



HAL
open science

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : résultats d'une étude rétrospective multicentrique

N. Scher, G. Janoray, F.-G. Riet, A.-G. Le Bayon, K. Debbi, S. Lévy, P. Louisot, P. Garaud, E. Chajon, I. Barillot, et al.

► **To cite this version:**

N. Scher, G. Janoray, F.-G. Riet, A.-G. Le Bayon, K. Debbi, et al.. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : résultats d'une étude rétrospective multicentrique. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23, pp.104 - 115. <10.1016/j.canrad.2018.07.138>. <hal-03485072>

HAL Id: hal-03485072

<https://hal.science/hal-03485072v1>

Submitted on 20 Dec 2021

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 CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : résultats d'une étude rétrospective multicentrique

*Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: results from a
retrospective multicentre study*

N. Scher ^{a*}, G. Janoray ^a, F.-G. Riet ^b, A.-G. Le Bayon ^a, K. Debbi ^a, S. Lévy ^a, P. Louisot ^a, P. Garaud ^a, E. Chajon ^b, I. Barillot ^a, É. Salamé ^c, R. de Crevoisier ^b, S. Chapet ^a, G. Calais ^a

^a Clinique d'oncologie radiothérapie, Centre Henry-S.-Kaplan, CHRU de Tours, 2, boulevard
Tonnellé, 37044, Tours, France

^b Département de radiothérapie, centre de lutte contre le cancer Eugène-Marquis, avenue de la
Bataille-Flandres-Dunkerque, 35000 Rennes, France

^c Département de chirurgie digestive, oncologique et transplantation hépatique, CHRU de Tours,
Chambray-lès-Tours, France

* Auteur correspondant : Nathaniel SCHER

nathaniel.scher@gmail.com

+33.6.58.31.21.82

Résumé

Objectif de l'étude.- L'objectif de ce travail était de écrire le contrôle local, la survie globale, la survie sans progression et la toxicité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques par CyberKnife® pour les carcinomes hépatocellulaires.

Matériels et méthodes.- Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective et multicentrique, menée au centre Eugène-Marquis à Rennes et au centre hospitalier universitaire Bretonneau à Tours, entre novembre 2010 et décembre 2016. Le traitement a été réalisé en situation de sauvetage, en d'attente d'une transplantation hépatique ou en dernier recours.

Résultats.- Cent-trente-six patients ont été consécutivement inclus dans l'étude. Le suivi médian était de 13 mois. La dose médiane totale prescrite était de 45 Gy en trois fractions sur 5 jours. Les taux de survie globale, de survie sans progression et de contrôle local à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 79,8% et 63,5% ; de 61,3% et 39,4% ; de 94,5% et 91%. Deux évènements de toxicité aiguë de grade 3 et deux de toxicité tardive de grade 4 ont été rapportés. Sept patients ont souffert d'une hépatite radio-induite classique et 13 d'une hépatite radio-induite non classique. Le stade selon les critères diagnostiques de Barcelone (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC), l'indice de performance selon l'Organisation mondiale de la santé et le volume cible prévisionnel étaient corrélés avec la survie globale en analyse de Cox unifactorielle.

Conclusion.- La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est un traitement efficace et bien toléré pour les carcinomes hépatocellulaires inopérables ou en attente de transplantation. La toxicité est principalement liée au terrain cirrhotique et implique une sélection des patients et des contraintes de doses strictes sur les organes à risque.

Mots clés

radiothérapie stéréotaxique, carcinome hépatocellulaire, CyberKnife®, contrôle local

Summary

Purpose.- The purpose of this paper was to describe local control, overall survival, progression-free survival and toxicity of CyberKnife®-based stereotactic body radiation therapy of hepatocellular carcinoma.

Material and methods.- Records of all the patients treated for hepatocellular carcinoma at the Eugene-Marquis cancer centre, Rennes and the Bretonneau hospital, Tours (France), between November 2010 and December 2016, were reviewed. Radiation therapy was performed as a salvage treatment, while awaiting liver transplantation or if no other treatment was possible.

Results.- One-hundred-and-thirty-six patients were consecutively included in the study. The median follow-up was 13 months. Median total dose prescribed, fractionation and overall treatment time were respectively 45 Gy, three fractions and 5 days. Overall survival, progression-free survival and local control rates at 1 year and 2 years were 79.8% and 63.5%; 61.3% and 39.4%; 94.5% and 91%. Two grade 3 acute toxicity events and two grade 4 late toxicity events corresponding to a duodenal ulcer have been reported. Seven patients underwent classic radiation-induced hepatitis and 13 patients showed non-classical radiation-induced hepatitis. Barcelona Clinic Liver Cancer stage, World Health Organisation grade and planning target volume were correlated with overall survival in univariate Cox analysis.

Conclusion.- Stereotactic body radiation therapy is effective and well-tolerated for inoperable hepatocellular carcinoma or as a bridge to liver transplantation. Toxicity is mainly related to cirrhotic background and requires a selection of patients and strict dose constraints

Keywords

SBRT, hepatocellular carcinoma, CyberKnife®, local control

1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire est la tumeur primitive hépatique la plus fréquente. Il se développe le plus souvent sur une hépatopathie chronique sous-jacente, une cirrhose dans 90% des cas [1]. Il représente la sixième cause de cancer la plus fréquente et la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde [2]. Une forte augmentation d'incidence a été constatée depuis 20 ans, probablement liée à plusieurs facteurs : l'accroissement des cas liés au virus de l'hépatite C (VHC), une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose. Il a été estimé par l'Institut national de veille sanitaire (INVS) et l'Institut national du cancer (Inca) que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1800 en 1980 à 7100 en 2008 et 8723 en 2012 et que son incidence continue à augmenter [3]. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose par échographie semestrielle et dosage de l'alpha-fœtoprotéine, est recommandé et permet de diagnostiquer le carcinome hépatocellulaire alors qu'il est curable dans plus de 70% des cas. Sa gravité tient aux caractéristiques de la tumeur elle-même et au terrain sur lequel elle se développe, la cirrhose, qui peut se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire.

Les traitements à visée curative comprennent la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la destruction percutanée. La transplantation hépatique n'est indiquée que chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, chez qui elle est considérée comme le traitement idéal car traitant la tumeur et sa cause. L'indication consensuelle de la transplantation hépatique est le carcinome hépatocellulaire strictement localisé au foie, soit unique et mesurant moins de 5 cm de diamètre, sous forme de deux ou trois nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou de thrombose sus-hépatique. Dans ces conditions, la transplantation hépatique guérit deux-tiers des patients. Des études rétrospectives ont montré à 5 ans des taux de survie globale de 63 à 80 % et des taux de récurrence de 4 à 20 % [4]. Cependant, des contre-indications fréquentes, liées au terrain (âge, état physiologique, comorbidités, alcoolisme actif, refus d'un traitement au long cours), et la pénurie de greffons en limitent les indications. La résection chirurgicale est indiquée pour les carcinomes hépatocellulaires sur cirrhose chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (score de Child-Pugh A), sans signe d'hypertension portale. Idéalement, la résection d'un carcinome hépatocellulaire doit consister en une résection anatomique comportant des

marges de 2 cm [4]. Dans ce contexte, des séries récentes ont rapporté des taux de survie sans récurrence à 5 ans estimés à 65% [4].

Chez des patients non éligibles au traitement chirurgical, la destruction percutanée par radiofréquence est une alternative et est envisageable si la tumeur mesure moins de 3 cm, si elle est accessible à la ponction sous échographie ou scanographie, et si elle se situe à distance du hile, des grosses voies biliaires et des gros vaisseaux. Une anastomose biliodigestive ou une ascite importante sont des contre-indications. Dans ces conditions, le taux de survie sans récurrence à 5 ans est estimé à plus de 60%. Pour les patients non éligibles à un traitement à visée curative, une chimioembolisation transartérielle (*transarterial chemoembolization*, TACE) ou une chimiothérapie ou une thérapie ciblée peuvent être réalisées. La chimioembolisation transartérielle permet une augmentation de la survie de 11%-27% à 24-63% à 2 ans [5]. Par ailleurs, il n'existe pas de chimiothérapie de référence pour le carcinome hépatocellulaire évolué. Le sorafénib est indiqué pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire non éligible à un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, ablation par radiofréquence, chimioembolisation transartérielle) ou en récurrence après un traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (indice de performance selon l'Organisation mondiale de la santé [OMS] de 0 à 2) et score de Child-Pugh A [6]. Le sorafénib augmente le taux de survie de 33% à 43% à 1 an comparé au placebo chez des patients ayant une fonction hépatique préservée [7].

La radiothérapie a longtemps été absente des recommandations internationales pour la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires, surtout en raison de la faible tolérance du foie à l'irradiation [8]. La radiothérapie conformationnelle avait une place limitée dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires du fait de l'irradiation importante des tissus sains hépatiques. Historiquement, elle a été associée à de forts taux de toxicité hépatique et à une faible efficacité [9]. Le traitement des lésions hépatiques par irradiation pose un double problème : délivrer une dose suffisante pour contrôler la tumeur hépatique tout en préservant le reste du parenchyme hépatique qui est souvent fragilisé par une cirrhose. Le développement des techniques modernes de radiothérapie permet de délivrer des doses ablatives tout en préservant les tissus sains. La première radiothérapie stéréotaxique hépatique a été décrite en 1995 par Blomgren et al. [10]. La radiothérapie était réservée généralement pour les patients non éligibles aux autres traitements et atteints d'un carcinome hépatocellulaire de pronostic défavorable. Les études concernant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques des carcinomes hépatocellulaires démontrent la faisabilité et la reproductibilité de la technique à plus grande échelle grâce aux accélérateurs de nouvelles générations, et avec des complications qui sont rares. Les résultats en termes de contrôle local sont excellents. L'ensemble de ces arguments font de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques une nouvelle alternative thérapeutique dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires.

