

REMERCIEMENTS

A mon Maître

Madame le Professeur BOUHAFIA Touria

Gentillesse et dévotion sont les premiers mots qui se présentent à moi en pensant à vous. Vous êtes et serez toujours pour moi un modèle de rigueur et un puit de savoir sans équivoque. Vous avez guidé mes pas tout au long de mon parcours, et avez toujours été d'un soutien sans pareil.

Permettez-moi de vous adresser mon profond respect mais aussi un remerciement venant du fond du cœur.

A ma chère Madame Le Professeur ALAMI Zenab

D'une oreille attentive, mais aussi d'une envie de partage sans vergogne, vous m'avez toujours donné l'opportunité de m'investir dans de nouveaux projets, et m'avez toujours poussé à donner plus.

Je ne saurais jamais vous remercier de la confiance que vous m'avez accordée. En espérant ressembler un jour à la grande Radiothérapeute que vous êtes.

A Madame Le Professeur FARHANE Fatima Zahraa

Merci de m'avoir appuyé tout au long de ses années, et m'avoir poussé à me remettre en question dans mes décisions. Merci de l'enseignement que vous avez prodigué, et la patience dont vous faites preuve.

A ma chère Madame Le Professeur HASSANI Wissal

Bien avant d'être mon maître, vous avez été et êtes toujours une amie à laquelle je tiens énormément.

Respect est le premier mot me venant en pensant à vous. Toujours à l'écoute et m'encourageant à aller plus loin, et prendre des risques. Vous n'avez jamais hésité à m'investir dans la prise de décisions. Les mots me manquent pour vous remercier.

A mon cher Monsieur le Dr AITERRAÏSSE Mohamed

Vous avez certainement été la personne qui a le plus influencé mon parcours tout au long de ces années et celle qui a toujours été présente aux moments les plus difficile. Je n'ai jamais hésité à suivre vos pas, et vous faire confiance tant vous m'inspirer plus qu'un mentor, jusqu'à vous considérer comme un membre de ma famille. je ne pourrai jamais vous remercier assez..

A mes chères Docteurs : Dr MASBAH Ouafae, Dr KABAJ Hanane et Dr BOUAYAD Najoua

Nous vous remercions pour votre soutien, votre sympathie, votre bienveillance tout au long de nos années de formation.

Nous avons eu le privilège de travailler avec vous et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes circonstances avec compréhension, modestie et bonté.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et à la hauteur de vos attentes.

DEDICACES

A la mémoire de mon défunt père et ma très chère mère, puisse ce travail marquer l'accomplissement de nombreuses années d'études et de sacrifices, auxquels vous avez plus que contribuer en m'épaulant, me soutenant et m'élevant toujours vers le haut.

A mes chères sœurs, Souad et Naima, et mes chers frères Larbi et Amine qui m'ont vu grandir au fil des années et ont plus que contribuer à la personne et le médecin que je suis aujourd'hui. Vous avez fait office de sœur/frère, mais aussi de parent protecteur et bienveillant. Je vous en serais jamais assez reconnaissant.

PLAN

INTRODUCTION	15
I. Généralités sur les métastases hépatiques :	19
1. Rappel anatomique.....	19
2. Données épidémiologiques :.....	21
3. Anatomico-pathologie	23
3.1. Aspects macroscopiques (5,9):	23
3.2. Aspects microscopiques (9):	24
4. Diagnostic positif :	24
4.1. Circonstances de découverte et signes d'appel (10)	24
4.2. Biologie(10) :.....	25
4.2.1. Bilan hépatique :	25
4.2.2. Les marqueurs tumoraux :	25
4.3. Imagerie (5,11):	26
4.3.1. Échographie Trans pariétale :.....	26
4.3.2. Tomodensitométrie (TDM) (figure 3):.....	26
4.3.3. Imagerie par résonance magnétique : IRM :	28
4.3.4. Tomographie par émission de Positrons : TEP-SCAN	29
5. Bilan pré-thérapeutique (13):.....	30
5.1. Bilan d'opérabilité :	30
5.2. Bilan de résécabilité :	31
6. Traitement local:	31
6.1. Chirurgie :	32
6.2. La radiofréquence (16):	33
6.3. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) (5):.....	33
6.4. La chimio-embolisation Trans-artérielle (TACE) (16) :.....	34
6.5. La radio-embolisation hépatique :.....	34
6.6. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques :.....	34
II. Généralités sur la radiothérapie stéréotaxique hépatique :	35
1. Définition	35

