HAL open science

Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs primitives extracrâniennes

P. Giraud, D. Lerouge, I. Latorzeff, X. Mirabel, A. Dohan, P. Mordant, N. Barry de Longchamps

To cite this version:

P. Giraud, D. Lerouge, I. Latorzeff, X. Mirabel, A. Dohan, et al.. Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs primitives extracrâniennes. Cancer/Radiothérapie, 2020, 24, pp.513 - 522. 10.1016/j.canrad.2020.06.020 . hal-03492154

HAL Id: hal-03492154

https://hal.science/hal-03492154v1

Submitted on 21 Sep 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

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321820301955
Manuscript_9eac3734b0d8a9eaa4d9a987a4b997b8

Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs primitives extracrâniennes

Delphine Lerouge[1], Igor Latorzeff[2], Xavier Mirabel[3], Anthony Dohan[4], Pierre Mordant[5], Nicolas Barry Delongchamps[6], Philippe Giraud[7]

Affiliations

1 Département de radiothérapie, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris, 14076 Caen, France.

2 Département de radiothérapie-oncologie, bâtiment Atrium, clinique Pasteur, 1, rue de la Petite-Vitesse, 31300 Toulouse, France.

3 Département de radiothérapie, Centre Oscar Lambret, 3, Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France.

4 Université de Paris ; Unité de radiologie abdomino-pelvienne et interventionnelle, Service de Radiologie A, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

5 Service de chirurgie vasculaire, thoracique, et de transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Unité INSERM U1152, Université de Paris ; 46, rue Henri Huchard, , 75018 Paris, France.

6 Service d'urologie, Inserm U1151 - Equipe 4 / Institut Necker Enfants Malades ; Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

7 Université de Paris ; Service d'Oncologie Radiothérapie, Hôpital européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France.

Auteur correspondant :

Philippe Giraud
Service d'Oncologie Radiothérapie
Hôpital européen Georges Pompidou
20 rue Leblanc, 75015 Paris, France.
philippe.giraud@aphp.fr

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est un changement fondamental par rapport à la radiothérapie classique fractionnée et représente une nouvelle indication thérapeutique. Elle est maintenant un traitement reconnu pour les patients inopérables ou qui refusent la chirurgie dans de nombreuses localisations. Les résultats sont encourageants avec des taux de contrôle local et de survie parfois très élevés dans des populations sélectionnées ; les taux de toxicité tardive restant acceptables. Sa bonne tolérance la rend indiquée même pour des patients âgés et fragiles. Chez ces patients fragiles ou dans certaines situations cliniques spécifiques, différentes attitudes, chirurgicale, radiothérapique ou radiologique interventionnelle, peuvent être discutées au cas par cas. Ces situations sont envisagées dans cet article pour les localisations pulmonaire, hépatique et prostatique.

Mots clefs : radiothérapie stéréotaxique, chirurgie mini-invasive, radiofréquence, cancer du poumon, cancer de la prostate, cancer du foie.

Abstract:

Stereotactic radiotherapy is a fundamental change from the conventional fractionated radiotherapy and represents a new therapeutic indication. Stereotactic radiotherapy is now a standard of care for inoperable patients or patients who refuse surgery. The results are encouraging with local control and survival rates very high in selected populations. The rate of late toxicity remains acceptable. Good tolerability makes it appropriate even for elderly and frail patients. In these fragile patients or in certain specific clinical situations, different surgical, radiotherapy or interventional radiology attitudes can be discussed on a case-by-case basis. These situations are considered in this article for the pulmonary, hepatic and prostatic localizations.

Key words: stereotactic radiotherapy, minimally invasive surgery, interventional radiology, lung cancer, prostate cancer, hepatic cancer.

Déclaration des liens d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

I. Introduction

La prise en charge des cancers a beaucoup évolué ces dernières années, particulièrement en ce qui concerne les traitements locaux des oremiers stades ou des rechutes localisées grâce à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, la chirurgie mini-invasive et la radiologie interventionnelle. Ces progrès n'ont eu lieu que grâce aux progrès parallèles de l'imagerie diagnostique optimisant le bilan d'extension initial et le suivi post-thérapeutique, ainsi que des traitements systémiques notamment des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Le choix de ces techniques, plus complémentaires que concurrentielles, doivent être pris par des professionnels expérimentés lors de discussions collégiales en réunion de concertation pluridisciplinaire et au cas par cas pour chaque patient. Trois localisations emblématiques de ces discussions, les localisations pulmonaires, prostatiques et hépatiques, sont présentées dans cet article afin d'illustrer les différentes stratégies possibles et les principales indications reconnues actuellement.

II. Cancers bronchiques localisés : radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou chirurgie ?

II.1 Le cancer bronchique de stade I clinique

En France, le cancer bronchique est la première cause de décès par cancer, chez l'homme et chez la femme. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade I clinique est défini comme une tumeur de moins de 4 cm de grand axe (T1 ou T2a), sans extension ganglionnaire (N0) sans extension extra pulmonaire (M0) [1]. Ce premier stade d'une maladie grave pose trois difficultés : les circonstances de découverte souvent fortuites qui incitent à proposer des traitements ressentis comme peu agressifs, le risque d'un envahissement ganglionnaire occulte qui augmente avec la taille de la lésion, et le risque d'une évolution

métastatique avec un pronostic qui devient alors très péjoratif. La prise en charge doit donc être optimale d'emblée.

Dans tous les cas, il est important de se donner les moyens d'obtenir une histologie de la tumeur pulmonaire, car celle-ci est bénigne dans 10% à 20% des cas de tumeurs pourtant radiologiquement suspectes [2]. De plus, en cas d'histologie maligne, le prélèvement permet d'effectuer des analyses immunohistochimiques (PD-L1 [*Programmed death-ligand 1*], ALK [*Anaplastic lymphoma kinase*], ROS1) et de biologie moléculaire (EGFR [*Epidermal growth factor receptor*], BRAF) pouvant conduire à des traitements spécifiques en cas de récidive métastatique [3]. Si la ponction sous scanographie n'est pas possible, notamment chez les patients emphysémateux, l'électronavigation couplée à l'échoendoscopie par mini-sonde peut permettre d'obtenir une histologie par voie endoscopique avec une sensibilité de 74% quand la lésion est située à proximité de l'arbre bronchique [4], tandis que la recherche d'ADN tumoral circulant dans le sang veineux périphérique, manque encore de sensibilité dans le contexte de maladie localisée.

Après un bilan général, fonctionnel, endoscopique et radiologique complet, les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade I clinique peuvent être stratifiés en 3 groupes distincts : les patients inopérables ou refusant la chirurgie, les patients opérables à bas risque chirurgical et les patients opérables à haut risque chirurgical.

II.2 Patients inopérables ou refusant la chirurgie

Les patients ayant un indice de performance de plus de 2, un VEMS (Volume expiré maximal en une seconde) de moins de 30%, une cardiopathie ischémique instable, ou encore une FEVG (Fraction d'éjection ventriculaire gauche) de moins de 40% sont le plus souvent jugés inopérables d'emblée. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (RTS) est le traitement de référence de ces patients [5].

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est u hypofractionnée, c'est à dire délivrée en peu de fractions mais de dose élevée : 48 à 60 Gy, classiquement en trois et cinq fractions et en tout cas < 10), en fonction de la localisation tumorale [6,7]. L'étude de phase III CHISEL a validé prospectivement la supériorité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques sur la radiothérapie conformationnelle en termes de survie globale et de survie sans progression locale chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade I clinique [8]. Un essai de phase II a étudié un schéma non-fractionné 34 Gy et un de 48 Gy en quatre fractions dans cette indication avec des résultats équivalents en termes de taux de contrôle local à 5 ans entre les deux schémas et sans excès notable de toxicité du schéma non-fractionné [9]. Ce schéma de radiothérapie permet d'augmenter la dose équivalente biologique (DEB) avec un taux de contrôle local de plus de 90 % à 2 ans dans toutes les études si la DEB est de plus de 100 Gy avec un taux de contrôle local de 91.9 % si la DEB dépasse 100 contre 74.6 % si la DEB est de moins de 100 Gy [10]. Une DEB ≥ 150 Gy obtenue en délivrant la dose en trois séances de 18-20 Gy semble entrainer le meilleur taux de contrôle local à 2 ans (95.7 %) par rapport aux autres schémas [11].

