrothérapies dynamiques ; seuls neuf traitements étaient des arthrothérapies volumétriques modulées, en raison d'un volume cible de forme complexe, de lésions multiples, ou de la proximité d'un organe à risque creux. Nous avons fait ce choix afin d'éviter le risque d'effet *interplay*, encore mal connu, spécifique à la RCMI, qui correspond à un jeu de « cache-cache » entre une lésion mobile et le mouvement des lames nécessaire à la modulation du faisceau. Cet effet peut être responsable d'une variation de la dose délivrée dans le volume cible prévisionnel, même s'il semblerait que l'impact de l'effet *interplay* soit infime en cas de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, du fait du temps d'irradiation relativement long (de 4 à 11 minutes) et de la répétition des cycles respiratoires pendant l'irradiation. En cas de recours à l'arthrothérapie volumétrique modulée, il convient, pour limiter l'effet *interplay*, de ne pas chercher à réduire le temps d'irradiation ni le fractionnement (on privilégiera dans ce cas des traitements en cinq fractions), d'utiliser plusieurs arcs (au moins deux) et enfin de ne pas trop moduler les lames. Compte tenu de nos résultats, nous continuerons de privilégier les arthrothérapies dynamiques.

Il s'agit ici de résultats préliminaires et l'effectif de nos sous populations en fonction du type tumoral est faible. La réponse tumorale pouvant être très variable d'un sous type à l'autre, nous ne pouvons pas conclure sur nos résultats en termes d'efficacité. Malgré le faible effectif de chacune de nos sous populations, nos résultats en termes de taux de survie à 1 an, contrôle local, contrôle hépatique, survie sans récurrence et survie globale sont comparables avec ceux de la littérature.

Dans la littérature, le taux de contrôle local à un an moyen pour les carcinomes hépatocellulaires, les cholangiocarcinomes et les métastases était respectivement de 84,5% (8–17), 50 à 100% (8,12,18–22) et 71 à 94% (8,17,23–28). Dans notre étude, ils étaient respectivement de 92%, 100% et 78%. On notait une tendance à un meilleur contrôle local chez les patients avec des lésions inférieures à 30 mm ($p=0,19$) et pour ceux recevant une $EQD_{2/10} > 60$ Gy ($p=0,086$). Ces résultats soulignent l'importance de la sélection des lésions à traiter et appuient l'importance d'une désescalade de dose plus progressive lorsque les contraintes de doses aux organes à risque ne sont pas respectées.

En ce qui concerne le contrôle hépatique, les résultats reflètent ceux de la littérature, notamment ceux de Mirabel et al. sur la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée hépatique par CyberKnife®

qui retrouvaient 36% de récurrences hépatiques pour les carcinomes hépatocellulaires, 50% pour les cholangiocarcinomes et 54% pour les métastases (8). Nous retrouvons dans notre étude respectivement des chiffres de 30%, 50% et 60% pour les carcinomes hépatocellulaires, les cholangiocarcinomes et les métastases. Le taux de récurrence hépatique était plus important pour les métastases hépatiques que pour les carcinomes hépatocellulaires ($p = 0.026$). Ces résultats soulignent non seulement l'importance de la sélection des lésions à traiter mais également l'importance de la sélection des patients selon le type de pathologie.

En ce qui concerne la survie sans récurrence, les résultats sont également concordants avec ceux retrouvés dans la littérature pour les cholangiocarcinomes et les métastases mais sont supérieurs pour les carcinomes hépatocellulaires, avec des taux de survie sans récurrence à un an respectivement à 77% [50-92], 50% [9-91] et 20% [4-61] pour les carcinomes hépatocellulaires, les cholangiocarcinomes et les métastases hépatiques. Mirabel et al. retrouvaient des probabilités de survie sans maladie à un an respectivement de 46%, 50% et 23% pour les carcinomes hépatocellulaires, les cholangiocarcinomes et les métastases (8). Ces résultats confirment l'importance de la sélection des patients avant une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée hépatique, tant sur la probabilité de contrôle local que sur le rapport bénéfice risque d'un tel traitement, en prenant en compte le risque de progression extrahépatique de la pathologie.

Le taux de récurrence hépatique était plus important pour les métastases hépatiques que pour les carcinomes hépatocellulaires ($p = 0.026$). Nous avons également relevé un taux de récurrence extrahépatique beaucoup plus important dans la sous population traitée pour des métastases hépatiques de 80 % à 1 an, de 50 % en cas de cholangiocarcinome et 23 % en cas de carcinome hépatocellulaire..

C'est pour ces raisons que les résultats, surtout en termes de survie sans récurrence et de survie globale, doivent être analysés pour chaque type de lésions (primaires ou secondaires).

La supériorité de nos résultats concernant les carcinomes hépatocellulaires peut être en partie expliquée par notre population de patients atteints de carcinome hépatocellulaire avec des facteurs pronostiques plutôt favorables (score médian de Child Pugh A, indice de performance selon l'OMS de 0-1, un seul patient avec indice de 2).