1.1. Stéréotaxie :.....	35
1.2. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques :.....	35
2. Historique (2) :.....	35
3. Principe (1):.....	37
4. Aspects pratiques :.....	38
4.1. Préparation à la simulation :.....	38
4.2. Simulation :.....	38
4.3. Volumes cibles (4,19) (20):.....	44
4.4. Les organes à risque:.....	45
4.5. La radiothérapie guidée par l'imagerie:.....	47
4.6. Dose et fractionnement :.....	48
4.7. Dosimétrie et validation du traitement :.....	49
4.8. Assurance qualité (1):.....	51
4.9. Machines de délivrance de la SBRT :.....	51
4.10. Avantages et limites de la radiothérapie stéréotaxique hépatique :.....	55
DISCUSSION ET RECOMMANDATION	58
I. Indications et recommandations:.....	59
II. Recommandation sur la technique :.....	61
III. Recommandation sur la dose :.....	65
IV. Contraintes et recommandations :.....	68
1. Toxicités limitant la dose au niveau du foie.....	68
2. Toxicités gastro-intestinales :.....	69
3. Contraintes de dose de la paroi thoracique :.....	70
4. Toxicités tardives :.....	71
V. Considérations pratiques :.....	72
VI. Les perspectives pour la radiothérapie hépatique :.....	74
VII. Synthèse des recommandations :(3).....	77
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIE.....	81

Liste des Figures

Figure 1 : Segmentation du foie selon Couinaud

Figure 2 : Vaisseaux hépatiques

Figure 3 : Image coronale et axiale d'une TDM montrant des métastases hépatiques multiples d'un cancer du côlon, hypodenses et dispersées (flèches jaunes avec à la coupe axiale une MH hémorragique avec une couche de sang dense au sein de la lésion (flèche rouge

Figure 4 : NOVALIS TX

Figure 5 : Cyberknife

Figure 6 : schéma sur la gestion du mouvement en SBRT hépatique

Figure 7 : ITV

Figure 8 : exemple de compression abdominale avec sa représentation scannographique

Figure 9 : Distributions de dose des plans (a) VMAT, (b) CK (Cyberknife)original et (c) CK modifié (cas n° 2) ; la dose de 45 Gy en 3 fractions est prescrite à la ligne isodose rouge qui recouvre le PTV. La ligne d'isodose a été montrée dans chaque cas, avec les lignes colorées correspondant aux doses suivantes : rouge = 45 Gy, jaune = 35 Gy, vert = 25 Gy, bleu foncé = 15 Gy et orange = 10 Gy, respectivement. Les PTV, CI et HI étaient de "17,6 cc, 1,02 et 1,09" pour VMAT, "17,7 cc, 1,12 et 1,13" pour CK original et "5,3 cc, 1,18 et 1,12" pour les plans modifiés CK, respectivement. Les volumes hépatiques normaux critiques recevant < 15 Gy (cIV D < 15 Gy) étaient de 1236,9 cc pour VMAT, 1233,6 pour CK original et 1294,1 pour les plans modifiés CK, respectivement.

Figure 10: (le diamètre du volume cible (d_{target}) illustré en rouge) : Le graphique de gauche montre la ligne d'isodose qui serait typiquement choisie comme dose de prescription (Rx) pour un plan conventionnel (généralement $>90\%$) et le graphique de droite illustre la ligne d'isodose typique de la dose de prescription (Rx) qui serait choisie pour un plan SBRT. (Ici, elle est représentée par environ 60 %).

Figure 11 : Planification de traitement utilisant l'IRM accélérateur (MRIDian, ViewRay®) pour une localisation tumorale du lobe gauche hépatique, situés à proximité immédiate de l'estomac. Dose planifiée de 50 Gy en cinq fractions. Les images représente les différentes planifications adaptatives proposées lors du traitement. Colorwash bleu clair : volume cible prévisionnel ; trait violet : estomac ; trait vert : isodose 95 % (47,5 Gy) ; trait bleu foncé : isodose 60 % (30 Gy).

Figure 12 : Diagrammes de Kaplan–Meier pour (A) la survie globale et (B) la survie sans progression.