Selon la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la radiothérapie en conditions stéréotaxiques doit être considérée comme un outil thérapeutique majeur des tumeurs du foie, à l'instar de son positionnement dans la prise en charge des tumeurs pulmonaires [11]. Si une dose biologique suffisante est délivrée, son efficacité et sa faible morbidité la placeraient au même niveau que les techniques plus invasives comme l'ablation par radiofréquence, avec des résultats récents supérieurs. Selon la Haute autorité de santé (HAS), les données issues des séries publiées ne sont pas suffisamment probantes pour utiliser la radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques en routine clinique [12]. Les experts étrangers qui ont élaboré les recommandations relatives au traitement du carcinome hépatocellulaire et les agences étrangères d'évaluation des technologies de santé soulignent les mêmes faiblesses et recommandent que ce traitement soit réalisé dans un contexte d'essais cliniques. Seul le National Cancer Comprehensive Cancer Network (NCCN) a considéré depuis très récemment la radiothérapie en conditions stéréotaxiques comme une alternative thérapeutique.

Nous présentons dans ce travail les résultats du traitement par CyberKnife® des carcinomes hépatocellulaires réalisé au centre hospitalier universitaire (CHU) Bretonneau de Tours et au centre Eugène-Marquis de Rennes.

2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective et multicentrique, reprenant les dossiers de tous les patients atteints de carcinome hépatocellulaire traité par CyberKnife® au centre Eugène-Marquis de Rennes et au CHU Bretonneau de Tours entre novembre 2010 et décembre 2016.

Les caractéristiques cliniques des patients et les caractéristiques tumorales ont été étudiées sur l'ensemble de la cohorte. Les données dosimétriques complètes ainsi que les critères de suivi de la cible tumorale (*tracking*) ont été étudiés uniquement sur la cohorte des patients de Tours.

Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils avaient satisfait les critères de sélection pour le traitement et débuté au moins une séance de radiothérapie. Les critères d'éligibilité au traitement était un score selon l'OMS inférieur ou égal à 2, la présence d'au plus trois lésions synchrones de carcinome hépatocellulaire, une taille tumorale totale (somme des lésions en millimètres) inférieure ou égale à 70mm, un score de Child-Pugh entre A5 et B8.

Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire a été posé par une équipe multidisciplinaire expérimentée et était basé sur un examen histologique ou un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie selon les critères diagnostiques de Barcelone (Barcelona Clinic Liver Cancer).

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques a été soit proposée en traitement de sauvetage après une chimioembolisation transartérielle, et/ou une ablation par radiofréquence et/ou une résection chirurgicale, en traitement d'attente d'une transplantation hépatique et en traitement de recours si aucune autre alternative thérapeutique n'était possible (patient inopérable ou contre-indication à la chimioembolisation transartérielle ou à l'ablation par radiofréquence). L'indication de radiothérapie en conditions stéréotaxiques a été retenue au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncohépatologie composée d'un hépatologue, d'un chirurgien hépatique, d'un radiologue et d'un oncologue radiothérapeute.

Avant de débiter le traitement, tous les patients ont effectué une scanographie thoracoabdominale et/ou une IRM hépatique multiparamétrique et un bilan biologique hépatique complet afin de calculer le score de Child-Pugh et le score selon la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). Le score « albumine–bilirubine » (ALBI) a également été calculé. Ce score a été proposé comme facteur prédictif de toxicité et de survie globale après radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Il permet de définir des valeurs seuil pour le grade 1 (inférieur ou égal à $-2,60$), le grade 2 ($-2,60$ à $-1,39$) et le grade 3 (supérieur à $-1,39$) suivant la méthode de l'article de Johnson et al. [13].

La radiothérapie stéréotaxique repose pour sa réalisation sur l'association de deux principes techniques :

- une identification la plus précise possible du volume lésionnel et ainsi que ses rapports anatomiques avec les structures à risque adjacentes par l'utilisation de techniques d'imagerie moderne ;
- une technique d'irradiation qui au moyen d'une collimation permet la convergence de multiples « mini faisceaux » de photons de haute énergie (rayons X de 6 MV) et de petites dimensions vers un foyer unique, repéré préalablement par la méthode stéréotaxique. L'utilisation de ce type de faisceaux permet une conformation aux tumeurs de petites tailles et leur irradiation avec une précision millimétrique [12].

Le CyberKnife® (Accuray, Sunnyvale, CA) est un système qui utilise un accélérateur linéaire monté sur un bras robotisé à six degrés de liberté et un système de guidage par l'image composé d'un système orthogonal avec deux sources d'imagerie de rayons X. Des repères implantés ou des repères osseux fiables sont utilisés pour localiser la tumeur en temps réel pendant la dispensation du traitement. Le CyberKnife® permet un suivi de la cible après création d'un modèle de corrélation entre des marqueurs externes et des marqueurs internes. Le patient est positionné sur une table elle-même également montée sur un bras robotisé à six degrés de liberté. La précision du système

CyberKnife® et l'imagerie réalisée en cours d'irradiation permet de délivrer des traitements avec une haute conformation et un fort gradient de dose [14].

Des repères fiduciels radio-opaques sont implantés en périphérie de la tumeur, servant de repère en avant et pendant chaque traitement. Chaque repère doit être fixe par rapport à la tumeur et par rapport aux autres repères. Cela permet de détecter des mouvements de translation (au moins un marqueur nécessaire) et rotation des repères fiduciels (au moins trois marqueurs nécessaires). L'implantation de ces marqueurs est nécessaire pour le suivi optimal du mouvement de la tumeur dans le foie et elle est réalisée entre 1 et 2 semaines avant la scanographie de planification. Les règles théoriques d'implantations sont :

- quatre à six grains d'or répartis dans et à la périphérie de la tumeur ;
- espacés de 2 cm, à 6 cm au plus de la cible ;
- répartis dans un champ de 20 cm au plus ;
- avec un angle de plus de 15° entre les grains ;
- les grains non colinéaires pour pouvoir être détectés par le système radiographique (les grains ne doivent pas se superposer sur les images à 45°).

Les contre-indications à la pose de repères fiduciels intrahépatiques sont l'ascite abondante et la dilatation des voies biliaires.

Au moins une semaine avant la scanographie de planification, des repères fiduciels ont été implantés selon une procédure standard [15] : l'implantation des repères fiduciels a été réalisée sous contrôle scanographique par un radiologue expérimenté. La scanographie abdominale a été réalisée en quatre phases : avant injection, artérielle, portale, tardive. Le radiologue choisit le niveau de coupes et le point de ponction. Sous contrôle scanographique, il a réalisé deux ponctions à l'aiguille 18G, larguant un à deux grains d'or par aiguille. Une hélice de contrôle est réalisée en fin de procédure.

Le patient a été positionné en décubitus dorsal allongé sur un matelas Accuray, les bras le long du corps avec une cale au niveau des genoux afin de réaliser la scanographie de planification. Les données d'imagerie ont été acquises dans la position de traitement en associant différentes modalités d'imageries complémentaires avec des coupes de 1,5mm. Les images sont d'abord acquises sans injection de produit de contraste et en respiration libre puis une acquisition au temps artériel à 30 sec, puis temps portal à 100 s et enfin un temps tardif à 5 min. Les images sont ensuite transférées sur le Picture Archiving and Communication System (PACS) et le logiciel Multiplan® (Accuray, Sunnyvale, CA). Par ailleurs, une IRM hépatique de repérage a été réalisée à chaque fois que cela était possible. Différentes séquences ont été acquises: T1 sans injection, T1 avec injection de gadolinium et T2, avec des coupes 1,25 mm.

Tous les patients ont été traités avec le CyberKnife® avec le logiciel de planification Multiplan®. Les imageries de simulation sont importées et recalées. La délimitation des volumes comprenait la délimitation des volumes cibles et des organes à risques suivant les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) à Rennes et suivant la méthode ci-après à Tours. Le volume tumoral macroscopique a été délimité sur l'IRM hépatique (si elle était disponible) puis retouché sur la scanographie. Le volume tumoral macroscopique correspondait à la prise de contraste visible sur la meilleure séquence de scanographie ou d'IRM. Le volume cible anatomoclinique comprenait le volume tumoral macroscopique avec une extension géométrique respectant les limites anatomiques. Dans la cohorte de Tours, la valeur de la marge utilisée entre volume tumoral macroscopique et volume cible prévisionnel a été recueillie pour chaque patient. En outre, la qualité de visualisation du volume tumoral macroscopique sur la scanographie de planification a été évaluée et classée en bonne ou mauvaise qualité de visualisation par un radiothérapeute, si une partie des contours du volume tumoral macroscopique ou son ensemble n'était pas visualisable sur les coupes scanographiques.