Pour la survie globale, nos résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans les différentes études retrouvées dans la littérature avec des taux de survie globale à un an en cas de carcinomes hépatocellulaire et de cholangiocarcinome de 100%. Dans la littérature le taux de survie à un an moyen est de 63% (allant de 32,3% à 77,9%) en cas de carcinome hépatocellulaires (7-11,13,14,16,17,26,29,30), de 83% en cas de cholangiocarcinome. L'analyse de la survie globale concernant le traitement des métastases est plus difficile, dépendant du primitif et du stade de la maladie. Dans notre étude, elle était de 72% à un an. Elle était également de 72% à un an dans l'étude

de Chang et al., de 91% dans l'étude de Mirabel et al. et de 85% dans l'étude de Méndez Roméro et al. (8,11,28).

Dans notre série, la médiane de survie sans récurrence était de 20 mois en cas de carcinome hépatocellulaire, non atteinte en cas de cholangiocarcinomes et de 6 mois en cas de métastases. Ces données concordent également avec celles que l'on retrouve dans d'autres études. Mirabel et al. rapportait une médiane de survie à 17 mois en cas de carcinomes hépatocellulaires et 10,5 mois en cas de métastases (8). Dans la littérature la médiane de survie en cas de cholangiocarcinome varie de 10,6 mois à 35,5 mois (8,18,20–22,26).

Ces chiffres traduisent l'importance de la prise en compte de la pathologie sous-jacente et de sa gravité. Il convient de bien évaluer le rapport bénéfice risque d'une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée hépatique dans le cadre des métastases compte tenu de l'évolution souvent péjorative à moyen terme au niveau extra hépatique. C'est un traitement à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire de la pathologie primitive.

Dans la littérature des complications à type d'insuffisance hépatocellulaire ou hépatopathie radio-induite, quelques hémorragies (ulcères gastro duodénaux), quelques sténoses (sténose biliaire, sténose duodénale) sont retrouvées principalement (23,26,27). Mirabel et al. ont rapporté, toutes localisations confondues, 10% de toxicité de grade 3 ou plus : duodénale (4,2%), hémorragique (0,8%), gastrique (2,5%), douleur (3,3%), ictère (0,8%), asthénie (2,5%), dermatite (0,8%), anémie (0,8%). Ils ont également rapporté 2,5% de décompensation de cirrhose dans les 3 mois après le traitement, 12,5% de cas de toxicité lors de la pose des repères fiduciels et 48,3% de cas de toxicité aiguë tout grade confondu (8). Dans la littérature, seul l'âge apparaît comme un facteur limitant en termes de toxicité avec une augmentation du risque de toxicité tardive avec l'âge.

Dans notre étude nous n'avons retrouvé aucune toxicité de grade 3 ou plus pendant le traitement. Dans les 3 mois qui ont suivi la fin du traitement, une toxicité aiguë de grade 3 ou plus a été retrouvée, il s'agissait de l'aggravation d'une cholestase déjà présente avant le traitement (passant d'un grade 2 à un grade 3).

Le seul facteur prédictif significatif de toxicité aiguë était une $EQD_{2/10} > 104$ Gy ($p=0,041$). Il existait une tendance concernant d'autres paramètres du traitement : taille du plus grand diamètre lésionnel ($p=0,57$) et dose moyenne dans le foie sain ($p=0,36$). Le sexe, l'état général des patients, le fractionnement, la mise en place de repères fiduciels, la modulation d'intensité n'étaient pas prédictifs de la survenue de toxicité aiguë.

Dans notre étude, nous avons retenu six cas de toxicité tardive de grade 3 ou plus : deux hémorragies de l'artère hépatique et quatre cas de cholestase. Les hémorragies sont survenues chez les patients porteurs de prothèse biliaire se trouvant dans les champs d'irradiation et l'origine du

saignement était dans les deux cas sur l'artère hépatique au contact de la prothèse biliaire. Le risque hémorragique n'était pas en rapport avec la dose reçue aux gros vaisseaux, notamment à l'artère hépatique mais uniquement à la présence d'une prothèse biliaire dans les champs d'irradiation ($p=0,006$). Bien que la dose ne soit pas retrouvée comme facteur pronostique (faible nombre), il faut tenir compte des rayonnements diffusés au contact de la prothèse métallique et de la probable sous-estimation de la dose réellement reçue à proximité de la prothèse. En effet, les calculs par le système de planification des traitements (TPS) sont précis dans les hétérogénéités naturelles du corps humain mais en présence de dispositifs médicaux métalliques, certaines limites technologiques sont atteintes. En ce qui concerne les cholestases, il n'était pas possible de les imputer formellement à l'irradiation puisqu'il s'agissait de quatre patients en progression hépatique de leur maladie.