Figure 13 : TEP CT au 18 FDG diagnostiques avec une récurrence dans le champ (A) et une récurrence marginale. (B) Les volumes de récurrence ont été délimités en jaune. Le GTV original (rouge) et l'isodose de planification à 95 % (vert) ont été superposés aux scanners de diagnostic.

Figure 14 : Courbes de Kaplan–Meier pour le contrôle local des métastases hépatiques après SBRT.

Figure 15 : Extraction radiomique pour la quantification des biomarqueurs et l'évaluation de la réponse.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Aspects iconographiques et diagnostic différentiel en fonction du type de MH

Tableau 2 : contraintes de dose des organes à risque en fonction du fractionnement 1

Tableau 3: contraintes de dose des organes à risque en fonction du fractionnement 2

Tableau 4 : Principales études de radiothérapie en conditions stéréotaxiques hépatique pour les tumeurs secondaires : définition des volumes, dose, fractionnement, techniques de planification, contention, contrôle du mouvement respiratoire et résultats obtenus

Tableau 5: Sélection d'études prospectives sur la SBRT pour les métastases hépatiques

Tableau 6 : Contraintes de dose pour le tissu normal du foie par SBRT

Tableau 7 : Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des tumeurs hépatiques.

Liste des Abréviations

MH	Métastases hépatiques
HAS	Haute autorité de santé
ACE	Antigène carcino-embryonnaire
AFP	Alpha fœto-protéine
TDM	Tomodensitométrie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
TEP SCAN	Tomographie par émission de Positrons
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CIAH	La chimiothérapie intra-artérielle hépatique
TACE	La chimio-embolisation Trans-artérielle
SBRT	stereotactic body radiotherapy
SABR	Radiothérapie stéréotaxique d'ablation
Gy	Gray
GTV	Gross tumour Volume
CTV	Clinical Target Volume
ITV	Volume Cible Interne
PTV	Planning Target Volume
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
BED	Biologically Effective Dose.
ICRU	Commission internationale des unités et mesures de rayonnement
IAEA	Agence internationale de l'énergie atomique
CPE	Équilibre latéral des particules de charge
MV	Méga Volt
SG	Survie Globale

LC	Local Control
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ESMO	Société Européenne d'Oncologie Médicale
CBCT	cone-beam computed tomography
RILD	Maladie hépatique radio-induite
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RTOG	Radiation Therapy and Oncology Group
CHC	Cholangiocarcinomes hépatocellulaires
FFF	Faisceaux de rayons X sans filtre d'aplatissement ()
RSI	Indice de radiosensibilité
CRC	Cancer colorectal
SIRT	Radiothérapie interne sélective

INTRODUCTION

Le foie est fréquemment le siège de métastases en raison de sa double alimentation sanguine par les artères hépatiques et la veine porte. En conséquence, une importante incidence des métastases issues de cancers gastro-intestinaux est observée avec une très nette prédominance pour les cancers colorectaux (59 % des patients), viennent ensuite le cancer du pancréas (13 %), le cancer gastrique (6 %) et les cancers œsophagiens (4 %). Les principales autres origines sont le sein (13 %) et le cancer du poumon (4 %). La plupart des métastases hépatiques sont multiples (1) .

Chez 77 % des patients, les deux lobes sont impliqués et seuls 10% des patients présentent une métastase unique. Les tumeurs multiples varient souvent en taille, ce qui suggère que l'infiltration métastatique se fait par épisodes. Environ 50 % des patients avec des métastases hépatiques présentent des signes cliniques d'hépatomégalie ou d'ascite; les tests de la fonction hépatique ont tendance à être non sensibles et non spécifiques. Plusieurs facteurs influent sur la fréquence et le profil des métastases hépatiques, ils comprennent l'âge et le sexe du patient, le site primaire, le type histologique et la durée de la tumeur (1).

Les métastases hépatiques donc représentent une situation clinique fréquente en oncologie digestive, et posent souvent des problèmes thérapeutiques. Le seul traitement curatif de ces lésions est la chirurgie. Seulement un faible pourcentage de patients est candidat à ce type de traitement. Les chimiothérapies, malgré les progrès récents, restent des traitements palliatifs. Les traitements locaux sont à visée curative et peuvent être proposés en alternative à la chirurgie, avec une place particulière pour la radiofréquence hépatique(2).