Cependant, la définition du contrôle local n'est pas toujours facile à établir, la pertinence de ce critère est très discutée, et la survie globale est plus décevante (Tableau 1). Les cancers peuvent progresser au niveau ganglionnaire et/ou métastatique, notamment pour les patients atteints d'une tumeur de plus de 3 cm ou envahissant la plèvre (stade T2), mais surtout décéder de leurs cmaladies associées [6, 12-14]. En pratique, la tolérance à la phase aiguë est souvent très bonne avec une toxicité de grade ≤ 2. Si on respecte des fractionnements adaptés à la localisation de la tumeur, le taux de toxicité tardive, y compris pulmonaire, est inférieur à 10%, avec cependant une prudence particulière chez les patients souffrant de maladies pulmonaires interstitielles [15]. Il convient néanmoins de garder en mémoire que dans l'essai CHISEL n'incluant que des patients ayant un indice de performance 0-1, la radiothérapie en

conditions stéréotaxiques était associée à des complications de grade III-IV dans 10% des cas, et à une probabilité de survie globale de 50% à 5 ans. Dans cet essai prospectif, il est intéressant de noter que les causes de décès comprenaient le cancer bronchique dans 42% des cas [8].

En termes de sélection des patients, il n'y a pas de limite absolue concernant l'âge, le stade BPCO (**Broncho-pneumopathie chronique obstructive)**, les données des épreuves fonctionnelles respiratoires après information des patients sur des bénéfices/risque de l'irradiation et validation en réunion de concertation pluridisciplinaire [5]. Les patients doivent avoir bénéficié d'un bilan exhaustif locorégional et à distance (comme avant chirurgie). Il est recommandé de traiter des lésions idéalement avec histologie, dont la taille reste ≤ 4 cm (même si certaines équipes vont au-delà), avec possibilité de traiter deux lésions primitives, voire des lésions survenant sur poumon unique [5]. Les lésions dites « périphériques » c'est-à-dire localisées à plus de 2 cm des structures nobles du médiastin, mais également à plus de 1 cm de la paroi thoracique, peuvent recevoir la dose en troisséances de 18-20 Gy [6]. L'irradiation des lésions « centrales », c'est-à-dire se situant à moins de 2 cm de l'arbre bronchique proximal (trachée, carène, bronches souches, bronches lobaires jusqu'à leur 1ère bifurcation), est faisable, si on adapte le schéma thérapeutique, en augmentant au-delà de trois le nombre de fractions (50 Gy en cinq ou 60 Gy en huit) afin de limiter les risques de toxicité de grade 3 ou plus [16]. Enfin, une vigilance particulière doit être apportée pour les lésions dites « ultra centrales » ,c'est-à-dire se situant en contact de l'arbre bronchique et/ou de l'œsophage qui nécessite un fractionnement modéré et adapté au-delà de cinq fractions (45 Gy en cinq, voire 50 Gy en dix ou 60 Gy en 12), au risque d'une DEB de moins de 100 Gy, et d'un taux de contrôle local moindre, afin d'éviter une toxicité de grade 5 [17-18]. Après radiothérapie en conditions stéréotaxiques, aucune chimiothérapie

adjuvante n'est réalisée, et l'intérêt d'une immunothérapie adjuvante est en cours d'évaluation dans plusieurs essais.

II.3 Patients opérables avec un risque chirurgical standard

Les patients ayant un incice de performance de 0-1, un VEMS de plus de 50%, une DLCO (Capacité de diffusion du monoxde de carbone) de plus de 50%, une FEVG de plus de 40% sont le plus souvent jugés opérables avec un risque chirurgical standard. Le cancer bronchique non à petites cellules est un cancer lymphophile dont le risque d'atteinte ganglionnaire intrapulmonaire, hilaire ou médiastinale est proportionnel à la taille de la tumeur. Malgré les progrès de l'imagerie et de l'écho endoscopie, l'extension pleurale et l'atteinte ganglionnaire ne sont pas parfaitement dépistées par le bilan d'extension. Dans les séries chirurgicales récentes, les patients présentant une tumeur de moins de 4 cm sans atteinte ganglionnaire cN0 (stade I), présentent finalement à l'issue d'un curage ganglionnaire complet une atteinte pN1 (Stade II) dans 10% des cas, et une atteinte pN2 (stade III) dans 10% des cas [19]. Les patients atteints de cancer finalement de stade pN1 ou pN2 doivent bénéficier d'un traitement adjuvant par chimiothérapie selon le standard actuel. Les essais d'immunothérapie adjuvante (BR31, pour les cancers de pN1 ou pN2) et de radiothérapie médiastinale adjuvante (LungART, pour les cancers de stade pN2) ont terminé leurs inclusions, leurs résultats seront connus dans les prochaines années. La lobectomie pulmonaire associée à un curage ganglionnaire est donc le traitement de référence [20].

L'intervention de lobectomie-curage est le plus souvent réalisée en vidéothoracoscopie plutôt que par thoracotomie, avec un bénéfice sur les douleurs postopératoires et la reprise du travail bien démontré dans un essai randomisé [21]. Dans cet essai, la durée de séjour moyenne était de quatre jours, la fréquence des complications de grade III-IV était de 23%, et la mortalité postopératoire était inférieure à 1%. La plupart des études rétrospectives récentes retrouvent des chiffres comparables. La limitation fonctionnelle après lobectomie pulmonaire

est de dix points de VEMS à un an, c'est à dire que les patients qui ont une fonction normale en préopératoire auront une fonction normale un an après l'intervention [22]. Pour les tumeurs périphériques de moins de 2 cm, deux essais randomisés ont comparé la lobectomie à des résections infra-lobaires, résection atypique (*wedge*) ou segmentectomie [23, 24]. Les données précoces ne montrent pas de différence de morbi-mortalité immédiate entre ces deux interventions : mortalité comprise entre 0% dans l'étude japonaise et 1,7% dans l'étude nord-américaine, complications de grade III-IV dans 5% des cas dans l'étude japonaise et 15% des cas dans l'étude nord-américaine. Les résultats à long terme de ces études sont attendus dans les prochaines années.

Les résultats oncologiques de la lobectomie-curage sont connus. Dans le registre de l'IASLC (***International Association for the Study of Lung Cancer***), la probabilité de survie à 5 ans après chirurgie d'un cancer de stade I clinique a été estimée entre 68 et 92% selon la taille de la tumeur. Et si ce stade I clinique reste bien N0 après lobectomie-curage, la probabilité de survie à 5 ans était estimée entre 73% et 90% selon la taille de la tumeur [1]. De même, dans les bras contrôle d'études adjuvantes récentes, la probabilité de survie à 5 ans après chirurgie d'un cancer de stade I pathologique était estimée entre 75% et 100% [25, 26]. Et comme pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, il est bien montré que les patients opérés de cancer bronchique de stade I décèdent d'autre chose que de leur cancer bronchique dans 46% des cas [26].

Les deux essais de phase III comparant adiothérapie en conditions stéréotaxiques, et chirurgie ont échoué par défaut de recrutement : l'essai STARS prévoyait d'inclure 1030 patients, il a finalement inclus 36 patients sur 28 sites. L'essai ROSEL prévoyait d'inclure 960 patients, il a finalement inclus 22 patients sur ixd sites, et les patients irradiés n'avaient pas tous une preuve histologique de cancer. Un nouvel essai est en cours aux Etats-Unis au sein du groupe des Veterans (VALOR), avec des résultats attendus pour 2027.

Dans l'attente, la chirurgie est le traitement de référence des patients jugés opérables avec un risque chirurgical standard.

II.4 Patients opérables avec un risque chirurgical élevé

Entre la population des patients inopérables et la population des patients à risque standard, on trouve une population de patients dits « à haut risque chirurgical ». Il s'agit de patients ayant plus de 80 ans, ou un indice de performance de 2, ou un VEMS entre 30 et 50%, ou ayant une DLCO entre 30 et 50%. En pratique, dans la plupart des publications, cette population ne présente pas d'augmentation significative du risque opératoire, mais plutôt une dégradation de son pronostic à long terme liée aux comorbidités associées. Ainsi, dans le dernier essai de l'ACOSOG Z4032 consacré à cette population, la probabilité de survie globale à 3 ans était rapportée à 71% [28] contre 90% chez les patients à risque standard [29].

Chez ces patients fragiles atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade I clinique, la chirurgie présente des risques immédiats mais certains avantages (histologie, curage ganglionnaire, traitements adjuvants) par rapport à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques,. Les chiffres de survie globale après chirurgie des patients opérables mais fragiles étant proches des chiffres rapportés après radiothérapie en conditions stéréotaxiques, des patients inopérables, une comparaison directe de ces deux méthodes de traitement paraît légitime chez les patients fragiles. Aux Etats-Unis, un essai est en cours (STABLEMATES, NCT02468024). Cet essai se concentre sur les tumeurs périphériques de moins de 4 cm prouvées histologiquement, propose une prérandomisation des patients, compare la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, à une résection infralobaire en autorisant les résections atypiques (wedges) parfois sans curage, pourtant suboptimales du point de vue carcinologique. En France, l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique travaille à un essai dédié à la même population de patient, mais comparant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, à une résection anatomique avec curage constituant le traitement de référence.