Les données dosimétriques suivantes ont été recueillies sur les patients de la cohorte de Tours : volume tumoral macroscopique, volume cible prévisionnel, volume du foie total, dose moyenne au foie sain, volume recevant 17 Gy (V17) foie sain, dose reçue par 700 cm³ (D700cm³) du foie sain, indice d'homogénéité et nouvel indice de conformité.

Le patient a été immobilisé sur la table de traitement. La position du patient est contrôlée par imagerie avant le traitement. Les images acquises lors de la planification sont comparées aux images acquises sur la table de traitement. Le CyberKnife® possède un système d'imagerie embarqué permettant une radiothérapie guidée par l'image. Une imagerie intrafraction est réalisée à intervalle de temps régulier suivant la stabilité du modèle de corrélation afin de gérer les mouvements pendant les fractions, de corriger les éventuels mouvements du patient et de guider le faisceau. Le système Synchrony de *tracking* respiratoire permet de suivre en temps réel les mouvements de la tumeur dans le temps.

Les patients ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et radiologique rapprochée. Ils avaient une évaluation tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois par la suite et comprenait un examen clinique et un bilan biologique à la recherche de signe d'insuffisance hépatocellulaire.

La surveillance radiologique comprenait une scanographie thoraco-abdominopelvienne ou une IRM hépatique si possible. L'évaluation de la réponse tumorale à la radiothérapie a été faite selon les critères modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST). La réponse au traitement a ensuite été classée comme réponse locale, complète ou partielle. La progression a été classée comme : progression hépatique exclusive (dans le champ exclusivement, en dehors du champ, dans le champ

et en dehors), comme progression hépatique et extra-hépatique ou comme progression extrahépatique exclusivement.

La réponse à la radiothérapie a été évaluée sur l'IRM hépatique ou sur la scanographie et prenait en compte les modifications de la vascularisation tumorale (critères mRECIST). La réponse au traitement a été classée en réponse complète en cas de disparition complète de l'hypervascularisation ou de la lésion ; en réponse partielle en cas de diminution d'au moins 30% de la partie rehaussée de la lésion cible ou de sa taille ; en progression en cas d'une augmentation de taille d'au moins 20% de la partie rehaussée de la lésion cible, ou de la taille de la lésion ou si une nouvelle lésion apparaissait. La maladie a été classée comme stable en cas d'absence d'argument pour une réponse partielle ou une progression.

La progression tumorale a été classée en récurrence intrahépatique dans le champ de traitement, si la lésion cible traitée progressait ou si une nouvelle lésion apparaissait dans ou au contact du volume cible prévisionnel. Sinon, la progression tumorale a été classée en progression : intrahépatique en dehors du volume cible, intrahépatique dans et en dehors du volume cible, intra- et extrahépatique et extrahépatique exclusivement.

La réponse histologique après la transplantation a été évaluée en fonction du taux de nécrose du volume tumoral irradié visible sur le compte rendu histologique de l'explant. Elle était classée en réponse histologique complète si la lésion traitée était nécrosée à 100% ou devant la présence d'une cicatrice fibrotique sans cellule tumorale visible; en réponse histologique conséquente si le taux de nécrose était de plus de 50%, en réponse histologique partielle si le taux de nécrose était inférieur à 50% et en l'absence de réponse histologique si aucune nécrose tumorale n'était visible. Les concentrations d'alpha-fœtoprotéine avant le traitement ont été recueillies lorsqu'ils étaient disponibles.

La toxicité aiguë a été définie comme apparaissant dans les 3 mois après la fin du traitement et la toxicité chronique comme survenant après 3 mois par rapport à la fin du traitement. La toxicité a été évaluée selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4. L'hépatite radio-induite a été définie selon Lawrence sous deux formes : l'hépatite radio-induite classique est définie comme une hépatomégalie anictérique associée à une ascite non carcinomateuse et/ou phosphatases alcalines supérieures à deux fois la limite supérieure normale ou la valeur avant traitement, le tout survenant entre 2 semaines et 3 mois après l'irradiation. L'hépatite radio-induite non classique est définie comme une élévation des transaminases supérieure à cinq fois la limite supérieure normale ou une dégradation du score de Child-Pugh de deux points ou plus en l'absence d'hépatite radio-induite classique.

Les variables continues ont été décrites par la médiane, le minimum et le maximum ; les variables catégorielles par des pourcentages. La date d'origine pour l'ensemble des analyses de survie était la date de la dernière séance de radiothérapie. Pour chacune des analyses, si l'évènement n'était pas observé au cours du suivi du patient ce dernier était censuré à la date de la dernière nouvelle. L'incidence de chaque évènement a été décrite par la méthode de Kaplan-Meier. L'influence des facteurs pronostiques sur la survenue de chaque évènement a été étudiée par des analyses unifactorielles à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox. Si des facteurs pronostiques étaient retrouvés statistiquement significatifs, ils pouvaient alors être intégré pour une analyse multifactorielle selon de modèle de Cox. Pour l'ensemble des analyses, la signification statistique a été considérée pour des valeurs de $p \leq 0,05$.

3. Résultats

Les caractéristiques des patients et du traitement sont résumées respectivement dans les tableaux 1 et 2. Cent-trente-six patients ont été consécutivement inclus dans l'étude, dont 87 à Tours et 49 à Rennes. Le suivi médian a été de 13 mois (11 mois pour les patients traités à Rennes et 15 mois pour ceux traités à Tours). Cent-vingt patients ont été traités pour une lésion unique, 16 pour deux lésions synchrones et deux pour trois lésions synchrones. Cinq patients ont été traités pour deux lésions métachrones et un pour trois lésions métachrones. Un total de 258 lésions de carcinome hépatocellulaire a été traité. La taille médiane des lésions traitées était de 22 mm (extrêmes : 10-70mm) et pour la majorité elles étaient situées dans le lobe droit du foie (pour 64 des lésions traitées). Le traitement s'est déroulé en ambulatoire, 1 jour sur 2 avec un étalement médian de 5 jours (extrêmes : 3-11 jours).

Les patients pris en charge étaient pour la plupart des hommes (70%), en bon état général (pour 91%, indice de l'OMS de 0 ou 1) et avaient entre 55 et 86 ans, avec un âge médian de 68 ans. Le score Child-Pugh était majoritairement A (80%). Le score de Child-Pugh maximum était de B8, pour 11 patients (8%). La taille des lésions traitées allait jusqu'à 70mm. Dans la cohorte de Tours, quatre lésions avaient une taille supérieure à 50 mm et la taille médiane des lésions traitées étaient de 22 mm. Les lésions traitées étaient plus grandes à Rennes, avec une taille médiane de 37mm dont 11 lésions avec une taille de plus de 50 mm.

Plus de la moitié des patients (57%) avaient déjà reçu un traitement au niveau de la lésion irradiée. Cinquante-neuf patients (43%) étaient naïfs d'autres traitements. Une chimioembolisation transartérielle sur la lésion traitée par irradiation avait eu lieu chez 32 % des patients. Seize patients (12%) ont eu au moins deux autres traitements sur la lésion traitée avant la radiothérapie. Quarante-trois patients (50%) n'avaient jamais été traités au niveau de la lésion cible. Le choix de traitement s'est orienté vers la radiothérapie devant des contre-indications chirurgicales pour 12 patients, devant

des contre-indications de l'ablation par radiofréquence ou la chimioembolisation transartérielle (liées à la localisation de la lésion ou à la présence d'une thrombose artérielle) pour dix patients.

La dose médiane totale prescrite était de 45 Gy avec un fractionnement médian de trois séances. Le schéma de 60 Gy en trois fractions a été seulement utilisé dans la cohorte de Tours et la dose médiane totale prescrite était de 60 Gy en trois fractions dans cette cohorte. L'isodose médiane de prescription était de 88%. La dose totale, le fractionnement, et l'isodose de prescription ont pu être adaptés pour respecter les contraintes des organes à risque.

Les données dosimétriques ont été recueillies dans la cohorte de Tours uniquement et sont reportées dans le tableau 2. Le volume cible prévisionnel médian était de 41 325 mm³ (extrêmes : 2389-170404 mm³) et représentait en moyenne 2.5% du volume du foie sain. Pour les patients de Tours, les marges utilisées entre le volume tumoral macroscopique et le volume cible prévisionnel variaient de 1 et 10 mm avec une marge médiane à 5mm. Ces marges pouvaient être adaptées en fonction de la qualité de visualisation du volume tumoral macroscopique sur la scanographie et pour respecter les contraintes aux organes à risque. Pour la moitié de ces patients, la visualisation du volume tumoral macroscopique sur la scanographie de centrage a été de mauvaise qualité. Le nouvel indice de conformité de couverture médian était de 1,21.

Tous les traitements respectaient les contraintes sur la dose reçue par 700 cm³ de foie sain, sauf un patient qui avait la lésion traitée dont la taille était la plus grande de la cohorte (taille à 68mm et dose reçue par 700 cm³ de 24 Gy). Les contraintes aux organes à risques utilisées sont indiquées dans le tableau 3.