La radiothérapie des tumeurs du foie est restée longtemps limitée à des indications palliatives, avec des résultats médiocres et une toxicité sévère liée aux réactions aiguës et tardives. Le concept d'« irradiation partielle du foie » et les développements techniques récents permettent maintenant de délivrer une irradiation focalisée épargnant le parenchyme non tumoral, avec des recommandations adaptées au foie sain ou cirrhotique restant. Les indications sont restreintes et doivent être discutées en alternative aux traitements chirurgicaux ou médicaux validés après concertation pluridisciplinaire(3).

La Haute autorité de santé (HAS), dans son rapport de septembre 2016, « considère prématuré de préconiser l'utilisation en routine de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des tumeurs hépatiques », et recommande son « utilisation dans le cadre de la recherche clinique par des centres expérimentés » . Il est pointé dans ce rapport l'hétérogénéité des techniques et des machines utilisées (4).

Le but de ce travail est de détailler les aspects pratiques de la stéréotaxie hépatiques en matière de métastases et de mettre le point sur le rôle de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases cérébrales.

GÉNÉRALITÉS

I. Généralités sur les métastases hépatiques :

1. Rappel anatomique

Le foie est situé dans l'étage sus-mésocolique de la cavité abdominale, sous la coupole diaphragmatique droite. Il occupe l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre. C'est un organe vital dont le rôle intrinsèque, à la fois dans la synthèse protéique, le métabolisme glucidique et l'élimination des toxiques sanguins, suscite un intérêt scientifique majeur (5)

Le foie est subdivisé en huit portions indépendantes appelées segments dont la numérotation se fait dans le sens des aiguilles d'une montre en vue crâniale. La classification de Couinaud est la plus utilisée (*Figure 1*) :

- Le segment I correspond au lobe de Spiegelhel ; c'est le segment le plus profond en position centrale.
- Le segment II correspond à la portion postéro-latérale gauche.
- Le segment III correspond à la partie antérolatérale gauche
- Le segment IV ou segment du lobe carré correspond au secteur médial gauche (subdivisé en subsegment supérieur IVa et inférieur IVb)
- Le segment V correspond à la partie inférieure du secteur antérieur droit ;
- Le segment VI correspond à la partie inférieure et le segment VII à la partie supérieure du secteur postérieur droit.
- Quant au segment VIII, il épouse la partie supérieure du secteur antérieur droit.

Ainsi, le foie gauche comprend les segments 2, 3 et 4 et le foie droit les segments 5, 6, 7 et 8. Le lobe droit comprend le foie droit plus le segment 4. Le lobe gauche fait partie du foie gauche(5)

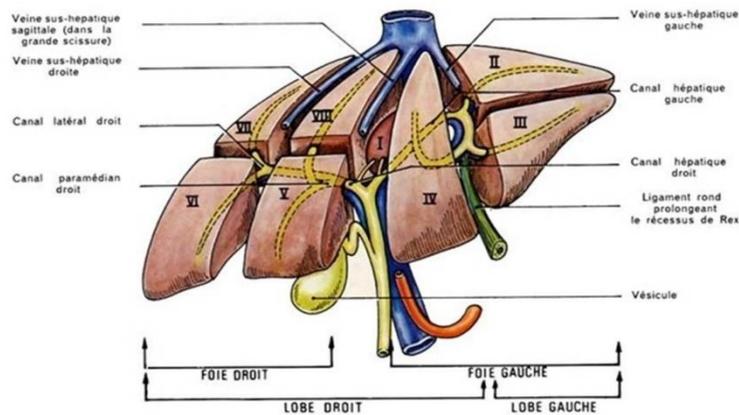


Figure 1 : Segmentation du foie selon Couinaud(5)

Le foie dispose donc d'un double apport sanguin(5) : veineux et artériel (*figure2*):

- **La veine porte** : C'est une veine volumineuse. Elle naît de la confluence de la veine mésentérique supérieure et du tronc splénomésaraïque, constitué lui-même par la réunion de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique.

La veine porte reçoit plusieurs collatérales au cours de son trajet : les veines gastriques gauches et droites sur sa gauche et la veine pancréaticoduodénale et les veines cystiques sur sa droite

- **L'artère hépatique** : Elle naît de la bifurcation de l'artère hépatique commune et se divise au-dessous du hile en deux branches terminales:
 - La branche gauche qui se divise, en dehors du foie, en trois branches secondaires destinées au lobe carré, au lobe de Spiegel et au lobe gauche.
 - La branche droite peut rester indivisée jusqu'à son entrée dans le parenchyme hépatique, où elle se divise, après avoir donné l'artère cystique, en deux à trois rameaux.