II.5 Conclusion

La prise en charge d'une suspicion de cancer bronchique non à petites cellules d'apparence localisée doit commencer par un bilan diagnostique, d'extension et de terrain rigoureux, permettant d'obtenir une preuve histologique, une stadification clinique, et une évaluation physiologique précises. Si le patient est opérable avec un risque standard, la chirurgie est le traitement de référence. S'il est inopérable ou refuse la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique est le traitement de référence. Si le patient est opérable mais jugé à haut risque chirurgical, une discussion approfondie doit peser les bénéfices et les risques de chacune des techniques : la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, expose à peu de risques immédiats, la chirurgie permet de traiter un envahissement ganglionnaire occulte.

III. Radiothérapie stéréotaxique ou chirurgie pour les cancers localisés de la prostate

III.1 Introduction

Les cancers de la prostate localisés (forme de bas risque ou intermédiaire selon la classification de D'Amico) sont des cancers avec un risque d'extension extra-prostatique faible et le principe du traitement repose sur l'ablation du cancer intraprostatique. La chirurgie par prostatectomie totale reste le traitement de référence chez les patients avec une espérance de vie longue (plus de 10 ans) même si le concept de surveillance active pour les profils de maladie très favorables s'est développé ses dernières années. La radiothérapie externe ou la curiethérapie sont des alternatives de traitement par irradiation reconnues. Les recherches sur la connaissance radiobiologique du rapport α/β, estimé bas autour de 1,5, ont contribué au développement d'une radiothérapie hypofractionnée modérée (20 séances en moyenne de 3 Gy par fraction) comme alternative thérapeutique validée. Sur le même principe la radiothérapie ablative stéréotaxique, hypofractionnée sévère ou ultra-hypofractionnée, avec un étalement réduit entre une à deux emaines connait un essor clinique et pourrait

représenter une alternative à la chirurgie chez des patients sélectionnés. Cette partie fait le point sur les avantages et les effets secondaires des 2 traitements ablatifs (chirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques,) et les études et essais en cours qui positionnent cette nouvelle approche thérapeutique.

III.2 La chirurgie du cancer localisé de la prostate

- Résultats de la prostatectomie totale :

Deux essais thérapeutiques ont évalué le bénéfice en survie de la prostatectomie totale chez les patients ayant un cancer localisé, en comparaison à une prise en charge observationnelle puis éventuellement palliative (« watchfull waiting ») [30, 31]. L'essai SPCG-4 (*Scandinavian Prostate* **Cancer** *Group*), qui a débuté à la fin des années 80, a montré une amélioration de la probabilité de survie globale et spécifique, en comparaison avec un traitement conservateur [32]. Le bénéfice attendu en survie globale n'était significatif qu'en cas d'espérance de vie supérieure à dix ans, avec un avantage plus marqué chez les patients de moins de 65 ans. A 23 ans, le bénéfice en survie était en moyenne de troid ans [30]. Ces résultats doivent néanmoins être pondérés par ceux de l'essai PIVOT, plus récent, et n'ayant inclus que des patients de l'ère du dépistage par dosage du PSA. Les derniers résultats publiés, après près de 20 ans de suivi, faisaient état d'une absence de bénéfice en survie de la prostatectomie totale. L'analyse en sous-groupe suggérait néanmoins que la prostatectomie pourrait améliorer la probabilité de survie en cas de risque intermédiaire de D'Amico [31]. Un suivi plus long permettra peut-être de le confirmer. Plus récemment, l'essai ProtecT a comparé la prostatectomie, la radiothérapie externe, et la surveillance active chez les patients ayant un cancer localisé [33]. La surveillance active est une stratégie radicalement différente du « watchfull waiting » en cela qu'elle permet un traitement différé à visée curative. Après un suivi de dix ans, les auteurs ne rapportaient pas de différence significative de mortalité spécifique dans les trois groupes, même si le taux de progression était environ deux fois plus important chez les patients en

surveillance active. L'essai ProtecT n'a néanmoins pas permis d'analyse en sous-groupe, en particulier chez les patients à risque intermédiaire.

Au total, la prostatectomie totale est le seul traitement à visée curative ayant montré une amélioration en survie globale et spécifique dans un essai randomisé [30]. Ce bénéfice est probablement plus marqué chez les patients jeunes et de risque intermédiaire. Il doit être mis en balance avec les effets indésirables de ces traitements. Dans l'essai SPCG-4, la qualité de vie maximale était observée chez les patients en « watchfull waiting » sans déprivation androgénique, considérée comme équivalente aux hommes indemnes de cancer de la prostate. La qualité de vie la plus altérée était observée dans le même bras de traitement, chez les patients sous déprivation androgénique. Les patients traités par prostatectomie totale avaient une qualité de vie intermédiaire [33].

- Innovations dans le domaine chirurgical :

La prostatectomie totale est grevée d'effets secondaires urinaires et sexuels majeurs [34]. Certains auteurs évoquent néanmoins des avancées techniques, avec le développement de la chirurgie robotisée, et plus récemment de la voie transpérinéale robot-assistée [35], permettant une approche plus adaptée en cas d'antécédent de chirurgie pelvienne ; d'autres proposent des améliorations de prise en charge, avec diminution de la durée de drainage [36] ou réhabilitation accélérée, en particulier en ambulatoire [37]. Ces évolutions sont néanmoins à la marge. Malgré l'aide ergonomique et visuelle apportée par l'utilisation du robot chirurgical, malgré les artifices techniques de préservation vasculo-nerveuse, la stratégie d'un traitement chirurgical total reste en 2020 pourvoyeuse d'une morbidité significative [38].

La surveillance active s'adresse essentiellement aux patients ayant un cancer à risque faible de progression [39]. Même si un sous-groupe de patients attein de cancer de risque intermédiaire pourrait probablement en bénéficier [40], la majorité des patients ayant un cancer ISUP ≥2 n'ont d'autre alternative qu'un traitement radical [41].

Une autre alternative, actuellement expérimentale, est de traiter de manière focale la tumeur index. Ceci implique néanmoins de la localiser et de focaliser l'agent thérapeutique avec une grande précision. Ces prérequis n'ayant pu être atteints que très récemment, les premières séries de traitements dits « focaux » consistaient en réalité en des traitements non ciblés sur la tumeur index, et en général des hémi-ablations prostatiques (destruction de toute la glande homolatérale aux biopsies envahies). Pas moins de sept sources d'énergie ont été testées dans ce cadre, incluant l'HIFU (*High intensity focused ultrasound*) , la cryothérapie, la curiethérapie, le laser interstitiel ou encore la photothérapie dynamique, l'électroporation et la radiofréquence [42]. La source d'énergie la plus utilisée est l'HIFU. Les résultats à 5 ans d'une cohorte de 625 patients (dont 83% atteints de cancer à risque faible de progression) suggéraient la faisabilité de la technique, avec néanmoins un taux d'échec dans la zone traitée de l'ordre de 14%, et un taux de traitement radical ou systémique de 12% à 5 ans [43]. La morbidité de l'HIFU n'est pas anodine puisque des cas de fistule rectale ont été rapportés, et que le taux d'incontinence urinaire est de l'ordre de 3%. L'ablation focale laser (FLA) s'est moins développée que l'HIFU, en raison principalement de l'absence de machine dédiée. Néanmoins, cette technique a l'avantage de pouvoir être proposée sans anesthésie générale et de permettre un accès à la totalité de la glande, sans limite de profondeur. Une première étude avait rapporté en 2016 l'absence de morbidité urinaire ou sexuelle à 12 mois chez 27 patients [44]. Les biopsies de contrôle à 12 mois ne mettaient pas en évidence de cancer chez 90% des patients. L'étude la plus récente date de 2018 et concerne 138 tumeurs traitées [45]. Le taux d'échec dans la zone traitée était de 23% à 12 mois. La tolérance était considérée comme excellente, tant sur le plan sexuel qu'urinaire. Tous ces traitements dits focaux ont en commun l'absence d'évaluation carcinologique à long terme et surtout l'absence de comparateur adapté. Proposer des essais randomisés à la prostatectomie sera difficile, mais une évaluation carcinologique rigoureuse est nécessaire.