Le plus grand diamètre tumoral était un facteur prédictif significatif de toxicité tardive ($p=0,05$) avec un *cut-off* à 30 mm ($p=0,02$). Il existait une tendance concernant certains paramètres, mais non statistiquement significative : le volume tumoral macroscopique, le volume cible prévisionnel ($p>0,05$), l'E_{QD}_{2/10} et la dose moyenne au foie sain ($p>0,05$).

5. Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique hépatique est une technique en plein développement. C'est un traitement réalisable et accessible en routine clinique sur accélérateur linéaire permettant les traitements stéréotaxiques.

Les résultats sont prometteurs et la tolérance est bonne mais cette technique nécessite une bonne sélection des patients éligibles. A un an les taux de contrôle local sont de 87% et les taux de survie globale de 89% et les cas de toxicité aiguë ou tardive sont rares.

On soulignera cependant la nécessité d'être prudent chez les patients porteurs d'une prothèse biliaire à proximité immédiate du volume cible et dans les champs d'irradiation, en raison d'un risque d'hémorragie de l'artère hépatique au contact de la prothèse. En cas de présence d'une prothèse biliaire dans les champs d'irradiation, l'indication d'irradiation doit être discutée au cas par cas selon le rapport bénéfice risque.

L'effectif de cette étude est faible par rapport aux données de la littérature, notamment sur la toxicité mais elle nous a permis d'affiner nos traitements en termes de technique, de dose prescrite et de sélection des patients.

Pour la dose, nos résultats, ainsi que ceux de la littérature, en termes d'efficacité et de tolérance, nous encouragent à privilégier, si possible, les traitements délivrant une $E_{QD_{2/10}} \geq 60$ Gy et de diminuer cette $E_{QD_{2/10}}$ par paliers dégressifs selon les contraintes de doses aux organes à risque.

Nous avons noté un effet dose sur le risque de toxicité aiguë et un effet volume sur le risque de toxicité tardive. En effet, la toxicité aiguë était significativement plus élevée chez les patients qui avaient reçu une EQD_{2/10} de 104 Gy (p=0,041) et un plus grand diamètre tumoral supérieur à 30 mm était associé à un risque de toxicité tardive plus élevé (p=0,02).

A l'issue de ce travail, notre perspective est de proposer une meilleure sélection des patients en fonction du rapport bénéfice risque et de proposer une désescalade de dose progressive dans le but d'améliorer la tolérance de ce traitement sans en altérer l'efficacité antitumorale.

Cette étude concernait les résultats préliminaires sur les 25 premiers patients traités depuis la mise en place de la technique en décembre 2013. Depuis, cette technique est utilisée en routine et entre janvier 2017 et août 2018 plus d'une centaine de patients ont été traités. Les données de l'ensemble de ces patients feront l'objet d'une seconde étude.

Conflit d'intérêt

Aucun

Références

1. Bujold A, Dawson LA. Stereotactic radiation therapy and selective internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Radiother* 2011;15(1):54-63.
2. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S36-60.
3. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(4):215-22.
4. Bednarek C. Modèle prédictif de respect de contraintes de dose dans le foie sain en radiothérapie stéréotaxique hépatique. *Cancer Radiother* 2016;20(6-7):709.
5. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, Cuénod C-A. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(7-8):689-703.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). :196.
7. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential **phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma**. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1631-9.

8. Dewas S, Bibault J-E, Mirabel X, Fumagalli I, Kramar A, Jarraya H, et al. Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* 2012;7:166.
9. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e447-453.
10. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118(12):3191-8.
11. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJM, Nowak PCJM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006;45(7):831-7.
12. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. **Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma.** *J Clin Oncol* 2008;26(4):657-64.
13. Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12(3):218-25.
14. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer* 2010;10:475.
15. Choi BO, Choi IB, Jang HS, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC Cancer* 2008;8:351.
16. Kang J-K, Kim M-S, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012;118(21):5424-31.
17. Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(7):1301-9.
18. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, Høyer M. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2010;94(1):47-52.

19. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. **Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies.** *Int J Radiat Oncol* 2010;78(2):486-93.
20. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiation Oncol* 2011;99(2):120-3.
21. Ibarra RA, Rojas D, Snyder L, Yao M, Fabien J, Milano M, et al. Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta Oncol* 2012;51(5):575-83.
22. Barney BM, Olivier KR, Miller RC, Haddock MG. Clinical outcomes and toxicity using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol* 2012;7:67.
23. Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):823-30.
24. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. **Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases.** *J Clin Oncol* 2009;27(10):1572-8.
25. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol* 2007;67(3):793-8.
26. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, et al. Phase I **study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases.** *J Clin Oncol* 2009;27(10):1585-91.
27. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, Francescon P, Guglielmi R, Zanco P, et al. Image-guided **robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results.** *Anticancer Res* 2009;29(8):3381-4.
28. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117(17):4060-9.
29. Shin Y-J, Kim M-S, Yoo SY, Cho CK, Seo YS, Kang J, et al. Pilot study of stereotactic body radiotherapy for huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other therapies. *Tumori* 2010;96(1):65-70.

30. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J, Brade A, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2014;111(3):412-7.
31. Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, Lacornerie T, et al. Bases référentielles de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs ou métastases bronchopulmonaires, hépatiques, prostatiques, des voies aérodigestives supérieures, cérébrales et osseuses. *Cancer Radiother* 2018;22:660-681.
32. Debbi K, Janoray G, Scher N, Deutsch É, Mornex F. Doses aux organes à risque en radiothérapie conformationnelle et en radiothérapie stéréotaxique : le foie. *Cancer Radiother.* 2017;21(6-7):604-612.
33. Riou O, Azria D, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques : état de l'art. *Cancer Radiother* 2017;21(6-7):563-573.
34. Lacornerie T, Rio E, Mahé MA. Radiothérapie stéréotaxique hépatique : organes à risque, marges d'incertitudes, doses. *Cancer Radiother* 2017;21(6-7):574-579.

Légendes des figures

Figure 1. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : taux de contrôle local toutes lésions confondues (1), par carcinome hépatocellulaire (2), par cholangiocarcinomes (3), par métastases (4) ($n = 28$).

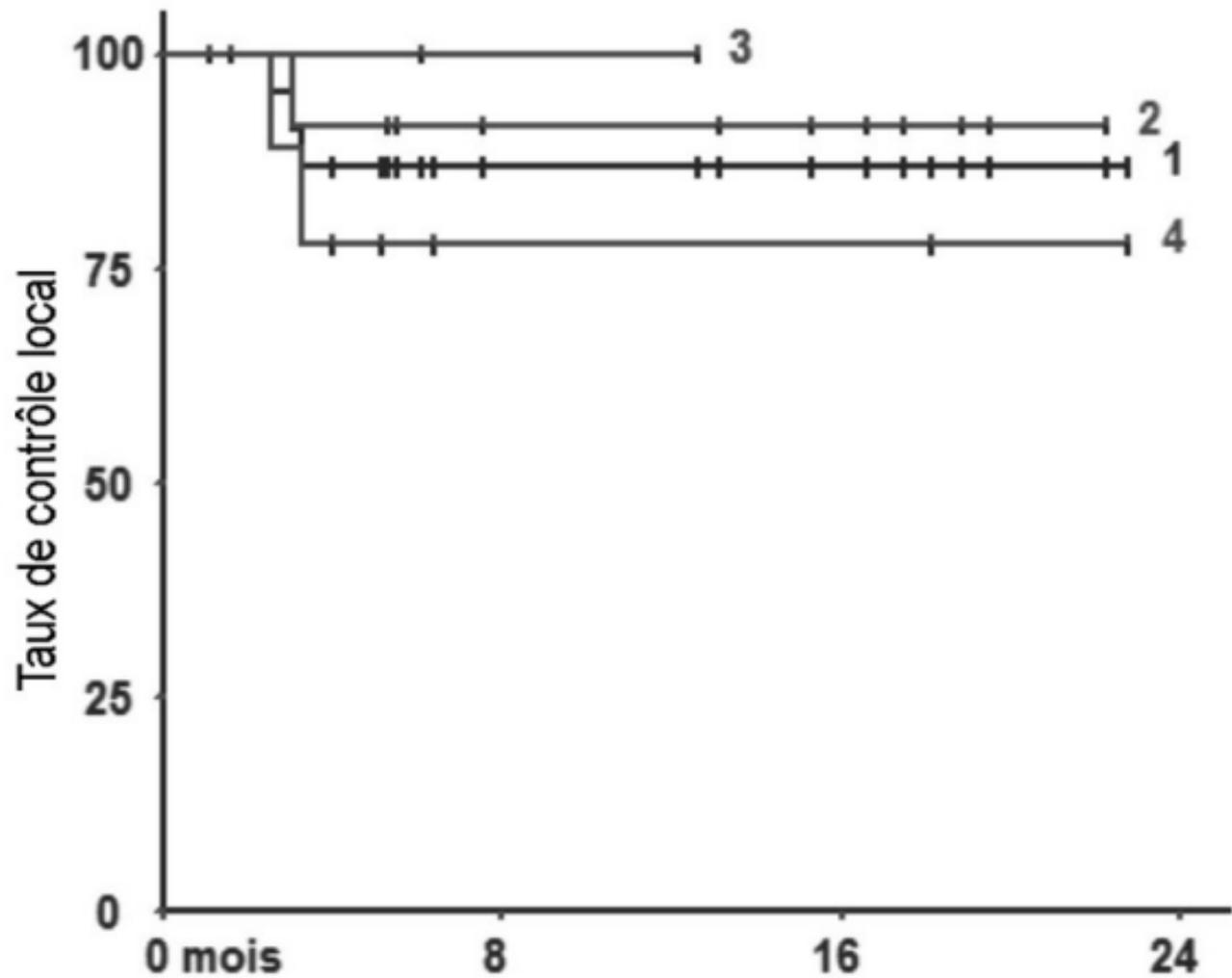
Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: Local control rates for all lesions (1), hepatocellular carcinoma (2), cholangiocarcinoma (3), metastases (4) ($n = 28$).