La vascularisation artérielle hépatique est caractérisée par une extrême variabilité qui doit être prise en compte en raison de leur implication lors de l'étude des examens morphologiques, notamment l'artériographie.

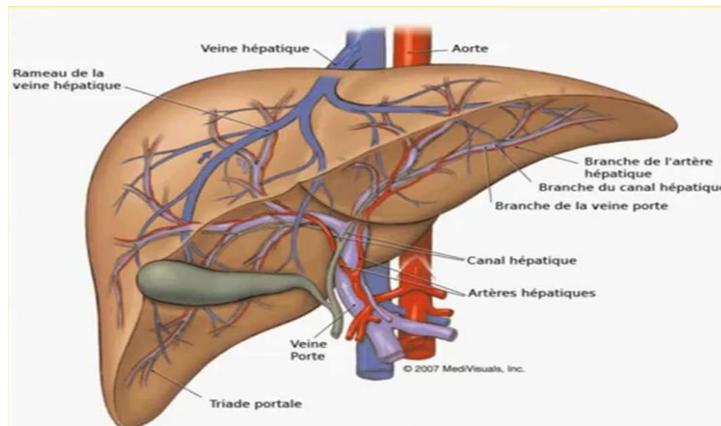


Figure 2 : Vaisseaux hépatiques(5)

2. Données épidémiologiques :

Les métastases hépatiques sont fréquentes, des études réalisées sur autopsies au Japon et aux États-Unis ont montré qu'environ 40 % des patients avec une tumeur primaire extra-hépatique développaient des métastases hépatiques(1).

Les métastases hépatiques prédominent sur les tumeurs hépatiques primaires en Europe et en Amérique du Nord. En revanche, en Asie du Sud-Est et en Afrique subsaharienne, les tumeurs hépatiques primaires sont plus fréquentes en raison de la forte incidence du carcinome hépatocellulaire.

L'estimation précise des données épidémiologiques des métastases hépatiques dans la population générale reste difficile du fait du recueil des données par site primaire au niveau des registres du cancer. La majorité des données publiées concernent en particulier les métastases hépatiques du cancer colorectal.

En France, entre Janvier 1994 et Décembre 1999, Leporrier et al. (6) ont évalué le taux d'incidence des métastases hépatiques sur 1325 personnes atteintes de cancer colorectal, inscrites sur le Registre du cancer digestif du Calvados et suivies en moyenne sur 32 mois. Vingt-sept pour cent des patients suivis ont développé des métastases hépatiques à la fois synchrone (survenant au moment ou dans les 6 mois après la résection chirurgicale du cancer colorectal) et métachrone (survenant ultérieurement).

Manfredi et al. (7) ont étudié 13463 personnes diagnostiquées avec un cancer du côlon inscrites dans le registre du cancer de la Bourgogne, entre 1976 et 2000. L'incidence actuarielle des métastases hépatiques métachrones, était de 4,3 % à 1 an, de 12 % à 3 ans et de 14,5 % à 5 ans.

La mortalité liée à la maladie métastatique hépatique reste importante, malgré les progrès thérapeutiques réalisés pour les cancers primaires. Les taux de survie sont variables, mais en règle générale, la survie au-delà de 5 ans pour une maladie métastatique du foie non traitée est rare (1).

Pour le cancer colorectal métastatique, la survie sans traitement calculée à partir de la date du diagnostic est de 8 mois. Les estimations de survie pour l'ensemble des patients traités présentant un cancer colorectal avec métastases hépatiques est difficile du fait de la gamme des différents traitements reçus par les patients (8).

Le pronostic peut varier en fonction de l'étendue de la maladie du foie et selon le site du cancer primaire. Les patients avec un nombre limité de métastases et une maladie qui touche un seul lobe du foie ont tendance à survivre plus longtemps, de même que les patients ayant des métastases hépatiques d'origine colorectale ont un meilleur pronostic que ceux de la plupart des autres cancers primaires (8).

3. Anato-mo-pathologie

Le foie peut être le siège de métastases de pratiquement n'importe quelle tumeur maligne primitive, mais les sites primaires les plus courants en dehors du côlon sont l'estomac, le pancréas, le sein et le poumon(6).