III.3 La radiothérapie stéréotaxique du cancer localisé de la prostate

- Définition de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du cancer de la prostate :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (*Stereotactic Boby Radiation Treatment* ou RTS) ou radiothérapie stéréotaxique ablative (*Stereotactic Ablative Body Radiotherapy* ou SABR) est une technologie moderne d'irradiation de haute précision balistique correspondant à une irradiation hypofractionnée délivrée en utilisant la modulation d'intensité et la radiothérapie guidée par l'image (grains fiduciaires et repérage par scanner embarqué sur la machine de traitement). Elle consiste en un traitement de 1 à 5 séances de radiothérapie à très haute dose (plus de 6 Gy par fraction) délivrées avec une précision stéréotaxique de l'ordre du millimètre [46]. Les accélérateurs modernes permettent la délivrance d'une forte dose par fraction avec des temps de séance courts (autour de 15 minutes la séance). La possibilité d'utiliser le Tracking sur la machine (Cyberknife$^{@}$ ou VERO$^{@}$) pour optimiser la balistique du traitement et l'usage d'un espaceur implanté pour limiter le risque de toxicité digestive sont des améliorations qui ont contribué à développer cette technique également [47].

- Application de la radiothérapie en conditions stéréotaxiquers au cancer localisé de la prostate :

Sur les dix dernières années les résultats des essais sur la radiothérapie hypofractionnée modérée ont positionné cette attitude comme une alternative à la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) et cette attitude est validée par les recommandations internationales pour le traitement du cancer localisé de la prostate [48]. Pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques prostatique les études initiales mono-centriques ont validé pour les patients de bas risque et de risque intermédiaire des résultats oncologiques équivalent à la radiothérapie en escalade de la dose en RCMI avec une toxicité urinaire ou digestive faible et corrélée à la dose prescrite par fraction (entre 6 et 8 Gy). La

phase II du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTGO) 0938 a randomisé chez des patients atteints de cancer de bas risque, 127 par bras, entre un schéma 7,25 Gy en cinq fractions sur deuw semaines et 4,3 Gy en 12 séances sur 2,5 semaines. Les résultats sur la qualité de vie rapportée par les patients (*Patient reported Outcomes* ou PRO) selon les questionnaires EPIC-50 (*Expanded Prostate Cancer Index Composite*) urinaire ou digestif montrait une tolérance génito-urinaire, gastro-intestinale ou sexuelle excellente à un an avec un taux de contrôle tumoral de 99% à deux ans [49]. Une méta-analyse publiée en 2019 basée sur les résultats de 38 séries prospectives regroupant 6116 patients atteints de cancer de risque faible ou intermédiaire avec un suivi médian de 39 mois a montré des taux de contrôle biochimique à 5 et 7 ans de respectivement 95,3% et 93,7%. Les taux de toxicité tardive de grade ≥ 3 génito-urinaire et gastro-intestinale étaient de 2% et 1,1%. L'évaluation des qualités de vie urinaires ou digestives par questionnaire EPIC (*Expanded Prostate Cancer Index Composite*) montrait une récupération des taux de satisfaction similaire avant radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans les deux ans suivant le traitement. La probabilité de survie sans rechute biochimique à 5 ans pouvait être améliorée avec une escalade de la dose (schéma de 6,25 à 7,25 Gy en cinq fractions contre 8 à 10 Gy en 5cinq séances, p = 0,018) mais avec une toxicité de grade ≥ 3 plus importante (p = 0,014) [50]. Actuellement, des essais de phase III comparent la radiothérapie en conditions stéréotaxiques à la RCMI pour les patients des trois groupes de risque de D'Amico (Tableau 2).

L'étude randomisée de non infériorité de phase III suédoise HYPO-RT-PC a évalué chez des patients atteints de cancere de risque intermédiaire ou à haut de D'Amico, une radiothérapie en conditions stéréotaxiques de 42,7 Gy en sept fractions étalées trois jours par semaine sur 2,5 semaines (EQD2, dose biologiquement équivalente en séance de 2 Gy, pour un rapport α/β de 3 Gy, à 77,7 Gy) ou 78 Gy en 39 séances de 2 Gy par fraction. Au total, 1200 patients ont été inclus sans hormonothérapie associée à la radiothérapie, les dossiers de 1180 ont les

dossiers ont été analysés pour la survie sans rechute biologique à 5 ans ;1054 (89%) étaient atteints de risque intermédiaire, le suivi médian était de 5 ans. L'irradiation était délivrée dans le volume cibl anatomoclinique (CTV) de la prostate seule avec une marge pour le volume cible prévisionnel (PTV= de 6-10 mm et la dose était prescrite à la dose moyenne dans le PTV. Les taux de survie sans maladie à 5 ans étaient de 84 % dans chaque bras (p = 0,99). La toxicité urinaire de grade ≥ 2 selon l'échelle du RTOG (évaluation par investigateur ou par les patients) en fin de radiothérapie était supérieure chez les parients traités parirradiation en conditions stéréotaxiques (28% contre 23%, p = 0,057) à un an (6% contre 2%, p = 0,0037). La toxicité digestive ou sur l'érection ne différait pas entre les deux groupes [51].

Un deuxième essai de non infériorité, l'étude de phase III PACE(B) anglaise, a comparé, chez 874 patients atteints de cancer de stade favorable ou intermédiaire (score de Gleason (4+3) exclu), la RCMI normo (78 Gy en 39 séances, 2 mois de radiothérapie) ou hypofractionnée modérée (62 Gy en 20 séances, un mois de radiothérapie) à une radiothérapie en conditions stéréotaxiques de 36,25 Gy délivrée en cinq fractions sur une à deux semaines. Les taux préliminaires de toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire de grade ≥ 2 selon l'échelle du RTOG étaient respectivement de 12% contre 10% (*p*=0.38) et de 27% contre 23% pour les grades ≥2 GU (p=0,16) en faveur de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques [52]. Les résultats oncologiques restent en attente. En France, les résultats de l'essai de phase II randomisée multicentrique RPAH2 qui a comparé une radiothérapie hypofractionnée de 62 Gy en 20 séances de 3,1 Gy et une radiothérapie en conditions stéréotaxiques de 7,5 Gy en cinq séances avec l'utilisation d'un espaceur par gel d'acide hyaluronique a montré des taux de toxicité aiguë gastro-intestinale de grade 2 de 18% et génito-urinaire de 42% sans aucune toxicité de grade 3 [53].

Si on veut comparer ces profils de patients à ceux adressés pour une prostatectomie totale, il est important de noter que les patients inclus dans ces études présentaient des caractéristiques

particulières : un stade favorable ou intermédiaire (comme lchez es patients opérables), un âge autour de 69 ans, un volume de prostate en règle général limité (mois de 80 cc), un score de gêne urinaire (IPSS) plutôt bas si renseigné, une IRM de la prostate avec une tumeur intraprostatique, des contraintes dosimétriques spécifiques et «restrictives» parfois comme pour les essais sur la radiothérapie hypofractionnée modérée. L'étude PACE (A) randomise la chirurgie à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques à la même dose et les inclusions se poursuivent (Tableau 2). Il s'agit donc pour l'instant de patients sélectionnés et non une routine en pratique ou du moins adaptée [54]. De plus, même si les premières études commencent à avoir dix ans de recul, la plupart des résultats cliniques de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont connus avec cinq ans de suivi ce qui est court pour ces groupes à risque peu évolutifs et plus court que les résultats de la prostatectomie totale. Cette pratique repose sur une complexité de prise en charge de planification, de dosimétrie avec RCMI guidée par l'image obligatoirement pour assurer la parfaite délivrance de la dose avec une balistique optimale [54]. La pratique nationale repose encore sur l'inclusion de patients dans des essais en cours (exemple du PHRC [**programme hospitalier de recherche clinique]** d'O. Chapet : radiothérapie en conditions stéréotaxiques avec ou sans espaceur) et n'est pas une technique utilisée en routine. La chirurgie par prostatectomie reste encore le standard chirurgical à proposer aux patients de stade favorable ou intermédiaire et en cas de contre-indication la radiothérapie en mode stéréotaxique peut être envisagée dans un essai clinique. Il est encore trop tôt pour envisager d'indiquer la radiothérapie en conditions stéréotaxiques comme standard de prise en charge de ces patients et l'étude PACE-A répondra en partie à la comparaison des deux options de soin. En revanche, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pourrait à termes concurrencer la curiethérapie de prostate (plus invasive) mais les essais comparatifs restent là aussi en attente. Pour l'instant une nouvelle piste de

recherche, de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'oriente vers l'escalade de la dose avec *boost* intraprostatique après radiothérapie externe [55].