Les taux de survie globale à 1 an était de 79,8% (extrêmes : 71,8-97,9 %) et à 2 ans de 63,5% (extrêmes : 52,6-74,3 %) (figure 1). Parmi les 32 patients décédés dans la cohorte de Tours, sept patients avaient une maladie contrôlée à la date des dernières nouvelles et 20 patients sont décédés d'une complication de la cirrhose. Les autres causes de décès n'ont pas été retrouvées. Une corrélation statistique entre la survie globale et des facteurs cliniques et biologiques a été réalisée (tableau 4). La survie globale était statistiquement corrélée avec le stade selon l'OMS 0 contre 1/2 avec un *hazard ratio* de 0,01 (intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 0,035 - 0,261, $p < 0,0001$) ; avec le stade BCLC avec un *hazard ratio* de 0,11 (IC95% : 0,04 - 0,29), $p < 0,0001$ (Fig. 2), et enfin au volume cible prévisionnel avec un *hazard ratio* de 0,55 (IC95% : 0,54 - 0,57). La survie globale n'était pas corrélée avec l'âge, le score de Child-Pugh ou à l'étiologie de la cirrhose. Sur les données disponibles, la concentration d'alpha-fœtoprotéine n'était pas non plus corrélée avec la survie. Aucun paramètre pronostique n'a été retrouvé en analyse multifactorielle.

Les taux de survie sans progression étaient respectivement à 1 an et à 2 ans de 61,3% (extrêmes : 51,9 - 70,7 %) et de 39,4% (extrêmes : 28,1 - 50,7 %) (Fig. 3). Le délai médian jusqu'à

progression était de 9 mois (extrêmes : 1-41 mois). Parmi 61 cas de progression, 70% étaient des progressions intrahépatiques en dehors du champ, 7% étaient des progressions extrahépatiques exclusivement, 15% étaient des progressions intrahépatiques en dehors du champs et extrahépatiques et 8% étaient liées à un décès sans progression de la maladie. Le tableau 5 rapporte la répartition des sites de récurrence dans l'ensemble de la cohorte.

La survie sans récurrence était statistiquement corrélée avec le stade BCLC ($p < 0.01$ [0,013 ; 0,023]) selon une analyse de Cox univariée. La survie sans récurrence était également statistiquement moins bonne pour les groupes des patients ayant eu une chimioembolisation sur la lésion traitée ($p = 0.04$ selon une analyse de Cox unifactorielle) (Fig. 4). La survie sans récurrence était plus longue si l'indice selon l'OMS était de 0 que s'il était 1 ou 2 au moment du traitement, avec un *hazard ratio* de 0,096 (extrêmes : 0,035 - 0,261) et un $p < 0,01$. Aucun paramètre pronostique n'a été retrouvé en analyse multifactorielle.

Les taux de contrôle local étaient de 94,5% (extrêmes : 89,8-99,2 %) et de 91% (extrêmes : 84,4-97,6 %) à 1 an et 2 ans respectivement (Fig. 5). Huit patients ont été atteints d'une récurrence dans le volume cible survenu dans un délai médian avant la rechute locale de 10 mois. Parmi ces huit rechutes locales, trois étaient massive et intrahépatique en dehors du volume cible et locales. Au total, sur 258 lésions traitées, huit lésions ont récidivé dans le volume cible, soit 97% de lésions contrôlées. Sur les huit patients, cinq avaient reçu une dose de 45 Gy, trois une dose de 60 Gy.

Dans la cohorte de Tours, six tumeurs ont rechuté localement avec un temps médian avant la rechute locale de 11 mois, quatre ont répondu selon les critères mRECIST et deux ont progressé. L'analyse des données de ces six patients en situation de rechute locale a montré qu'ils recevaient le traitement pour une localisation unique dans le lobe hépatique droit, que les rotations des repères fiduciels n'étaient pas traquées chez cinq des patients, et que trois tumeurs sur les six étaient bien visualisées sur la scanographie. Sur les 81 tumeurs de Tours contrôlées localement, 26 étaient en réponse complète sur la lésion traitée selon les critères mRECIST. Une corrélation statistique a été recherchée entre le contrôle local et des facteurs cliniques ou dosimétriques (cf tableau 6) mais aucun des critères étudiés n'a été corrélé statistiquement à la rechute locale.

Dans la totalité de la cohorte, 17 patients pris en charge par radiothérapie stéréotaxique ont ensuite bénéficié d'une transplantation hépatique. Parmi les patients de Tours, 21 traitements (25%) ont été réalisés chez des patients en attente de transplantation et 15 de ces patients ont finalement reçu une greffe. La durée médiane entre la fin de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et la transplantation était de 6 mois. La dose de traitement était de 60 Gy pour 11 patients, 45 Gy pour cinq patients et 40 Gy en cinq fractions pour un patient. Tous les patients qui ont reçu une transplantation présentaient une réponse histologique de la lésion traitée à l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire. La réponse histologique sur la lésion traitée était complète chez sept patients et partielle

chez dix (tableau 7). Parmi ces patients ayant eu une transplantation, cinq étaient en situation de progression radiologique intrahépatique en dehors du volume cible, entre la fin de la radiothérapie et la transplantation et deux patients étaient décédés à la date des dernières nouvelles. Les décès sont survenus dans les 3 mois après la transplantation hépatique étaient liés à une réaction du greffon contre l'hôte et une bactériémie.

La toxicité aiguë et tardive est rapportée respectivement dans les tableaux 8 et 9.

Aucun patient n'est décédé d'une complication directe de la radiothérapie, durant le traitement ou dans les suites du traitement. Cinq patients sont décédés dans les 3 mois qui ont suivi la fin du traitement. Aucun de ces patients n'a souffert de toxicité de grade supérieure à 2 ni d'hépatite radio-induite. Quatre cas de décès étaient liés à des phénomènes septiques et un est survenu une insuffisance hépatocellulaire sévère déclenchée par une infection du liquide d'ascite.

Seize patients ont souffert d'au moins un évènement lié à une toxicité aiguë avec deux cas de grade 3 correspondant à un ulcère gastrique et des nausées. Vingt-trois patients ont souffert d'au moins un évènement lié à une toxicité tardive dont deux d'ulcères duodénaux de grade 4 (dose maximale au duodénum de 2,8 Gy et 6 Gy) lié à ulcère perforé sur une gastrite chronique.

Sept patients ont été atteints d'une hépatite radio-induite classique et 13 patients une hépatite radio-induite non classique. Pour ces patients, l'ensemble des contraintes étaient respectées dans les organes à risque. L'apparition d'une hépatite radio-induite n'était pas statistiquement corrélée avec la dose de traitement, ni au score de Child-Pugh ni au nombre de lésions traitées, ni à la taille des lésions et ni à la dose reçue par 700 cm³ du foie sain ou à la dose moyenne du foie.

Dans la série tourangelle, 84 patients ont bénéficié de l'implantation de repères fiduciels, les deux autres ont été traités avec un *tracking* sur les vertèbres (protocole *spine*) car ils présentaient une contre-indication à la pose de fiduciels. Parmi ces 84 patients, 80 ont eu une pose de repères fiduciels sous contrôle scanographique, deux sous coelioscopie et deux par voie transjugulaire à cause de troubles de la coagulation. La durée médiane entre la pose de fiduciels et le début de traitement était de 25 jours (extrêmes : 10-50 jours). Le nombre médian de repères fiduciels vus lors de la simulation était de quatre (extrêmes : 2-5). En effet, tous les repères fiduciels implantés ont été vus lors de la simulation sauf pour quatre patients chez lesquels un repère fiduciel de moins était vu. Lors des traitements, seulement la moitié des repères fiduciels vus lors de la simulation ont pu être suivis : médiane 2 (extrêmes : 1-4). Pour 35 % des patients, les repères fiduciels étaient implantés à moins de 50mm du volume cible prévisionnel selon les recommandations du constructeur. Pour les autres, la distance médiane d'implantation entre le barycentre des repères fiduciels et le volume cible prévisionnel était de 98 mm et allait jusqu'à 147mm.

4. Discussion

La radiothérapie stéréotaxique n'a actuellement pas de place établie dans les recommandations internationales pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires. L'irradiation conformationnelle est parfois mentionnée pour le traitement palliatif des métastases osseuses de carcinome hépatocellulaire voire des tumeurs de stade BCLC C [16,17]. Seul le National Comprehensive Cancer Network a intégré la radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique dans les algorithmes de traitement, comme une option dans les tumeurs inopérables [18]. Bien que les premiers résultats de radiothérapie en conditions stéréotaxiques datent de 1995, les études ont longtemps été rares. Néanmoins, depuis quelques années, l'intérêt de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour le carcinome hépatocellulaire est grandissant. Plusieurs séries ont été publiées à ce sujet et un rapport récent de la HAS de septembre 2016 recommande la réalisation d'études à ce sujet [11].

Nous rapportons une série rétrospective de 136 patients avec un recul médian de 13 mois après une irradiation stéréotaxique robotisée de carcinome hépatocellulaire. A notre connaissance, il s'agit de la deuxième étude la plus importante dans la littérature à ce sujet.

Le rapport de la HAS a indiqué que les données de la littérature ne permettaient pas de standardiser la prise en charge. Même si la radiothérapie stéréotaxique hépatique est réalisée dans la pratique quotidienne, les indications ne semblent pas homogènes. Néanmoins, selon la SFRO, les critères de sélection des patients sont: nombre de lésions inférieur ou égal à 3, une taille des tumeurs ne dépassant pas 5cm et un volume de parenchyme de foie sain d'au moins 700 cm³. Une hétérogénéité existe dans la littérature au niveau des techniques de traitement, des modalités de délimitation des volumes cibles, des doses et des schémas de fractionnement (en général, les doses étaient comprises entre de 35 et 75 Gy délivrées en trois à six fractions). Notre schéma de 60 Gy en trois fractions, utilisé chez 55 patients (40%) a été jusqu'à présent très peu étudié. En effet, Yoon et Kang ont rapporté les résultats obtenus chez respectivement 21 et 22 patients, traités à la dose de 60 Gy en trois ou quatre fractions par CyberKnife® [21]. Dans notre étude, l'augmentation de la dose de 45 à 60 Gy n'était pas corrélée avec un meilleur taux de contrôle local mais dans deux études une augmentation de la dose et une taille de plus de 5cm ont été retrouvés comme étant prédictifs du taux de contrôle local [21,26]. Avec sa faible toxicité, le schéma à 60 Gy pourrait être utilisé chez certains patients atteints d'une tumeur de grande taille à chaque fois que les contraintes dans les organes à risque sont respectées.