Sur la base de données cliniques et chirurgicales établie par plusieurs études, il a été constaté que les métastases hépatiques les plus fréquentes chez l'adulte après le carcinome colorectal étaient le carcinome du sein et de l'estomac, alors que les études d'autopsie qui incluent le plus souvent les patients plus âgés ont énuméré plus fréquemment les tumeurs pancréatiques, prostatiques, et de la vésicule biliaire (9).

3.1. Aspects macroscopiques (5,9):

Les métastases hépatiques peuvent être uniques, multinodulaires, ou diffuses. Elles sont dans la majorité des cas multiples.

L'aspect macroscopique d'une métastase hépatique peut orienter vers son site d'origine. La nécrose centrale est une caractéristique commune. Les métastases hépatiques peuvent être siège d'une ombilication à la surface « nombril du cancer » causée par une nécrose, et une rétraction capsulaire.

Cet aspect est typique des **adénocarcinomes pancréatiques** ou **gastriques**. La majorité des métastases ont un aspect blanchâtre ou blanc crème. Certaines métastases présentent des couleurs pouvant orienter vers le type du primitif. L'exemple le plus évident est celui **du mélanome malin** avec son aspect noirâtre.

Des métastases jaunâtres évoquent **des tumeurs neuroendocrines**, mais cet aspect se voit également dans les métastases subissant un changement graisseux. Un aspect rouge foncé causé par une hémorragie caractérise certains sarcomes notamment le choriocarcinome et le **carcinome à cellules rénales**.

Les carcinomes neuro endocriniens, les lymphomes, et une partie des sarcomes peuvent présenter une texture opaque semblable à celle de la « chair de poisson ».

Les adénocarcinomes muscinaux peuvent avoir une surface gélatineuse. Enfin, les métastases hépatiques peuvent exceptionnellement se calcifier en dehors de toute circonstance thérapeutique.

3.2. Aspects microscopiques (9):

L'aspect histologique des métastases hépatiques (MH) dépend en général du type histologique de la tumeur primitive.

La majorité des métastases hépatiques chez les patients adultes sont des carcinomes dont les adénocarcinomes sont le sous-type prédominant, suivi des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes neuroendocriniens.

Les autres types de tumeurs qui se métastasent au foie comprennent les mélanomes, les lymphomes et rarement les sarcomes.

4. Diagnostic positif :

4.1. Circonstances de découverte et signes d'appel (10)

La majorité des MH sont asymptomatiques et sont découvertes :

- Lors du bilan d'extension initial d'un cancer connu (**métastases hépatiques synchrones**)
- Lors du suivi d'un cancer préalablement opéré ou traité (**métastases métachrones**).
- Fortuitement sur une imagerie (**métastases inaugurales**)

Dans les cas des métastases inaugurales, les signes d'appel clinique les plus fréquents sont : la douleur de l'hypochondre droit, l'altération de l'état général avec amaigrissement et asthénie, la masse abdominale et l'ictère par rétention. Les

premières manifestations sont le plus souvent des symptômes aspécifiques évoquant une néoplasie.

L'apparition des symptômes spécifiques (ictère cholestatique, hypertension portale ou syndrome de Budd–chiari par compression des structures adjacentes) témoignent généralement d'un stade avancé de la maladie.

Dans les différentes études, les métastases hépatiques des tumeurs non colorectales sont le plus fréquemment métachrones.

4.2. Biologie(10) :

4.2.1. Bilan hépatique :

L'élévation du bilan hépatique est non spécifique car n'ayant aucune corrélation avec le volume ou le nombre de métastases hépatiques. Il comprend les transaminases (ASAT–ALAT), les phosphatases alcalines (PAL), la bilirubine, la lactico–déshydrogénase (LDH) et la GGT (Glutamyl Transférase). Il sera plutôt utile en postopératoire pour évaluer la fonction hépatique post–hépatectomie.

4.2.2. Les marqueurs tumoraux :

L'antigène carcino–embryonnaire (ACE), le CA19–9 et l'alpha fœto– protéine (AFP) sont les marqueurs tumoraux sanguins les plus utilisés.

L'ACE peut être augmenté dans les cancers gastriques et les cancers du sein. L'augmentation du CA19–9 fera évoquer les cancers bilio–pancréatiques et celle de l'AFP les tumeurs germinales du testicule ou des ovaires. Le CA–125 est élevé dans environ 80% des cancers de l'ovaire avancés.