IV. Radiothérapie stéréotaxique ou radiologie interventionnelle pour les tumeurs hépatiques

IV.1 Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie des tumeurs hépatiques, autrefois réputée toxique, s'est largement développée depuis une dizaine d'années grâce aux évolutions technologiques. Il est en effet dorénavant possible de délivrer une dose « ablative » sur une partie du foie en protégeant de façon suffisante le foie restant et les organes avoisinants, ceci permettant de garantir une toxicité minimale. La dose doit être délivrée avec précision, en prenant en compte les mouvements respiratoires (par *gating*, *tracking* sur frepèresiduciels ou immobilisation hépatique par compression abdominale). Pour un effet "ablatif", on utilise de fortes doses par fraction et un nombre réduit de fractions (de 1 à 10). radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'est pas univoque, les techniques actuellement utilisées pour l'irradiation hépatique rentrent dans la définition proposée par le rapport de l'ICRU (*International commission on radiation units and measurements*) 91 [56] : irradiation par des faisceaux multiples de photons, techniques de repositionnement extrêmement précises et reproductibles, délivrant peu de fractions et des doses élevées par fraction. Aujourd'hui, tous les constructeurs proposent des machines embarquant des technologies promettant de répondre à ces spécifications. Pour autant, la mise en œuvre d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques hépatique n'a rien d'évident. On ne peut que recommander d'appliquer les recommandations du GPMED (Groupe Permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médicolégales des rayonnements ionisants) avec une approche de type « gestion de projet », une formation des personnels, une évaluation des résultats [57]. Précisons d'emblée

qu'il est difficile de comparer les diverses séries de radiothérapie en conditions stéréotaxiques publiées, tant les modes de prescription, les définitions des volumes, les fractionnements, la taille des cibles ou les populations de patients sont disparates.

IV.2 La chimio-embolisation hépatique

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique est traitement palliatif, largement utilisé. Son indication première aujourd'hui est le carcinome hépatocellulaire (CHC), en particulier chez les patients atteints de cancer de stade B BCLC-B (***Barcelona*** clinic liver cancer), c'est-à-dire ayant des lésions multiples (plus de 3). Il s'agit d'un traitement palliatif ayant pour objectif de ralentir la progression tumorale, et éventuellement d'aboutir à un *downstaging* de la maladie permettant d'amener le patient à la transplantation hépatique. Comme tous les traitements endo-artériels, le rationnel de son utilisation est basée sur une hyper-artérialisation des lésions hépatiques (comme dans le carcinome hépatocellulaire, les métastases de tumeurs neuro-endocrines…) qui va aboutir à une concentration intra-tumorale élevée de la drogue cytotoxique injectée par voie artérielle, avec un faible relargage systémique.

Le traitement est réalisé sous anesthésie locale, au cours d'une hospitalisation de trois ou quatre jours en France, mais en ambulatoire en Amérique du Nord. Un cathéter est introduit par voie artérielle le plus souvent fémorale ou radiale, puis introduit dans l'artère hépatique propre. Le premier temps du traitement va consister à réaliser une angiographie bi ou tridimensionnelle afin de faire un bilan des lésions hypervasculaires. Cette angiographie, en particulier 3D est particulièrement sensible pour la détection des lésions, souvent plus que l'imagerie en coupe, Tscanographie et IRM. La drogue cytotoxique est ensuite injectée de façon sélective dans chacune des zones tumorales en préservant le parenchyme sain. La drogue utilisée dépend de la tumeur visée mais il s'agit souvent de la doxorubicine ou de l'idarubicine pour le carcinome hépatocellulaire, et de la streptozocine pour les tumeurs neuroendocrines. Cette drogue est émulsionnée à une huile qui va servir de vecteur (le

lipiodol) et qui a la particularité d'être radio-opaque est d'être capté par les tumeurs qui le gardent plusieurs mois après le traitement. L'injection de la drogue est suivie de l'injection d'un agent d'occlusion vasculaire permettant de réaliser l'embolisation qui va limiter le lavage de la chimiothérapie injectée, et participer à la cytotoxicité en induisant une part d'ischémie tumorale. Les agents le plus souvent utilisés sont des gélatines résorbables en quelques semaines, ce qui faciliter la répétition des cures. Ce traitement est particulièrement contre indiqué en cas d'envahissement macro vasculaire, en particulier du tronc porte : en effet, l'embolisation artérielle chez un patient ayant un flux porte déjà altéré pet induire une ischémie hépatique sévère, et une nécrose du parenchyme embolisé. C'est pourquoi la perméabilité du système porte doit être recherchée systématiquement en pré-thérapeutique. Ce traitement est d'autant plus efficace que les nodules de carcinome hépatocellulaire sont bien différenciés, et hypervasculaires. De plus, la captation du lipiodol en post-opératoire immédiat est un marqueur d'efficacité quand cette captation est complète. Enfin, le lipiodol permet aussi de réaliser un tatouage des lésions qui seront facilement visibles sous scanner si un traitement complémentaire devait être proposé.

IV.3 Les techniques d'ablation thermique percutanées

Les techniques d'ablation percutanées ont beaucoup évolué ces dernière années et se sont multipliées, mais les techniques de destruction par le chaud (radiofréquence et micro-ondes) sont largement les plus utilisées dans le foie. L'ablation thermique percutanée est un traitement curatif, ayant la même efficacité que la chirurgie de résection hépatique réservée aux patients atteints de cancer de stade BCLC-A, c'est-à-dire ayant moins de trois lésions de moins de 3 cm, ou une seule lésion de moins de 5 cm. Le traitement nécessite une courte anesthésie générale car les courants électriques nécessaires à la destruction sont douloureux. Une ou plusieurs aiguilles sont placée dans la lésion sous guidage radiologique (échographique ou scanner principalement). Puis, un courant électrique est appliqué au bout

de l'aiguille ce qui va induire une destruction d'une plus ou moins ronde dont la taille dépend de la technique utilisée, de l'énergie délivrée, du temps d'application et du nombre d'aiguilles. Puis, l'aiguille est retirée en cautérisant le trajet intra-hépatique. Les risques sont principalement l'hématome péri-hépatique, et les lésions thermique soit des organes de voisinage (colon droit, diaphragme, vésicule) soit des structures hépatiques (voies biliaires, principalement). L'indication idéale d'une ablation percutanée est donc une lésion suffisamment grosse pour être visible, mais suffisamment petite pour obtenir une marge d'au moins 0,5 cm tout autour de la tumeur, bien visible en échographie qui est la technique de guidage la plus simple, et située à distance de toute structure à risque, par exemple dans le haut du segment VI. A contrario, les lésions difficiles à traiter sont les lésions difficiles à cibler (non visible en échographie ni en scanner, ou seulement de façon fugace au moment de l'injection de produit de contraste), les lésions trop petites pour être visibles ou de plus de 3 cm qui vont nécessiter plusieurs aiguilles. Enfin, les balistiques très ascendantes sont parfois difficiles et peuvent être à risque de lésions biliaire, en particulier pour les lésions du dôme hépatique. Certaines lésions situées au contact des organes de voisinage (colon, estomac, etc.) vont nécessiter de manœuvre de protection afin d'isoler la structure à risque de la zone de destruction, soit en injectant du CO2, soit du liquide, soit interposant un ballon vasculaire gonflé entre les deux zones. Enfin, les lésions difficiles à voir vont nécessiter des techniques de ciblage sophistiquée, utilisant la fusion de l'échographie avec l'IRM, ou un marquage préalable de la lésions par un tatouage endovasculaire. Dans la situation idéale, l'ablation est une intervention relativement facile, rapide est pourvue de peu de risques. Dans les cas difficiles, elle nécessite une expertise et des moyens techniques importants, qui font que des alternatives peuvent être discutées en fonction des possibilités locales.

IV.4 Radiothérapie stéréotaxique du carcinome hépatocellulaire

L'essai de phase II multicentrique français récemment publié, financé par le PHRC de 2008 apporte des informations solides en terme de contrôle local et de toxicité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques de carcinome hépatocellulaire [58]. Les patients étaient nouvellement diagnostiqués (donc non pré-traités), porteurs d'une lésion unique de carcinome hépatocellulaire sans extension extrahépatique. Les patients ont donc été inclus en France où les indications de radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont plutôt restrictives, réservées aux situations où chirurgie, radiofréquence ou chimio-embolisation ne sont pas retenues. La taille médiane des lésions traitées est de 2,8 cm (de 1 à 6 cm). Quarante-trois patients ont été traités, recevant 45 Gy en 3 fractions de 15 Gy sur l'isodose 80 %. Tous les patients atteints d'une cirrhose Child A ou B. Le suivi médian est de 4quatte ans [58]. Les images de suivi permettant de caractériser la réponse au traitement et le contrôle local ont été analysées par un comité de lecture indépendant composé de radiologues experts en pathologie hépatique. Le taux de contrôle local est de 98 et 94 % à 18 et 24 mois. Trente et un pourcents des patients souffrent d'une toxicité de grade > 3. Une dégradation du score de Child est observée chez 10 % des patients, un taux similaire à celui observé dans d'autres études, lié à une possible toxicité du traitement mais aussi à l'évolution naturelle de la cirrhose. La mesure de la qualité de vie par les échelles QLQ-C30 et QLQ-HCC18 permet d'observer l'absence de dégradation de celle-ci [58]. Cinq autres études prospectives ont été publiées. La comparaison est difficile, la plupart des patients de ces études avaient été traités préalablement par chirurgie, chimio embolisation ou radiofréquence [58]. Ces études prospectives n'apportent pas d'information qui contrediraient celles observées dans l'étude française.