Plusieurs études concernaient la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour un carcinome hépatocellulaire [19–28]. Les taux de contrôle local à 1 an variaient entre 72% et 99% à 1 et 2 ans. La cohorte la plus importante ($n=185$) de patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire inopérable avec un schéma de sept fractions de 5Gy a donné d'excellents résultats en termes de contrôle local, avec des taux entre 97% à 100% à 1 an et entre 90% et 94% à 2 ans, et en termes de

survie globale avec des taux à 1 an de 95 % et à 2 ans de 83%. Le pronostic favorable pourrait s'expliquer par le fait que seules les lésions uniques avec un volume tumoral macroscopique médian relativement faible par rapport aux autres séries étaient incluses [25]. Deux facteurs prédictifs du contrôle local, ont été rapportés dans trois études, il s'agit de la taille de la tumeur (inférieure ou égale à 5 cm) et de la dose de traitement [26,27,28]. Aucun facteur pronostique du contrôle local n'a été identifié dans notre étude, probablement par manque de puissance lié à une très faible incidence des évènements de rechute locale. Classiquement, la radiothérapie fractionnée standard ne permettait pas de délivrer des doses suffisantes pour être tumoricide dans le foie. Dans plusieurs études, l'intensification thérapeutique par des schémas hypofractionnés ont permis d'obtenir des résultats remarquables dans les tumeurs hépatiques. Dans une étude multicentrique de phase II, Timmerman et al. ont démontré que des fortes dose de radiothérapie stéréotaxique (60 Gy en trois fractions) permettaient d'obtenir des taux de contrôle local similaires à ceux obtenus en chirurgie pour des cancers pulmonaires inopérables [29]. Scorsetti et al. ont retrouvé un effet de la dose sur le contrôle local, avec un taux de 100% à 1 an pour un équivalent biologique de (BED) de plus de 100 Gy contre 52 % à 1 an pour une BED inférieure 100 Gy. Même si certains résultats rapportés peuvent paraître divergents [30,31], l'ensemble des études montre qu'une dose équivalente supérieure ou égale à 45 Gy en trois fractions permet d'obtenir d'excellents taux de contrôle local. Dans notre étude, presque tous les patients ont été traités à une BED de plus de 100 Gy, avec un excellent taux de contrôle local. Cela est confirmé par une réponse histologique effective sur tous les carcinomes hépatocellulaires réséqués secondairement. Cependant, le type de réponse histologique (partielle ou complète) ne variait pas avec le niveau de dose. Ainsi l'augmentation du niveau de dose paraît être efficace jusqu'à un certain seuil de 45 Gy en trois fractions. Au-delà de ce seuil tumoricide, l'escalade de dose n'est pas démontrée et les quelques cas de rechute locale rapportés semblent s'expliquer par d'autres facteurs. En effet, un second facteur prédictif du contrôle local mis en évidence est la taille tumorale [32–34]. Une des hypothèses formulées est le fait que la cible ou une partie de la cible puisse être manquée durant le traitement. Deux hypothèses principales pourraient expliquer cela : un défaut de suivi de la tumeur durant le traitement ou une dose prescrite qui n'est pas réellement la dose délivrée au volume cible. Le foie est un organe mobile et les études objectivent des mouvements allant de 5 à 35mm, surtout liés à la respiration [35,36]. Le guidage par l'imagerie est nécessaire à chaque séance et pendant la séance. Il est nécessaire d'utiliser une méthode permettant de limiter les incertitudes dues aux mouvements respiratoires. En outre, les densités tissulaires du foie sain et tumoral étant proches le système de suivi ne peut les différencier. Par ailleurs le recalage sur les structures osseuses du rachis ne permettent pas de corriger complètement les rotations du foie [37] . C'est pourquoi, l'implantation de repères fiduciels paraît indispensable. Ainsi, les repères fiduciels doivent être implantés suivant des règles précises afin de permettre au robot de corriger les déplacements dans toutes les directions et de corriger les rotations, entre ou pendant les fractions de traitement. Il est recommandé d'implanter les

fiduciels à moins de 5 cm de la tumeur et de suivre au moins trois repères fiduciels autour de la cible afin de pouvoir corriger les rotations, ce qui paraît particulièrement important lorsque on traite une cible aussi mobile que dans le foie.

Notre étude mesure pour la première fois la distance entre repères fiduciels et volume cible prévisionnel, et le nombre de fiduciels suivis dans le cadre du traitement de carcinome hépatocellulaire. Dans 65 % des cas, les critères de distance n'étaient pas respectés et les rotations n'étaient suivies chez seulement 33% des patients. Ces raisons pourraient expliquer un défaut de suivi de la cible en cours du traitement avec comme conséquence un traitement sous-optimal et ceux d'autant plus que la tumeur est volumineuse. Dans notre étude, nous avons effectivement mis en évidence puisque la survie était moins bonne chez les patients dont les fiduciels étaient le plus mobile une corrélation entre volume cible prévisionnel, taille de la tumeur et mobilité des repères fiduciels.

Par ailleurs, l'incertitude de délimitation du volume tumoral macroscopique est un problème récurrent auquel est confronté l'oncologue radiothérapeute lors de l'étape de délimitation. C'est la seule étude qui permet d'estimer ce problème avec 50 % des patients chez qui la tumeur est mal visualisée et avec donc une délimitation du volume tumoral macroscopique qui est incertaine pour la moitié des dossiers. La plupart des protocoles d'essai considère que le volume tumoral macroscopique est égal au volume cible anatomoclinique, sans tenir compte de l'extension microscopique qui est importante dans le carcinome hépatocellulaire. Certains travaux suggèrent qu'une extension de 5mm limitée au foie serait nécessaire ce qui permettrait de couvrir 95 % du volume tumoral macroscopique et de ses extensions microscopiques [38]. Pour la définition des marges, les incertitudes liées à la délimitation du volume tumoral macroscopique sont rarement prises en compte. Il n'existe pas de référentiel pour le calcul des marges en radiothérapie stéréotaxique. La marge pour la création du volume cible prévisionnel doit prendre en compte l'ensemble des incertitudes du processus de préparation et de délivrance du traitement. Comme l'ont bien décrit Lacornerie et al. dans un article récent sur la radiothérapie stéréotaxique hépatique [39] les écarts-types des erreurs systématiques sont les suivants: délimitation IRM : 1mm ; recalage scanographie/IRM : 3mm ; précision de la machine : 1 mm ; positionnement du patient avec repères fiduciels : 1 mm ; corrélation des repères fiduciels avec la cible: 1 mm. Si l'objectif est d'avoir une probabilité de couverture de 95% du volume cible anatomoclinique par la dose de prescription périphérique, le calcul de deux fois la somme quadratique des erreurs systématiques, supposées indépendantes, permet d'estimer la marge nécessaire entre le volume cible anatomoclinique et le volume cible prévisionnel à 7mm. Ainsi, les marges recommandées entre le volume tumoral macroscopique et le volume cible prévisionnel seraient de 12mm. A notre connaissance, aucune équipe et aucun protocole de traitement n'utilisent des marges aussi importantes. Dans notre étude, les marges établies entre le volume tumoral macroscopique et le volume cible prévisionnel ont été rapportées pour chaque patient, avec une médiane de 5 mm sans dépasser les 9 mm. On en conclut que pour une grande proportion de patients, la dose minimale n'est

pas la dose prescrite. Ainsi, malgré des doses optimales prescrites, les doses réellement délivrées au volume tumoral macroscopique seraient sous optimales et pourraient expliquer une partie des récurrences locales.

Les faibles taux de survie globale à 1 an (79,8%) et à 2 ans (63,5%) sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature et traduisent une véritable maladie hépatique sous-jacente. Plusieurs facteurs prédictifs de la survie ont pu être identifiés dans la littérature: l'état général, le statut de diagnostic du carcinome hépatocellulaire (initial non récidivant), la taille tumorale, la dose totale de traitement et la réponse tumorale. Dans notre étude, le stade selon l'OMS et le stade BCLC ont été identifiés comme des facteurs pronostiques majeurs de la survie des patients. Dans ce contexte, le pronostic global est lié aux complications de la cirrhose chez des patients qui sont par ailleurs contrôlés localement au niveau de leur carcinome hépatocellulaire. Néanmoins, le score ALBI, rapporté comme étant plus spécifique que le score de Child-Pugh ou le score BCLC et souvent corrélé à la survie n'a pas été retrouvé dans cette étude comme un facteur pronostic, probablement par manque de puissance. La population la plus représentée dans les études correspond aux patients atteints de carcinome hépatocellulaire non opérable, inéligibles aux autres thérapeutiques de traitement local et chez qui la radiothérapie arrive en traitement de recours dans un contexte palliatif souvent. Une sélection différente des patients et un positionnement plus précoce de la radiothérapie dans la stratégie de traitement permettrait sans doute d'allonger la survie globale.