La sensibilité du CA 15–3 est significativement plus élevée chez des patientes ayant un cancer du sein avancé.

Le Her2/neu surexprimé dans environ 20–25% des carcinomes mammaires, est associé au comportement agressif de ces cancers qui deviennent rapidement

métastatiques. Une fraction des cancers gastriques exprime également le Her2, rendant intéressante l'utilisation du trastuzumab en situation métastatique.

L'utilisation d'une combinaison de plusieurs marqueurs peut augmenter la sensibilité jusqu'à 95%.

4.3. Imagerie (5,11):

L'imagerie a pour but de faire le diagnostic des métastases, de caractériser les lésions, de rechercher d'éventuelles lésions extra-hépatiques et de définir la résecabilité. Le caractère multiple ou hétérogène des lésions sur un foie sain ainsi que la notion d'un cancer primitif sont des arguments en faveur du caractère métastatique d'une lésion hépatique. (*Tableau 1*)

4.3.1. Échographie Trans pariétale :

C'est l'examen de première intention devant une pathologie hépatique. Elle permet de préciser les caractéristiques des lésions hépatiques (nombre, localisation, taille et échostructure), de définir les rapports des lésions avec les structures vasculo-biliaires, et de détecter la présence d'un épanchement ou des adénopathies. Avec une bonne spécificité, comprise entre 85 et 95%, cependant, sa sensibilité n'est que de 39 à 68 %. Elle est insuffisante pour la détection des petites lésions inférieures à 1 cm de diamètre.

4.3.2. Tomodensitométrie (TDM) (figure 3):

La TDM est la technique d'imagerie la plus utilisée pour la détection et le bilan des métastases hépatiques. Elle permet de préciser, avec une efficacité supérieure à l'échographie, les caractéristiques des métastases hépatiques ; d'explorer la totalité de la cavité abdominale à la recherche d'adénopathies profondes ou d'autres localisations tumorales.

Enfin, elle permet également d'évaluer le volume du parenchyme hépatique restant après résection (Volumétrie hépatique).

Sa sensibilité est comprise entre 75 et 85% et sa spécificité de 85% à 97% . Cette sensibilité diminue pour les lésions de petite taille (<1cm) qui sont difficiles à caractériser sur TDM.

Avant injection de produit de contraste, les métastases hépatiques apparaissent généralement hypodenses par rapport au parenchyme hépatique adjacent. Cet aspect varie en fonction de l'état du parenchyme hépatique. En effet, en cas de stéatose hépatique, la MH apparaît isodense et peut passer inaperçue.

Après injection, au temps artériel, il existe un rehaussement annulaire péri lésionnel, qui peut être le seul signe visible en cas de petite lésion. A La phase portale, la lésion apparaît hypodense en raison du rehaussement intense du parenchyme. Cependant, en cas de MH comportant un stroma fibreux on peut observer un rehaussement de la lésion au temps portal.

L'avènement des scanners multibarettes a permis d'optimiser la caractérisation, la localisation et le dénombrement des lésions secondaires intra- ou extrahépatiques.