IV.5 Radiothérapie stéréotaxique contre chimioembolisation

La chimioembolisation est le traitement locorégional le plus utilisé, elle apporte un bénéfice en survie en comparaison avec les « *best supportive care* » [59]. Sapir et al. ont rapporté une étude américaine monocentrique rétrospective comparant 209 patients traités par

chimioembolisation à 114 patients traités par irradiation en conditions stéréotaxiques. Les résultats sont été ajustés avec le score de propension [60]. Les patients traités par irradiation en conditions stéréotaxiques étaient plus âgés et atteints de tumeur un peu plus petite (2,3 contre 2,9 cm). La probabilité de contrôle local est très supérieure dans le groupe traité par irradiation en conditions stéréotaxiques (91 contre 23% à 2 ans, $p < 0{,}001$). Mais la survie n'est pas différente. Et si la toxicité peut sembler un peu supérieure dans le groupe chimioembolisation, la différence n'est pas significative.

Les résultats préliminaires d'une étude de phase III multicentrique Italienne ont été présentés sous forme d'abstract au congrès de l'EASL (**European association for the study of the liver)** de 2020 [61]. Après une première chimioembolisation, les patients en situation de réponse incomplète étaient randomisés entre poursuite de la chimio-embolisation et radiothérapie stéréotaxique. Cette dernière permettrait un meilleur taux de contrôle local ($p = 0{,}0002$). On attend la publication définitive.

IV.6 Radiothérapie stéréotaxique contre radiofréquence

Une méta-analyse publiée récemment, sur 11 études impliquant 2238 patients traités pour carcinome hépatocellulaire ou métastases, ne retrouve pas de différence entre radiofréquence et radiothérapie en conditions stéréotaxiques en termes de contrôle local des carcinomes hépatocellulaires [62]. Les 11 études ne font pas apparaître de différence en termes de toxicité. La série du Ann Arbor rapportée par Wahl, et al. intégrée à la méta-analyse précédemment citée, étudie rétrospectivement 151 patients traités par radiofréquence et 63 par irradiation en conditions stéréotaxiques [63]. Les populations ont été comparées après appariement sur le score de propension. Les deux traitements étaient très efficaces et bien tolérés. La survie était similaire (53 et 46% à 2 ans). L'analyse semble indiquer un meilleur taux de contrôle local pour les tumeurs de plus de 2 cm traitées par irradiation, mais le suivi médian n'est que de 13 mois dans le groupe radiothérapie. Kim et al. ont rapporté ne étude

internationale multicentrique asiatique, rétrospective, incluant 1568 patients traités par radiofréquence et 496 par irradiation en conditions stéréotaxiques ; 56,5% ont été traités pour une récidive, principalement après chimioembolisation [64]. La comparaison des deux cohortes est réalisée après ajustement sur les facteurs pronostiques par le score de propension. Le groupe traité par irradiation en conditions stéréotaxiques est a priori de pronostic plus sévère avec des scores de Child plus élevés et une taille médiane supérieure (3 contre1,9 cm). Avec un suivi médian de 28 mois, le taux de récidive locale était de 21,5 % après radiothérapie en conditions stéréotaxiques et 27,9 après radiofréquence ($p < 0,001$). La taille tumorale supérieure à 3 cm, la localisation « sous phrénique » et le traitement préalable par chimioembolisation étaient corrélés àvec un taux de contrôle local supérieur dans le groupe irradia en conditions stéréotaxiques. Rajyaguru et al. ont publié dans le Journal of Clinical Oncology en 2018 une étude sur la « National Cancer Database » américaine [65]. Y ont été comparés3684 carcinomes hépatocellulaires traités par radiofréquence et 296 par irradiation en conditions stéréotaxiques. Les survies sont comparées, ajustées par le score de propension. La probabilité de survie se révèlait supérieure chez les patients traités par radiofréquence. Il semble probable que cette différence soit liée au fait que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'était proposée que chez les patients ne pouvant bénéficier de la radiofréquence, ce qui sélectionnait évidemment des patients atteints de cancer de pronostic moins favorable.

Globalement, dans toutes les études rétrospectives, les tumeurs traitées par irradiation en conditions stéréotaxiques ont un pronostic moins favorable que celles traitées par d'autres méthodes. Ceci est la conséquence du positionnement de la radiothérapie stéréotaxique dans la plupart des guidelines. Tant la R radiothérapie en conditions stéréotaxiques que la radiofréquence montrent une bonne efficacité en termes de contrôle local, avec une toxicités

plutôt comparable. La radiothérapie stéréotaxique serait donc à privilégier pour des tumeurs de plus de 2-3cm ou présentant des difficultés anatomiques qui peuvent complexifier la radiofréquence.

IV.7 *Guidelines*

La radiothérapie des carcinomes hépatocellulaires a bien été intégrée à de nombreux guidelines français comme Oncologik ou dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive où l'on peut lire « La radiothérapie stéréotaxique est réservée aux patients atteints de carcinome hépatocellulaire unique ou paucinodulaire non accessibles à la résection chirurgicale, la transplantation et la radiofréquence » [66, 67]. En revanche, dans la dernière mise à jour des *guidelines* de l'EASL, la radiothérapie est évoquée mais non formellement recommandée [68].

Les guidelines du NCCN (**National comprehensive cancer network**)donnent d epuis plusieurs années un positionnement plus favorable à la radiothérapie (conformationnelle, stéréotaxique ou protons). La préconisation en faveur de la radiothérapieest passée de grade 2B à grade 2A en 2018, soit le même niveau de préconisation que pour la chimioembolisation [69]. Pour l'AASLD (*American association for the study of liver disease*), la radiothérapie a sa place dans le traitement local des carcinomes hépatocellulaires de stade T2 ou T3. Si le niveau d'évidence reste faible, le niveau de recommandation est très fort [69]. Si la place de la radiothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire est peut-être mieux affirmée aux Etats-Unis ou en Asie qu'en Europe, cela pourrait tenir à la plus forte incidence des cirrhoses d'origine éthylique, les patients atteints de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose post-hépatitique auraient un foie moins fragile, ainsi qu'à des différences culturelles [70]. Pour Park et al., ces différences de référentiels dépendraient aussi (et peut-être surtout) de la présence ou non d'oncologues radiothérapeutes dans les comités de rédaction de ces référentiels [71]. Le même auteur, dans Radiother. Oncol. En 2020, s'appuyait sur une

méthodologie validée pour analyser les diverses *guidelines* disponibles (ESMO [European society of medical oncology], EASL, AASL, NCCN etc.) sous l'angle de la rigueur de l'analyse de la clarté de la présentation, de l'applicabilité, de l'indépendance éditoriale, et du contenu concernant la radiothérapie [72]. Les *guidelines* du NCCN apparaissent comme répondant le mieux à ces attentes. Une des principales difficultés pour affirmer la place de la radiothérapie en condition stéréotaxiques dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires, ce n'est pas l'efficacité, elle est excellente, ni la toxicité, ni la facilité de mise en œuvre, ni le coût, mais plutôt le parcours des patients qui n'est pas un parcours habituel d'oncologie mais fait intervenir d'autres acteurs, ce qui peut rendre plus difficile le positionnement de l'oncologue radiothérapeute.

- Quels sont les critères qui conduisent à poser l'indication de radiothérapie en RCP (Réunion de concertation pluridfisciplinaire) ?

En pratique, en France, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques reste un traitement de recours. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est proposée pour des patients atteints d'une à troislésions de carcinome hépatocellulaire pour lesquels n'ont pas été retenus d'indication de transplantation hépatique, de chirurgie, de chimioembolisation, de radiofréquence ou de micro-ondes. Les patients sont récusés pour ces traitements en raison de leurs maladies associées souvent nombreuses, de leur âge, des risques liés à une anesthésie générale, ou de la localisation de la ou des lésions à traiter. En effet certaines localisations sont plus difficiles d'accès à la radiofréquence ou font craindre un risque élevé de récidive, d'autres imposeraient un sacrifice de parenchyme hépatique trop important en cas de chirurgie.

La taille de la lésion n'est pas en tant que telle une contre-indication à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, c'est le volume de foie sain restant et la capacité qu'aura la balistique utilisée à le protéger suffisamment qui vont constituer une limite potentielle. La

localisation par rapport aux voies biliaires n'est pas un obstacle pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, les sténoses biliaires consécutives au traitement sont exceptionnelles. La proximité de la lésion à traiter avec le duodénum ou l'estomac peuvent constituer une authentique limitation aux indications.