Dans notre étude, les patients en attente de transplantation ont été inclus en plus des patients atteints de carcinome hépatocellulaire inopérable. L'objectif était de rapporter la faisabilité et les résultats de la radiothérapie stéréotaxique des carcinomes hépatocellulaires sur l'ensemble des patients traités. Pour les patients en attente de transplantation, l'objectif du traitement est de retarder la progression tumorale. Notre série de 17 patients transplantés est importante car très peu de cohorte ont été rapportés dans la littérature pour le moment. Ce traitement a été très bien toléré et a été efficace pour tous les patients avec des taux de réponse histologique conséquents pour au moins 94% des patients. Katz a rapporté les taux de réponse histologique sur 11 lésions avec deux réponses complètes, trois réponses conséquentes, cinq réponses partielles et deux absences de réponse. En somme, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques apparaît comme un traitement d'attente fiable, sûr et efficace qui offre la possibilité d'une régression tumorale.

Le profil de toxicité dans notre étude est similaire à celui rapporté dans les autres études et montre que la radiothérapie stéréotaxique est un traitement sûr, comportant un faible risque de toxicité sévère. Différents types de toxicité de grade supérieure ou égale à 3 ont été décrits dans la littérature. La plus fréquente était la toxicité hépatique et gastro-intestinales avec un taux rapporté en général inférieur à 10%. La dégradation du score de Child-Pugh est la toxicité hépatique la plus rapportée. Sanuki et al. et Yoon et al. ont rapporté une majoration de deux points du score de Child-Pugh,

respectivement chez 10,3 % et 9,7 % des patients [40,41], ce qui est comparable à notre étude qui retrouve une augmentation d'au moins deux points du score chez 9% des patients. Par ailleurs, le taux d'hépatite radio-induite non classique a été observé à un taux de 8 % dans l'étude de Lo et al. et de 3,9 % dans l'étude de Huertas et al. [28, 42], ce qui est proche de notre étude avec un taux à 9%. Pour l'hépatite radio-induite classique, un cas dans l'étude de Lo et al., un cas dans l'étude de Huertas et al. et trois patients, soit 7,1 %, dans l'étude de Dewas et al. ont été rapportés [28,42,43], ce qui est légèrement inférieur au taux de 5% que nous avons observé. La principale toxicité gastro-intestinale observée est survenue dans un contexte d'ulcération gastroduodénale. Dans l'étude de Kang et al., 6,4 % des patients ont développé des ulcères de grade 3 [44]. Dans la série de Huertas et al. deux patients (10,6 %) ont déclaré des ulcères gastriques de grade 3 et 4, dans notre étude trois événements d'ulcère de grade 3 ou 4 ont été rapportés [42]. Lorsque les indications sont bien posées et les contraintes aux organes à risque respectés, les effets secondaires étaient majoritairement de grade 1 ou 2. Certains suggèrent une protection gastrique en cours et après le traitement, avec la prescription systématique d'inhibiteurs de la pompe à protons et de sucralfate pour limiter ce risque.

La limite principale de notre étude est qu'elle est rétrospective et non randomisée. Il apparaît nécessaire de réaliser des études prospectives multicentriques bien conçues avec un plus grand effectif et une durée de suivi plus longue afin de démontrer les effets réels de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques des carcinomes hépatocellulaires et d'évaluer de manière fiable la toxicité tardive. Avec un suivi médian relativement faible de 13 mois et la toxicité gastrique qui peuvent être très tardive, la prudence est de mise en ce qui concerne les doses de traitement. Avec les données actuellement disponibles, un schéma de 45 Gy en trois fractions semble être le plus adapté en termes d'efficacité et de toxicité pour la radiothérapie stéréotaxique des carcinomes hépatocellulaires.

Par ailleurs, des essais contrôlés randomisés pourraient être menés afin de comparer l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie stéréotaxique par rapport aux autres thérapies locales. Actuellement, aucune étude comparative randomisée comparant la radiothérapie stéréotaxique à une autre technique de traitement percutané n'a été publiée, ce qui ne permet pas de positionner précisément la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique. Les experts préconisent actuellement pour les carcinomes hépatocellulaires non opérables, non éligibles aux thérapies ablatives percutanées, la réalisation d'études prospectives multicentriques bien conçues avec un plus grand effectif et une durée de suivi plus longue afin de démontrer les effets réels de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques ; pour les carcinomes hépatocellulaires non opérables, la réalisation d'études contrôlées randomisées pour comparer l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie stéréotaxique à l'ablation par radiofréquence et à la chimioembolisation transartérielle ; pour les patients atteints de carcinome hépatocellulaire récidivant, l'évaluation de l'apport de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans une stratégie de combinaison avec d'autres agents. Les différents rapports d'évaluation des technologies de santé ont souligné le faible niveau de preuves des données disponibles et l'absence de données comparatives

avec les autres thérapies locales des tumeurs hépatiques non résécables. Tous ont conclu qu'il n'était pas possible de statuer sur l'efficacité et/ou la sécurité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et ont recommandé que ce traitement soit réalisé dans un contexte d'essais cliniques.

Vingt essais cliniques concernant la radiothérapie stéréotaxique du carcinome hépatocellulaire sont en cours. Un programme hospitalier de recherche clinique français « Stereotactic irradiation of hepatocellular carcinoma (CKNO- HEP) », étude de phase II sur les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, dont l'objectif primaire est de recueillir le taux de non-progression 18 mois après traitement, est en cours. Une étude internationale randomisée compare chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, une chimioembolisation artérielle à une radiothérapie en conditions stéréotaxiques (de 48 à 54Gy).

Au vu de son efficacité comparable à celle d'autres traitements locorégionaux, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques devrait maintenant faire partie des options thérapeutiques dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires.

5. Conclusion

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est un traitement ablatif peu invasif permettant un excellent taux de contrôle local : à 1 et 2 ans de 94,5% et 91%. La toxicité est principalement liée au terrain cirrhotique et implique une sélection des patients et des contraintes de doses strictes sur les organes à risque. Cette étude conforte le fait que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques doit s'inscrire dans la stratégie thérapeutique non plus comme un traitement de dernier recours mais comme une nouvelle arme thérapeutique et une alternative thérapeutique à l'ablation par radiofréquence dans le cadre de la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires inopérables ou en attente de transplantation. La réalisation d'études contrôlées randomisées apparaît nécessaire pour définir le positionnement de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques par rapport à l'ablation par radiofréquence et la chimioembolisation transartérielle.

Conflit d'intérêts

Aucun

Bibliographie

- [1] Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The Etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010;15:14–22. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-14.
- [2] Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917. doi:10.1002/ijc.25516.

- [3] Vullierme M-P, Paradis V, Chirica M, Castaing D, Belghiti J, Soubrane O, et al. Hepatocellular carcinoma – what’s new? *J Visc Surg* 2010;147:e1–12. doi:10.1016/j.jvisc Surg.2010.02.003.
- [4] Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738–46. doi:10.1097/SLA.0b013e3181bd582b.
- [5] Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–42. doi:10.1053/jhep.2003.50047.
- [6] Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodigé Afef. *Gastroentérologie Clin Biol* 2008;32:3–7. doi:10.1016/j.gcb.2007.11.001.
- [7] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90. doi:10.1056/NEJMoa0708857.
- [8] De Bari B, Pointreau Y, Rio E, Mirabel X, Mornex F. Dose de tolérance à l’irradiation des tissus sains : le foie. *Cancer Radiother* 2010;14:344–9. doi:10.1016/j.canrad.2010.02.013.
- [9] Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies—mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol* 2006;66:1152–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.015.
- [10] Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34(6):861-70..
- [11] Anon. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé; 2016. Disponible en ligne à l'adresse : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/rapport_radiotherapie_stereo_vd.pdf (accès le 29 août 2017).
- [12] Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Interv Radiol* 2006;23:047–63. doi:10.1055/s-2006-939841.
- [13] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—The ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550–8. doi:10.1200/JCO.2014.57.9151.

- [14] Al Khawaja MS. Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisé guidé par l'image en radiothérapie (CyberKnife™). Nancy: institut national polytechnique de Lorraine (INPL); 2011. [Thèse de doctorat] Disponible en ligne à l'adresse : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00638737/document> (accès le 29 août 2017).
- [15] Jarraya H, Chalayer C, Tresch E, Bonodeau F, Lacornerie T, Mirabel X, et al. Novel technique for hepatic fiducial marker placement for stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2014;90(1):119-25.
- [16] Niu M, Hong D, Ma T-C, Chen X-W, Han J-H, Sun J, et al. Short-term and long-term efficacy of 7 targeted therapies for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e5591. doi:10.1097/MD.0000000000005591.
- [17] Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii41-vii48. doi:10.1093/annonc/mds225.
- [18] Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(4):350-91.
- [19] Choi BO. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:154–8. doi:10.1093/jjco/hyi236.
- [20] Seo YS, Kim M-S, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, et al. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102:209–14. doi:10.1002/jso.21593.
- [21] 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: A single-institution phase 2 trial. *Cancer* 2012;118:5424–31. doi:10.1002/cncr.27533.
- [22] Huang W-Y, Jen Y-M, Lee M-S, Chang L-P, Chen C-M, Ko K-H, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2012;84:355–61. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.058.
- [23] Bibault J-E, Dewas S, Vautravers-Dewas C, Hollebecque A, Jarraya H, Lacornerie T, et al. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. *PLoS ONE* 2013;8:e77472. doi:10.1371/journal.pone.0077472.