Figure 2. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : taux de contrôle local selon la dose équivalent à un traitement de 2 Gy par fraction avec un rapport α/β de 10 Gy ($EQD_{2/10}$) ; $EQD_{2/10} \leq 60$ Gy (1) ou >60 Gy (2) ($p = 0,086$; $n = 28$).

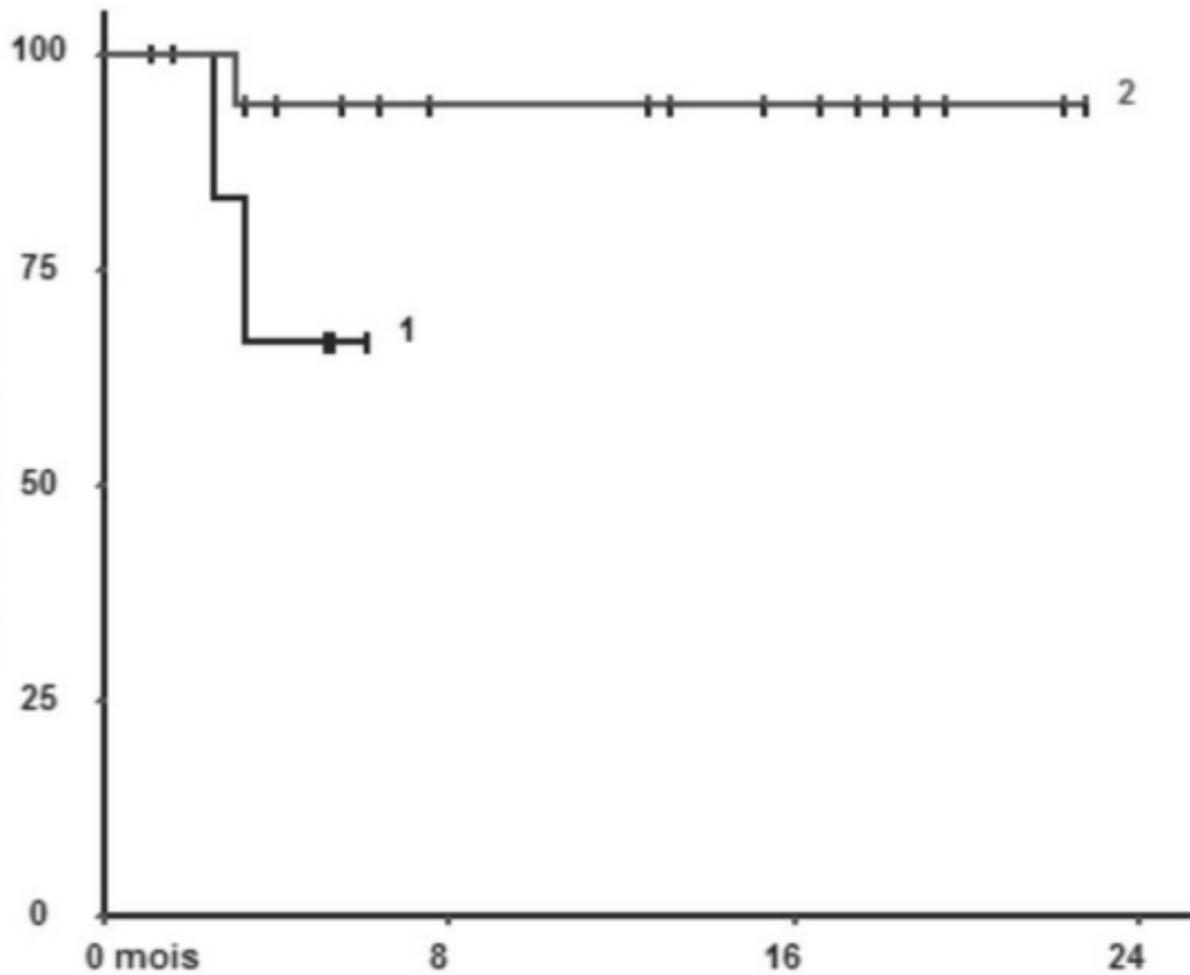
Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: Local control rates according to $EQD_{2/10} \leq 60$ Gy (1) or >60 Gy (2) ($n = 28$).

Figure 3. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : taux de contrôle local selon taille au plus 30 mm (2) ou plus de 30 mm (1) ($p = 0,19$; $n = 28$).

Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: Local control rates according to size ≤ 30 mm (2) or > 30 mm (1).