Le score de Child est un élément déterminant pour définir la stratégie thérapeutique. Les patients atteints de cirrhose Child C sont absolument contre-indiqués pour tout traitement local. Les patients atteinst de cirrhose Child A relèvent d'une thérapeutique ablative lorsqu'elle est possible. Lorsque le score de Child est B7 ou B8, un traitement local est envisageable avec prudence. Les scores B9 doivent plutôt être appréhendés comme les C. Quant à la présence d'une ascite, c'est une contre-indication habituelle à la ponction hépatique et donc à la pose de fiduciels. De même, une dilatation des voies biliaires fera généralement récuser la pose de fiduciels par voie trans-hépatique. Dans ces deux cas, une technique d'irradiation avec compression abdominale, ou de « gating » par IRM->Linac pourront être discutées. Une part significative des patients atteints de carcinome hépatocellulaire pour lesquels sera retenue une indication de radiothérapie en conditions stéréotaxiques sera constituée de personnes fragiles, porteuses de nombreuses comorbidités, chez lesquelles on préférera éviter une anesthésie générale et une hospitalisation.

- Comment avancer, quelle recherche clinique ?

Des études de phase III comparant chirurgie et radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou radiofréquence et radiothérapie en conditions stéréotaxiques seraient donc absolument nécessaires. C'est d'ailleurs la conclusion de la plupart des articles et c'est l'argument retenu par l'EASL pour ne pas positionner la radiothérapie en conditions stéréotaxiques autrement qu'en recours après élimination de toutes les autres options. On peut donc s'étonner de l'absence de résultats d'études randomisées alors que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est utilisée depuis de nombreuses années.

L'expérience malheureuse de l'étude Trendy (NCT02470533) permet de comprendre certaines des difficultés rencontrées [73]. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, internationale, de phase II randomisée, comparant la radiothérapie stéréotaxique à la chimioembolisation dans le traitement de carcinomes hépatocellulaires. Malheureusement, après deux ans d'ouverture sur le site Lillois, l'étude a été fermée car aucun patient n'a été proposé à l'inclusion, les traitements classiques en particulier la chimioembolisation et les études cliniques concurrentes ayant systématiquement été jugés prioritaires. L'étude sera close fin juin 2020 alors que le nombre espéré de 100 patients n'a pas été atteint, des difficultés similaires ayant été rencontrées dans d'autres pays. Les premiers résultats devraient être disponibles en fin d'année.

Concernant le carcinome hépatocellulaire, il n'y aura pas d'étude randomisant la radiothérapie versus un autre traitement sans l'implication des hépatologues, des chirurgiens et des radiologues. En l'absence d'étude randomisée actuellement ouverte en France, on peut recommander d'inclure dans l'étude Stereoliver (NCT03408665), phase II, prospective, multicentrique [74]. Deux cent quatre-vingt patients sont attendus, porteurs de tumeurs hépatiques primitives ou secondaires. Chaque équipe utilisera sa propre technique et devra rapporter les données de traitement selon les préconisations du rapport de l'ICRU 91. On espère ainsi pouvoir disposer de données solides sur la pratique courante et d'une évaluation objective de l'impact de la technique, de la prescription et des doses sur l'efficacité et la toxicité du traitement. L'orientation des patients dépendra aussi fortement de la composition de la RCP, des ressources locales, de leur expertise et de la facilité d'accès à la technique proposée.

IV. Conclusion

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques, chirurgie, ou radiofréquence, la question n'est pas de savoir quel traitement local donnerait la meilleure survie mais quel est le traitement permettant d'assurer le contrôle de la maladie et la meilleure efficacité, le meilleur rapport bénéfice/risque, le moindre impact sur la qualité de vie, et le moindre coût. La radiothérapie stéréotaxique est maintenant entrée dans la pratique quotidienne de beaucoup d'équipes pluridisciplinaires. Si son positionnement reste encore imprécis dans certains arbres décisionnels, ses indications doivent être (re)connus et proposées lors des RCP.

REFERENCES

[1] Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017 Jul; 12(7):1109-1121.

[2] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4; 365(5):395-409.

[3] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct; 29 Suppl 4.

[4] Stern JB,' Vieira T, Perrot L, Lefevre M, Sayah MI, Girard P, et al. The role of electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. Rev Mal Respir, 2019 Oct ; 36(8) :946-954.

[5] Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2017 Jul; 124(1):11-17.

[6] Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA, 2010 Mar 17; 3 03(11):1070-6.

[7] Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Oct 1; 75(2): 343-7.

[8] Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T,et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2019 Apr; 20(4): 494-503.

[9] Videtic GM, Paulus R, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Apr 1; 103(5): 1077-1084.

[10] Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi institutional study. Cancer. 2004 Oct 1; 101(7): 1623-31.

[11] Stephans KL, Woody NM, Reddy CA, Varley M, Magnelli A, Zhuang T, et al. Tumor Control and Toxicity for Common Stereotactic Body Radiation Therapy Dose-Fractionation Regimens in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Feb 1; 100(2): 462-469.

[12] Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non -small cell lung cancer: results of a prospective trial. Lung Cancer. 2010 A pr; 68(1): 72-7

[13] Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for both operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer :Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Dec 1; 93(5):989-96.

[14] Sun B, Brooks ED, Komaki RU, Liao Z, Jeter MD, McAleer MF, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. Cancer. 2017 Aug 15; 123(16):3031-3039.

[15] Bahig H, Filion E, Vu T, Chalaoui J, Lambert L, Roberge D, et al. Severe radiation pneumonitis after lung stereotactic ablative radiation therapy in patients with interstitial lung disease. Pract Radiat Oncol. 2016 Sep-Oct; 6(5):367-374.

[16] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. J Clin Oncol. 2006 Oct 20; 24(30): 4833-9.

[17] Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, De Haan P, Verbakel W, Bongers E, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016 Jul; 11(7): 1081-9.

[18] Rim CH, Kim Y, Kim CY, Yoon WS, Yang DS. Is stereotactic body radiotherapy for ultra-central lung tumor a feasible option? A systemic review and meta-analysis. Int J Radiat Biol. 2019 Mar; 95(3): 329-337.

[19] Kneuertz PJ, Cheufou DH, D'Souza DM, Mardanzai K, Abdel-Rasoul M, Theegarten D,et al. Propensity-score adjusted comparison of pathologic nodal upstaging by robotic, video-assisted thoracoscopic, and open lobectomy for non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Nov; 158(5):1457-1466.

[20] Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence- Based Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017 Sep - Oct; 7(5): 295-301.

[21] Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Jun; 17(6):836-844.

[22] Charloux A, Quoix E. Lung segmentectomy: does it offer a real functional benefit over lobectomy? Eur Respir Rev. 2017 Oct 25; 26(146).

[23] Altorki NK, Wang X, Wigle D, Gu L, Darling G, Ashrafi AS, et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503). Lancet Respir Med. 2018 Dec; 6(12):915-924.

[24] Suzuki K, Saji H, Aokage K, Watanabe SI, Okada M, Mizusawa J, et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Sep; 158(3):895-907.

[25] Besse B, Mazières J, Ribassin-Majed L, Barlesi F, Bennouna J, Gervais R, et al. Pazopanib or placebo in completely resected stage I NSCLC patients: results of the phase II IFCT-0703 trial. Ann Oncol. 2017 May 1; 28(5):1078-1083.

[26] Meyer G, Besse B, Doubre H, Charles-Nelson A, Aquilanti S, Izadifar A, et al. Anti-tumour effect of low molecular weight heparin in localised lung cancer: a phase III clinical trial. Eur Respir J. 2018 Oct 4; 52(4).

[27] Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non –small cell lung cancer:a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):630-7.

[28] Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. Impact of brachytherapy on local recurrence rates after sublobar resection: results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III

randomized trial for high-risk operable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2014; 32(23): 2456-2462.

[29] Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015; 10(12): 1675-1684.

[30] Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. N Engl J Med. 2018; 379: 2319-2329.

[31] Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017; 377: 132-142.

[32] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1415-24.

[33] Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting with or without androgen deprivation therapy: the SPCG-4 randomized trial. Eur Urol Oncol 2018; 1: 134-42.

[34] Pardo Y, Guedea F, Aguilo F, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28: 4687-96.

[35] Tuğcu V, Ekşi M, Sahin S, Çolakoğlu Y, Simsek A, Evren İ, et al. Robot-assisted radical perineal prostatectomy: a review of 95 cases. BJU Int. 2020; 125: 573-578.

[36] Harke NN, Wagner C, Liakos N, Urbanova K, Addali M, Hadaschik BA, et al. Superior early and long-term continence following early micturition on day 2 after robot-assisted

radical prostatectomy: a randomized prospective trial. World J Urol. 2020. doi: 10.1007/s00345-020-03225-9.