- [24] Huertas A, Baumann A-S, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croisé-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;115:211–6. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.006.
- [25] Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53:399–404. doi:10.3109/0284186X.2013.820342.
- [26] 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;141:1301–9. doi:10.1007/s00432-015-1929-y.
- [27] 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;31:1631–9. doi:10.1200/JCO.2012.44.1659.
- [28] Lo C-H, Huang W-Y, Lee M-S, Lin K-T, Lin T-P, Chang P-Y, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed or were unsuitable for transarterial chemoembolization: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:345–52. doi:10.1097/MEG.0000000000000032.
- [29] Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070. doi:10.1001/jama.2010.261.
- [30] 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. doi:10.1186/1471-2407-10-475.
- [31] Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacornerie T, Adenis A, Bonodeau F, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:479–87. doi:10.1177/153303461000900506.
- [32] Zhong J-H, Xiang B-D, Gong W-F, Ke Y, Mo Q-G, Ma L, et al. Comparison of long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma after liver resection or transarterial chemoembolization. *PLoS ONE* 2013;8:e68193. doi:10.1371/journal.pone.0068193.
- [33] Cucchetti A. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:4106. doi:10.3748/wjg.v19.i26.4106.

- [34] Kim JW, Kim JH, Sung K-B, Ko H-K, Shin JH, Kim PN, et al. Transarterial chemoembolization vs. radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma 2 cm or smaller. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1234–40. doi:10.1038/ajg.2014.152.
- [35] Shimohigashi Y, Toya R, Saito T, Ikeda O, Maruyama M, Yonemura K, et al. Tumor motion changes in stereotactic body radiotherapy for liver tumors: an evaluation based on four-dimensional cone-beam computed tomography and fiducial markers. *Radiat Oncol* 2017;12. doi:10.1186/s13014-017-0799-7.
- [36] Brock KK, Dawson LA. Adaptive management of liver cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:107–15. doi:10.1016/j.semradonc.2009.11.004.
- [37] Yang W, Fraass BA, Reznik R, Nissen N, Lo S, Jamil LH, et al. Adequacy of inhale/exhale breathhold CT based ITV margins and image-guided registration for free-breathing pancreas and liver SBRT. *Radiat Oncol* 2014;9:11. doi:10.1186/1748-717X-9-11.
- [38] Wang W, Feng X, Zhang T, Jin J, Wang S, Liu Y, et al. Prospective evaluation of microscopic extension using whole-mount preparation in patients with hepatocellular carcinoma: Definition of clinical target volume for radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:73. doi:10.1186/1748-717X-5-73.
- [39] Lacornerie T, Rio E, Mahé M-A. Radiothérapie stéréotaxique hépatique : organes à risque, marges d'incertitudes, doses. *Cancer Radiother* 2017;21:574–9. doi:10.1016/j.canrad.2017.07.028.
- [40] Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53(3):399-404.
- [41] Yoon SM, Lim Y-S, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE* 2013;8(11):e79854.
- [42] Huertas A, Baumann A-S, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croisé-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;115(2):211-6.
- [43] Dewas S, Mirabel X, Kramar A, Jarraya H, Lacornerie T, Dewas-Vautravers C, et al. Radiothérapie stéréotaxique hépatique par CyberKnife® : l'expérience lilloise. *Cancer Radiother* 2012;16(1):58-69.
- [44] 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: A single-institution phase 2 trial. *Cancer*. 1 nov 2012;118(21):5424-31.

Légendes des figures

Figure 1. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : courbes de survie globale ($n = 136$).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: overall survival ($n = 136$).

Figure 2. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : courbes de survie globale en fonction du score selon la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), A contre B contre C ($n = 136$).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: overall survival according to Barcelona Clinic Liver Cancer score A vs. B vs. C ($n = 136$).

Figure 3. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : courbes de survie sans progression ($n = 136$).

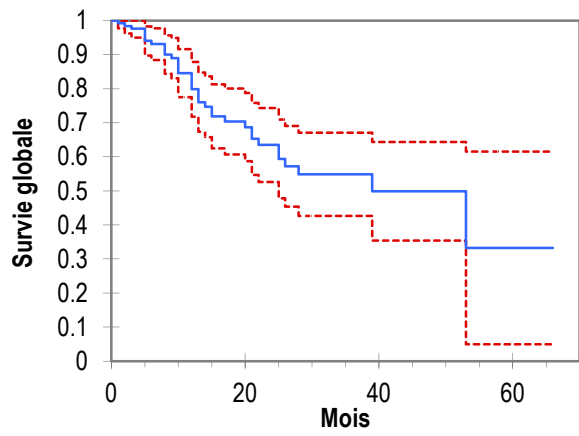
Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: progression-free survival ($n = 136$).

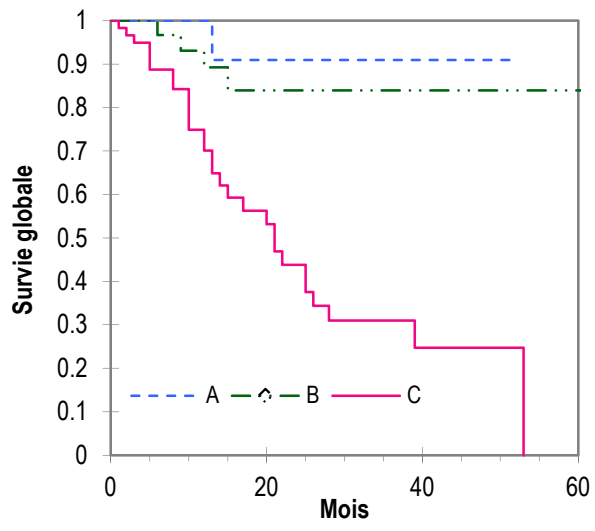
Figure 4. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : courbe de survie sans progression en fonction de l'antécédent de chimioembolisation intra-artérielle (TACE) sur la lésion cible ($n = 136$).

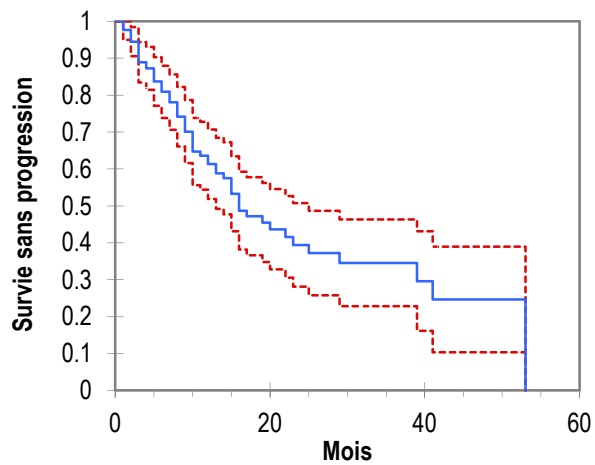
Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: progression-free survival according to transarterial chemoembolization ($n = 136$).

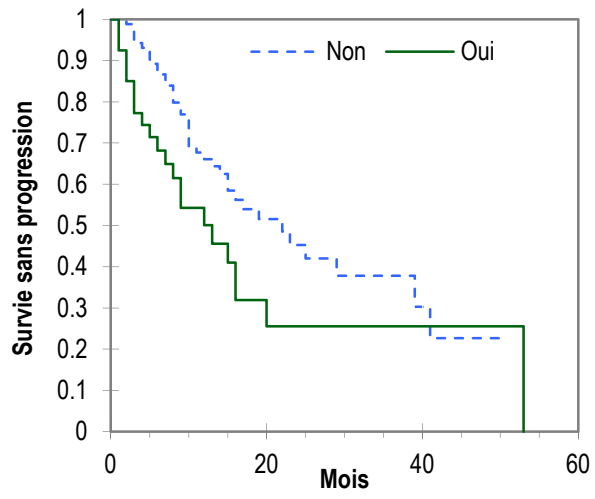
Figure 5. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : courbes de contrôle local ($n = 136$).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: local control ($n = 136$).









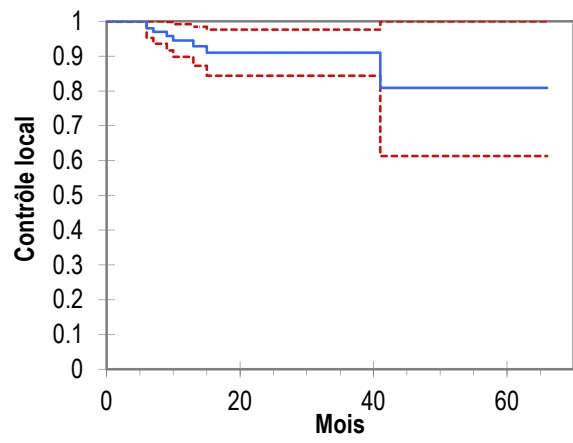


Tableau 1. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : caractéristiques des patients (n = 136).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: patients characteristics (n = 136).