Taux de contrôle local



Taux de contrôle local

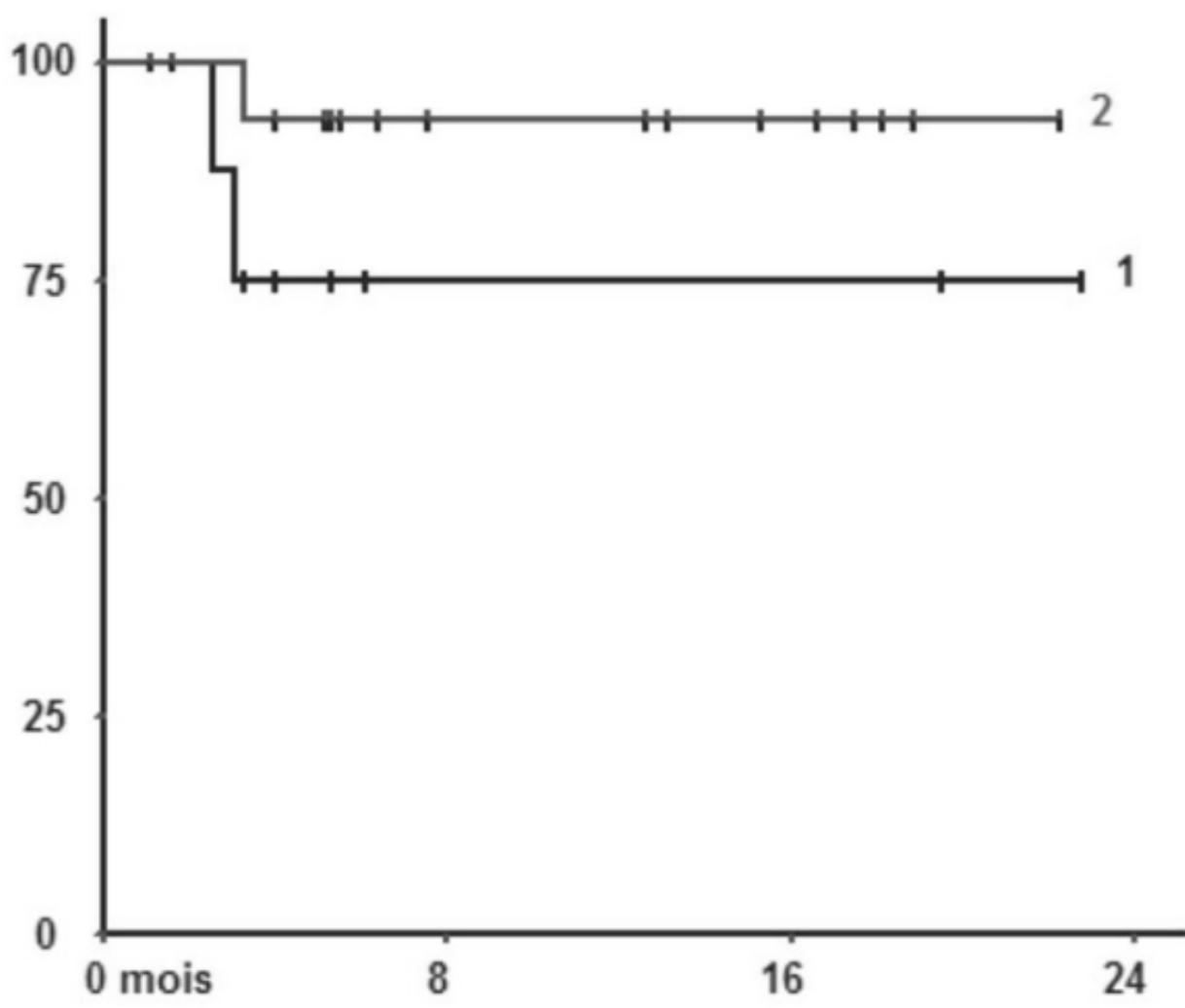


Tableau 1. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : caractéristiques des 25 patients de l'étude.

Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: patients characteristics (n = 25).

	Total	Carcinome hépatocellulaire	Cholangiocarcinomes	Métastases
<i>Total</i>	25	13	2	10 ^a
<i>Sexe</i>				
Homme	19	11	2	6
Femme	6	2	0	4
<i>Age, médiane (minimum– maximum)</i>	67 ans (47-85 ans)	67 ans(58-85 ans)	75 ans(66-84 ans)	66 ans(47- 85 ans)
<i>Indice de performance selon l'OMS</i>				
0	16	7	2	7
1	7	5	0	2
2	2	1	0	1
3	0	0	0	0
<i>Score de Child</i>	5	5	NA	NA
<i>Plus grand diamètre, médiane (étendue)</i>	28 mm (8-59 mm)	30 mm (8-58 mm)	30 mm (22-38 mm)	29 mm (13-54 mm)
<i>Traitement antérieur</i>				
Pas de traitement/ foie	15	6	2	7
Chirurgie	6	4	0	2
Radiofréquence	3	3	0	1
Chimioembolisation	3	2	0	0

Chimiothérapie	4	0	0	7
Thérapies ciblées	1	0	0	1
Radiothérapie	1	0	0	1
Prothèse biliaire				
Oui	2	0	0	2
Non	23	13	2	8

OMS : Organisation mondiale de la santé ; NA : non applicable

^a dont sept adénocarcinomes coliques

Tableau 2. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : caractéristiques des traitements reçus par les 25 patients de l'étude.

Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: treatment characteristics for the 25 study patients.

	Total		Carcinome hépatocellulaire		Cholangiocarcinome		Métastases	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Repères fiduciels	14 (50 %)	14 (50 %)	9	5	1	1	4	8
Compression abdominale	23 (82,1%)	5 (17,9%)	12	2	2	0	9	3
Scanographie quadridimensionnelle	19	8	11	3	0	2	7	7
Somme des volumes tumoraux macroscopiques, médiane (minimum–maximum)	28 mm (8-59 mm)		30 mm (8-59mm)		30 mm (22-38mm)		29 mm (13-54mm)	
Somme des volumes tumoraux macroscopiques, médiane (étendue)	34,2 cm ³ (0,4-221,4 cm ³)		38,4 cm ³ (1,3-221,4cm ³)		20,9 cm ³ (11,9-30cm ³)		31,4 cm ³ (0,4-98,0cm ³)	
Somme des volumes cible anatomocliniques, médiane (étendue)	64,5 cm ³ (2,2-224,7 cm ³)		66,3 cm ³ (14,4-224,7 cm ³)		73,7 cm ³ (17,5-130 cm ³)		61,5 cm ³ (2,2-154,8 cm ³)	
Somme des volumes cible internes, médiane (étendue)	110,9 cm ³ (11,6-364,7 cm ³)		99,2 cm ³ (15,9-364,7 cm ³)				126,5 cm ³ (11,6-239 cm ³)	
Somme des volumes cible prévisionnels, médiane (étendue)	150,0 cm ³ (20,1-454,6 cm ³)		147,0 cm ³ (40,4-454,6 cm ³)		160,8 cm ³ (147,7-173,9 cm ³)		151,6 cm ³ (20,1-311,6 cm ³)	
Dose totale, médiane (étendue)	50 Gy (42-60 Gy) 3-5 fractions		50 Gy/ 3-5 fractions (42-60 Gy)		54 Gy/ 3-5 fractions (48-60 Gy)		50 Gy/ 3-5 fractions (48-60 Gy)	
Nombres de fractions	3	5	3	5	3	5	3	5
Nombre de traitements	7	21	3	11	1	1	3	9

	104 Gy	60 Gy	104 Gy	60 Gy (n=4)	104 Gy	60 Gy	104 Gy	60 Gy
Dose totale EQD _{2/10}				49,6 Gy (n=1)				
Étalement, médiane (étendue)	6 j (4-8 j)	10 j (7-15 j)	7 j (6-8 j)	11 j (7-13 j)	4 j	14 j	7 j (4-9 j)	11 j (7-15 j)
Dose maximale au volume cible prévisionnel, médiane (étendue)	66,5 Gy (43,9- 69,4 Gy)	54,4 Gy (41,8- 63,8 Gy)	68,8 Gy (43,9- 69,4 Gy)	54,0 Gy (41,8- 63,8 Gy)	66,5	54,4	64,1 Gy (61,6- 67,8 Gy)	55,6 Gy (49,2-59,8 Gy)
Dose minimale au volume cible prévisionnel, médiane (étendue)	39,6 Gy (21,9- 47,8 Gy)	34,9 Gy (23,2- 56,4 Gy)	36,5 Gy (21,9- 39,5 Gy)	35,6 Gy (30,8- 56,4 Gy)	57,7	44,4	45,0 Gy (32,4- 47,8 Gy)	33,1 Gy (23,2-36,6 Gy)
Indice de conformité, médiane (étendue)	0,968 (0,69-1,45)		0,935 (0,853- 1,45)		0,893		1,02 (0,69-1,45)	

EQD_{2/10} : dose équivalent à un traitement de 2 Gy par fraction avec un rapport α/β de 10 Gy

Tableau 3. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : dose aux organes à risque.

Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: dose to organs at risk.