[37] Dobbs RW, Nguyen TT, Shahait M, Lee DJ, Kim JL, El-Fahmawi A, et al. Outpatient Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Are Patients Ready for Same-Day Discharge? J Endourol. 2020; 34: 450-455.

[38] Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P, Sjoberg D, Wilderäng U, Carlsson SV, et al. Functional and Oncologic Outcomes Between Open and Robotic Radical Prostatectomy at 24-month Follow-up in the Swedish LAPPRO Trial. Eur Urol Oncol. 2018; 1: 353-360.

[39] Kalapara AA, Verbeek JFM, Nieboer D, Fahey M, Gnanapragasam V, Van Hemelrijck M, et al. Adherence to Active Surveillance Protocols for Low-risk Prostate Cancer: Results of the Movember Foundation's Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance Initiative. Eur Urol Oncol. 2020; 3: 80-91.

[40] Klotz L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. BJU Int. 2020; 125: 346-354.

[41] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017; 71: 618-629.

[42] Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol. 2017; 71: 17-34.

[43] Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre study of 5-year Outcomes following focal therapy in treating clinically significant non metastatic prostate cancer. Eur Urol 2018; 74: 422–421.

[44] Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A. Phase II Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. J Urol. 2016; 196: 1670-1675.

[45] Feller J, Greenwood B, Jones W, Toth R. Mp30-02 transrectally delivered, outpatient MRI-guided laser focal therapy of prostate cancer: seven year interim results of NCT 02243033. J Urol 2018, 199: e374-e375.

[46] Line Krhili S, Créhange G, Albert-Dufrois H, Guimas V, Minsat M, Supiot S. Moderate or extreme hypofractionation and localized prostate cancer: The times are changing. Cancer Radiother. 2019 Oct;23(6-7):503-509

[47] Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. J Urol. 2018 Apr;199(4):990-997

[48] Lapierre A, Horn S, Créhange G, Enachescu C, Latorzeff I, Supiot S, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy: Which machine for which therapeutic indication? A focus on prostate cancer. Cancer Radiother. 2019 Oct;23(6-7):651-657

[49] Lukka HR, Pugh SL, Bruner DW, Bahary JP, Lawton CAF, Efstathiou JA, et al. Patient Reported Outcomes in NRG Oncology RTOG 0938, Evaluating Two Ultrahypofractionated Regimens for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Oct 1;102(2):287-295

[50] Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Jul 15;104(4):778-789

[51] Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy

for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 2019 Aug 3;394(10196):385-395

[52] Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1531-1543.

[53] Chapet O, Laroche G, Bin S, Latorzeff I, Supiot S, Auberdiac P. Radiothérapie hypofractionnée modérée contre radiothérapie stéréotaxique avec injection d'acide hyaluronique dans les cancers de la prostate de risque faible à intermédiaire : toxicité aiguë dans l'étude RPAH2. Cancer Radiother. 2017 Oct21(6-7):679-680.

[54] de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, Chapet O, Chauvet B, Hennequin C. Prostate cancer external beam radiotherapy. Cancer Radiother. 2016 Sep;20 Suppl:S200-9.

[55] Draulans C, De Roover R, van der Heide UA, Haustermans K, Pos F, Smeenk RJ, et al Stereotactic body radiation therapy with optional focal lesion ablative microboost in prostate cancer: Topical review and multicenter consensus. Radiother Oncol. 2019 Nov;140:131-142.

[56] Rapport ICRU 91. http://jicru.oxfordjournals.org

[57] Lartigau ÉF, Lisbona A, Isambert A, Cadot P, Derreumaux S, Dupuis O, et al. Conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Synthèse du rapport du groupe de travail issu du groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'Autorité de sûreté nucléaire [Implementing new technology in radiation oncology: The French agency for nuclear safety (ASN) report]. Cancer Radiother 2015 ; 19 : 616-620.

[58] Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, Laurent V, Boleslawski E, Cattan S, et al. Curative Irradiation Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Phase 2 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020 ; 107 : 116-125.

[59] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003;37(2):429-442.

[60] Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Devlin P, Owen D, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018 ; 100 : 122-130.

[61] Comito T, Loi M, Franzese C, Clerici E, Pedicini V, Poretti D, et al.PB02-02 SBRT vs TAE/TACE in Hepatocellular carcinoma: results from a Phase III trial (NTC02323360). Liver Cancer Summit, Prague 6-8 February 2020. Abstract PB02-02 EASL

[62] Lee J, Shin IS, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. Radiother Oncol 2020 ; 145 : 63-70.

[63] Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2016 ; 34 : 452-459.

[64] Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J, Shih YL, Huang WY, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. J Hepatol 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.005

[65] Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, Thomes RM, Conway PD, Halfdanarson TR, et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. J Clin Oncol 2018 ; 36 : 600-608.

[66] Référentiel Oncologik. Carcinome hépatocellulaire. http://oncologik.fr/referentiels/interregion/carcinome-hepatocellulaire-chc (accès en mai 2020).

[67] Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) (Dernière mise à jour le 19/03/2019). https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie (accès en mai 2020).

[68] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [published correction appears in J Hepatol 2019 ;70 : 817]. J Hepatol 2018 ; 69 : 182-236.

[69] Rim CH, Yim HJ, Park S, Seong J. Recent clinical applications of external beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma according to guidelines, major trials and meta-analyses. J Med Imaging Radiat Oncol 2019 ; 63 : 812-821.

[70] Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. J Clin Oncol 2019 ; 37 : 2141-2151.

[71] Park S, Yoon WS, Rim CH. Indications of external radiotherapy for hepatocellular carcinoma from updated clinical guidelines: Diverse global viewpoints. World J Gastroenterol 2020 ; 26 : 393-403.

[72] Rim CH, Cheng J, Huang WY, Kimura T, Lee V, Zeng ZC, et al. An evaluation of hepatocellular carcinoma practice guidelines from a radiation oncology perspective. Radiother Oncol 2020 ; 148 : 73-81.

[73] Transarterial Chemoembolization Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma (TRENDY). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02470533

[74] Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Efficiency and Toxicity in Liver Cancer (STEREOLIVER). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03408665.

Tableau 1 : Etudes de phase 2 de radiothérapie en conditions stéréotaxiques chez des patients inopérables [6, 12-14]

Table 1: Phase 2 studies of SBRT in inoperable patients [6, 12-14]

Etudes	**Stade**	**Nb Pts**	**Dose**	**Suivi (mois)**	**Contrôle Local (%)**	**Survie Spécifique (%)**	**Survie globale (%)**	**Toxicités (%)**
Timmerman	T1-2 < 5 cm	55	3 x 20 Gy	34	à 3 ans : 91	NR	à 3 ans : 56 à 5 ans : 40	Gr 3-4 :16 Gr 5 :0
Ricardi	T1-2 < 5 cm	62	3 x 15 Gy	28	à 3 ans : 88	à 3 ans : 73	à 3 ans : 57	Gr 3-4 :10 Gr 5 :0
Nagata	T1	100	4 x 12 Gy	47	à 3 ans : 87	NR	à 3 ans : 60	Gr 3-4 :12 Gr 5 :0
Sun	T1-2 < 5 cm	65	4 x 12,5 Gy	86	à 7 ans : 92	à 5 ans : 71,2	à 5 ans : 56,5 à 7 ans : 48	Gr 3-4 :10 Gr 5 :0

Nb Pts : nombre de patients, Gr : Grade

Tableau 2 : Essais de phase III comparent la RTS à la RCMI pour les pts des 3 groupes à risque de D'Amico.

Table 2: Phase III trials compare SBRT to IMRT for pts of the 3 D'Amico risk groups.

Etudes	Nombre pts	Population	Traitement	Résultats
Phase II RTOG 0938 NCT01434290	255	Bas risque	6,25 Gy x 5 vs 4,3 Gy x 12	EPIC urinaire > 2 points EPIC digestif > 5 points
PACE Royal Marsden Hospital NCT01584258	1716	Bas risque et intermédiaire	PACE (A) Chirurgie vs 6,25 Gy x 5 PACE (B) 6,25 Gy x 5 vs 2 Gy x 39	Survie sans rechute biologique à 5 ans
HYPO-RT-PC ISRCTN45905321	1200	Intermédiaire (89%)/haut risque	6,1 Gy x 7 vs 2 Gy x 39	Survie sans rechute biologique à 5 ans : 83.4 % vs 83.7%
HEAT University of Miami NCT01794403	456	Bas risque et intermédiaire	6,25 Gy x 5 vs 2,7 Gy x 26	Survie sans rechute biologique à 2 ans
Phase III NRG-GU005 NCT03367702	622	Intermédiaire	7,25 Gy x 5 vs 2,5 Gy x 28	Survie sans rechute EPIC-26 QUALY
Phase III Degarelix SBRT NCT03056638	56	Intermédiaire	8 Gy x 5 +/- Degarelix 6 mois	Biopsie à 24-30 mois