Genre : homme/femme	96/40 (70/30 %)
Âge médian [extrêmes]	68 ans [55;86]
<i>Score selon l’OMS</i>	
0	70 (51 %)
1	62 (45 %)
2	6 (4 %)
<i>Score de Child-Pugh</i>	
A5	72 (52 %)
A6	38 (28 %)
B7	17 (12 %)
B8	11 (8 %)
<i>Score selon la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)</i>	
A	17 (12 %)
B	50 (36 %)
C	71 (52 %)
<i>score « albumine–bilirubine » (ALBI)</i>	
grade 1	77 (56 %)
grade 2	12 (9 %)
Taux médian d’ alpha-fœtoprotéine avant traitement [extrêmes]	10 [2 ; 4300]
<i>Traitements antérieurs</i>	
Aucun	59 (43 %)
Chimioembolisation transartérielle	44 (32 %)
Chirurgie	15 (11 %)
Ablation par radiofréquence	14 (10 %)
Radiothérapie	3 (2 %)
multiples	16 (12 %)
<i>Nombre de lésions synchrones</i>	
1	120 (86 %)
2	16 (12 %)
3	2 (2 %)
<i>Taille des lésions</i>	
<17 mm	34 (25 %)
17-22 mm	35 (25 %)
22-35 mm	35 (25 %)
35-70 mm	34 (25 %)
<i>Localisation de la lésion</i>	
Droit	88 (64 %)
Gauche	43 (31 %)

Dôme	7 (5 %)
------	---------

OMS : Organisation mondiale de la santé ;

Tableau 2. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : caractéristiques du traitement (n=84 ; cohorte de Tours).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: treatment characteristics (n = 84, Tours group).

<i>Dose totale, n (%)</i>	
60 Gy	55 (40 %)
45 Gy	54 (40 %)
40 Gy	27 (19 %)
Autres	2 (1 %)
<i>Dose totale Tours, n (%)</i>	
60 Gy	49 (72 %)
45 Gy	19 (28 %)
<i>volume tumoral macroscopique médian [extrêmes]</i>	<i>17 688 ml [1692 ; 140597]</i>
<i>volume cible prévisionnel médian [extrêmes]</i>	<i>41 325 ml [2389 ; 170404]</i>
<i>Isodose médiane [extrêmes]</i>	<i>88 % [79 ; 93]</i>
<i>Repères fiduciels (médiane [extrêmes])</i>	
Implantés	4 [2 ; 5]
Vus	4 [2 ; 5]
Suivis	2 [1 ; 4]
< 2 repères fiduciels suivis	22 (33%) (%)
<i>Indice de couverture [extrêmes]</i>	
indice d'homogénéité	1.15 [1.09 ; 5.5]
nouvel indice de conformité	1.21 [1.06 ; 4.2]
<i>Volume de foie [extrêmes]</i>	
Total	1 565 481 [774225 ; 18888601]
volume cible prévisionnel/volume de foie total	2.5 [1.7 ; 13.9]
Marges (volume tumoral macroscopique - volume cible prévisionnel)	5 [1 ; 10]
<i>Dosimétrie foie sain (foie total – volume cible prévisionnel) [extrêmes]</i>	
Volume recevant 17 Gy	17.2 [3.3;46]
Dose dans 700 cm ³	5.3 [0.5 ; 27.6]
Dose moyenne	8.9 [2.5 ; 21.2]
<i>Qualité de visualisation du GTV sur la scanographie de planification</i>	
mauvaise	51%
<i>Distance volume cible prévisionnel- barycentre des fiduciels</i>	
< 5 cm	23%
>10 cm	20%

Tableau 3. Recommandations des principales sociétés savantes sur les contraintes de dose au foie dans le cadre d'une irradiation en conditions stéréotaxiques.

Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: liver dose constraints from different guidelines.

	Three fractions	Five fractions	Six fractions
Timmerman	$D_{700\text{ cm}^3} < 17,1\text{ Gy}$	$D_{700\text{ cm}^3} < 21\text{ Gy}$	
	$D_{\text{moyenne}} < 13\text{ Gy}$		$D_{\text{moyenne}} < 18\text{ Gy}$
QUANTEC	$D_{700\text{ cm}^3} < 15\text{ Gy}$	$D_{700\text{ cm}^3} < 15\text{ Gy}$	$D_{700\text{ cm}^3} < 15\text{ Gy}$
SFRO/Recorad	$D_{700\text{ cm}^3} < 17,1\text{ Gy}$	$D_{700\text{ cm}^3} < 21\text{ Gy}$	

$D_{700\text{ cm}^3}$: dose dans 700 cm^3 ; D_{moyenne} : dose moyenne reçue par l'ensemble du foie ; SFRO :

Société française de radiothérapie oncologique ; QUANTEC : *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic.*

Tableau 4. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : répartition des sites de progression du carcinome hépatocellulaire après la radiothérapie (n = 136).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: distribution of progression sites after treatment (n = 136).

Site de progression	Pourcentage des patients
Hépatique dans le volume cible exclusivement	5 %
Hépatique en dehors du volume cible	70 %
Hépatique dans le volume cible et en dehors	3%
Hépatique en dehors du volume cible et extra-hépatique	15%
Extrahépatique exclusivement	7%

Tableau 5. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : facteurs pronostiques de survie globale selon une analyse de Cox (n = 136).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: overall survival associated prognosis factors (n = 136).

Variables	<i>p</i>	<i>Hazard ratio</i> [intervalle de confiance à 95%]
OMS 0 contre OMS 1 et 2	< 0,0001	0,01 [0,035 ; 0,261]
Score de Child-Pugh ≤7 contre > 7	0,732	0,9 [0,27 ; 3,68]
Score selon la Barcelona-Clinic Liver Cancer A et B contre C	< 0,0001	0,11 [0,04 ; 0,29]
score « albumine–bilirubine » (ALBI) 1 contre 2	0,135	0,31 [0,09 ; 1,06]
Étiologie de la cirrhose		
Stéatohépatite non alcoolique	0,691	0,84 [0,35 ; 2,01]
Alcoolique	0,514	0,7 [0,32 ; 1,55]
Virale	0,974	1,14 [0,40 ; 3,28]
Alpha-fœtoprotéine <100 contre >100	0,739	0,63 [0,18 ; 2,21]
Dose ≤45 Gy contre 60 Gy	0,358	1,55 [0,72 ; 3,32]
volume cible prévisionnel (mm ³)	0.05	0,55 [0,537 ; 0,573]

OMS : Organisation mondiale de la santé

Tableau 6. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : facteurs pronostiques de contrôle local selon une analyse de Cox (n = 136).

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: local control associated prognosis factors (n = 136).

Variables	<i>p</i>	<i>Hazard ratio</i> [intervalle de confiance à 95%]
Traitement antérieur sur lésion cible		
Oui contre non	0,392	0,37 [0,08 ; 1,67]
chimioembolisation transartérielle (oui contre non)	0,984	0,71 [0,16 ; 3,19]
Ablation par radiofréquence (oui contre non)	0,599	0,65 [0,58 ; 0,616]
Lésions unique contre lésion multiple	0,585	0,52 [0,567 ; 0,603]
Nombre de repères fiduciels ≤ 2 contre > 2	1,000	0,44 [0,06 ; 3,00]
Marges volume tumoral macroscopique - volume cible prévisionnel < 5 cm contre > 5 cm	0,659	0,90 [0,16 ; 4,91]
Doses ≤ 45 Gy contre 60 Gy	0,731	0,97 [0,24 ; 3,91]

Tableau 7. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire: réponse histologique sur la lésion traitée par irradiation chez les patients transplantés.

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: histological response of treated lesion in transplants patients.

Réponse histologique	Patients transplanté (n=17)
Complète	7 (41%)
Partielle	10 (59%)
Stabilité	0
Progression	0

Tableau 8. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : toxicité aiguë du traitement.

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: acute toxicity.

<i>Douleur abdominale</i>	
Grade 1-2	6 (4 %)
Grade 3-4	0
<i>Ulcère gastroduodéal</i>	
Grade 1-2	0
Grade 3-4	1 (1 %)
<i>Nausée</i>	
Grade 1-2	4 (3 %)
Grade 3-4	2 (2 %)
<i>Vomissement</i>	
Grade 1-2	2 (2 %)
Grade 3-4	0
<i>Ascite</i>	
Grade 1-2	5 (4 %)
Grade 3-4	0
<i>Ictère</i>	
Grade 1-2	1 (1 %)
Grade 3-4	0
<i>Épanchement pleural</i>	

Grade 1-2	1 (1 %)
Grade 3-4	0
<i>Hépatite radio-induite</i>	
Classique	7 (5 %)
Non classique	13 (9 %)
<i>Décompensation de cirrhose dans les 3 mois après traitement</i>	
Child-Pugh +1	5 (4 %)
Child-Pugh +2	5 (4 %)
Child-Pugh +3	5 (4 %)
Child-Pugh +4	1 (1 %)

Tableau 9. Étude rétrospective multicentrique sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du carcinome hépatocellulaire : toxicité tardive du traitement.

Retrospective multicentre study on stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: late toxicity.

<i>Fracture de côte</i>	
Grade 1-2	1 (1%)
Grade 3-4	0
<i>hématémèse</i>	
Grade 1-2	3 (2%)
Grade 3-4	0
<i>Ulcère gastroduodéal</i>	
Grade 1-2	0
Grade 3-4	2 (2%)
<i>Douleur abdominale</i>	
Grade 1-2	3 (2%)
Grade 3-4	0
<i>Thrombose porte</i>	6 (4%)