Organes	Trois fractions, médiane (étendue)	Cinq fractions, médiane (étendue)
<i>Côtes, dose maximale</i>	36,0 Gy (16,0-43,0 Gy)	39,0 Gy (19,0-54 Gy)
<i>Duodénum</i>		
Dose maximale	1,5 Gy (0,00-16,0 Gy)	3,5 Gy (0,00-32,0 Gy)
V _{15 Gy}	0 mL (0,00-0,00 mL)	
V _{18 Gy}		0 mL (0,00-5,66 mL)
<i>Estomac</i>		
Dose maximale	7,0 Gy (4,0-25,0 Gy)	11,0 Gy (0,00-62,0 Gy)
V _{21 Gy}	0 mL (0,00-0,01 mL)	
V _{28 Gy}		0,00 mL (0,00-87,0 mL)
<i>Foie</i>		
Volume de foie sain (<15Gy / <18Gy)	1270 mL (812-1553 mL)	1114 Gy (708-1591 mL)
V _{17 Gy}	389 mL (234-698 mL)	
V _{21 Gy}	254 mL (15,8-567 mL)	379 mL (58,9-707 mL)
Volume tumoral macroscopique, dose moyenne	10,5 Gy (8,87-15,2 Gy)	13,3 Gy (0,156-18,0 Gy)
<i>Paroi costale</i>		
Dose maximale	50,5 Gy (17,0-60 Gy)	43,0 Gy (20,0-60,0 Gy)
V _{30 Gy}	1,2 % (0,2-3,2 %)	1,92 % (0,0-16,7 %)
V _{40 Gy}	0 % (0,0-0,5 %)	0 % (0,0-11,03 %)
<i>Gros vaisseaux</i>		

Dose maximale	14,5 Gy (1,0-55,4 Gy)	40,8 Gy (2,8-52,0 Gy)
$V_{39 \text{ Gy}}$	0 mL (0-25 mL)	
$V_{47 \text{ Gy}}$		0 mL (0-6,34 mL)
<i>Prothèse biliaire</i>		34,3 Gy (0,4-52,3 Gy)

$V_{x \text{ Gy}}$: volume recevant x Gy

Tableau 4. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : répartition des différents cas de toxicité toutes lésions confondues chez les 25 patients de l'étude.

Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: toxicity events in the study population (n = 25).

	Grade 1-2	Grade 3-4
<i>Toxicité aiguë</i>		
Asthénie	0	0
Douleurs	5	0
Épithéliite	1	0
Cytolyse	4	0
Cholestase	7	4 dont 2 déjà présentes avant le traitement
Hépatopathie radio-induite	–	2
<i>Toxicité tardive</i>		
Hémorragie	–	2
Asthénie	–	–
Douleurs	7	1
Épithéliite	1 (avec fibrose cutanéomusculaire chez le même patient)	–
Cytolyse	4	0
Cholestase	7	7 dont 3 déjà présentes avant le traitement (mais 2 s'aggravant) et 1 sur déséquilibre diabétique
Hépatopathie radio-induite	–	6

Tableau 5. Irradiation stéréotaxique hypofractionnée des tumeurs hépatiques : analyse unifactorielle des facteurs prédictifs de toxicité tardive chez les 25 patients de l'étude.

Hypofractionated stereotactic radiotherapy for hepatic tumours: univariate analysis of factors predictive of late toxicity for the study population (n = 25).

	Toxicité tardive		
	Grade 0-1	Grade 2-3-4	<i>p</i>
<i>Sexe (H/F)</i>	73,7%	75%	0,68
<i>Age moyen</i>	70,6 ans	61,6 ans	0,05^a
<i>Indice de performance selon l'OMS</i>			0,37
0	10	5	
1	7	1	
2	2	2	
<i>Plus grand diamètre moyen</i>	27,6 cm	38,2	0,05^a
<i>Volume tumoral macroscopique moyen</i>	32,3 cm ³	49,6 cm ³	>0,05
<i>Volume cible prévisionnel moyen</i>	143,5 cm ³	169,9 cm ³	>0,05
<i>EQD_{2/10} moyenne</i>	68,3 Gy	78,4 Gy	>0,05
<i>Nombre de fractions moyen</i>	4,5	4,6	>0,05
<i>Foie</i>			
Volume moyen sain recevant 18 Gy pour les traitements en 3 fractions	1083,0 mL	1096,5 mL	0,96
Volume moyen sain recevant 15 Gy pour les traitements en 5 fractions	1163,5 mL	1177,0 mL	0,91
V _{21 Gy} moyen	281,1 mL	398,9 mL	0,24
Dose moyenne reçue par le foie sain	10,1 Gy	10,9 Gy	>0,05
<i>Dose maximale moyenne reçue par les gros vaisseaux</i>	33,3 Gy	38,9 Gy	>0,05
<i>Repères fiduciels, sans/avec</i>	RR 1[0,3-2,9]		0,62
<i>Arcthérapie, dynamique/volumétrique modulée</i>	RR 1,1 [0,4-3,4]		0,61
<i>Prothèse, oui/non</i>	RR 1,9 [0,5-7,2]		0,54

OMS : Organisation mondiale de la santé ; EQD_{2/10}: dose équivalente biologique à 2 Gy par fraction avec un α/β de 1 pour la tumeur ; V_{21 Gy} : volume de foie recevant 21 Gy ; RR : risque relatif

^a valeur statistiquement significative