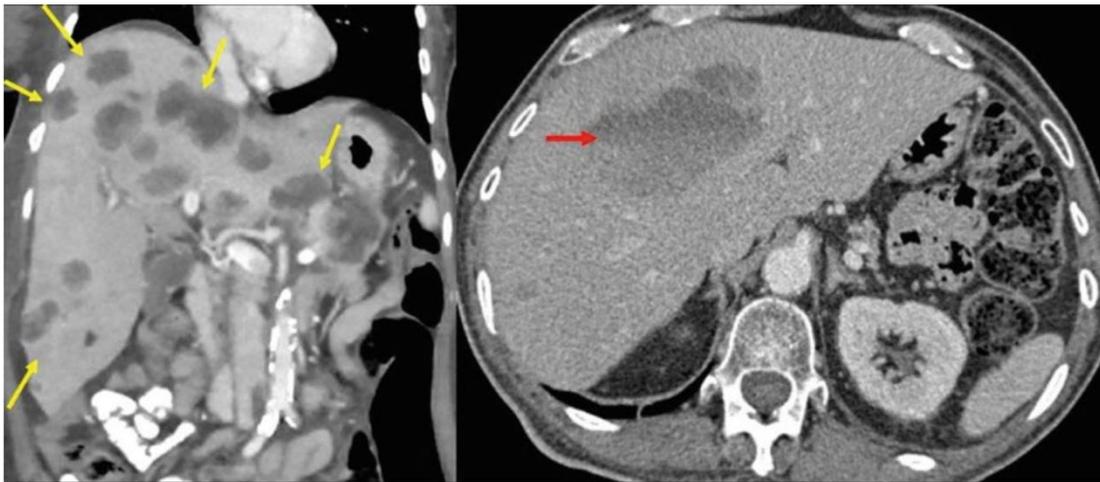


Figure 3 : Image coronale et axiale d'une TDM montrant des métastases hépatiques multiples d'un cancer du côlon, hypodenses et dispersées (flèches jaunes avec à la coupe axiale une MH hémorragique avec une couche de sang dense au sein de la lésion (flèche rouge)(12).

4.3.3. Imagerie par résonance magnétique : IRM :

L'IRM hépatique est la modalité d'imagerie de choix pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques. Elle a une sensibilité et une spécificité meilleures à la TDM pour les lésions de petite taille.

En contraste spontané, la plupart des MH apparaissent hypointenses en T1 et hyperintenses en T2. L'intensité des signaux varie en fonction de la nature de la lésion. Les métastases hépatiques hémorragiques et celles produisant de la mucine ou la mélanine apparaissent hyperintenses en T1, tandis que l'intensité du signal en T2 diminue en présence de nécrose ou de fibrose.

La sensibilité de l'IRM, en l'absence d'injection, est comprise entre 44 et 80 % pour une spécificité de 82 à 95%

Après injection, l'aspect des métastases hépatiques associe une prise de contraste annulaire débutant dès la phase précoce (signe présent dans 72 % des cas des lésions hypovasculaires) suivie d'une prise de contraste périlésionnelle à la phase

portale (signe présent dans 92 % des cas des lésions dites hypovasculaires). Les métastases hypervasculaires présentent quant à elles un rehaussement interne hétérogène à la phase précoce suivi de l'apparition à la phase portale d'une couronne périphérique en hyposignal.

4.3.4. Tomographie par émission de Positrons : TEP-SCAN

La TEP au ¹⁸F-FDG est un examen utile pour la détection et le suivi thérapeutique des métastases hépatiques. Les performances de la TEP varient en fonction des métastases. Les métastases hépatiques d'adénocarcinomes ou de sarcomes de plus de 10 mm fixent intensément le FDG. Les lésions peu prolifératives, captent moins le traceur, et sont donc moins intenses. Toute fixation en TEP n'est pas obligatoirement tumorale.

Les risques de faux négatifs dépendent de la taille de la lésion et de l'histologie de la tumeur primitive. Les lésions de diamètre inférieur à 10 mm, les métastases de cancers bien différenciés et peu prolifératifs (tumeurs prostatiques...), ou encore les métastases riches en glycogènes (carcinomes à cellules claires) peuvent ne pas être visualisées en TEP. La sensibilité de la TEP-scan est d'environ 90% pour une spécificité de 90%.

La TEP scan est actuellement systématiquement demandée chez tout patient ayant une maladie métastatique hépatique jugée curable pour éliminer une extension extra-hépatique qui modifierait le projet thérapeutique.

Tableau 1 : Aspects iconographiques et diagnostic différentiel en fonction du type de

MH(5)

Aspects	Forme fréquente d'un cancer du site	Diagnostic différentiel
Masse liquidienne	ovaire; cystadénocarcinome du pancréas; thyroïde	kyste biliaire, kyste hydatique
Image hypervasculaire au temps artériel	Rein, Endocrine, GIST	carcinome hépatocellulaire, HNF multiple
Prise de contraste tardive (fibreuse)	Sein, tube digestif	cholangiocarcinome
Image nécrotique	tous	abcès
Multiplés adénopathies associées	Rein, estomac, poumon, testicule, lymphome.	
Métastase osseuse associée	poumon, rein, prostate, thyroïde, sein	tumeurs osseuses primitives, arthrose,..
Métastase surrénalienne associée	poumon	incidentalome, hyperplasie des surrénales
Image limitée aux segments 4 et 5	vésicule biliaire	stéatose focale

5. Bilan pré-thérapeutique (13):

Le bilan pré-thérapeutique comporte un bilan d'opérabilité concernant l'hôte et un bilan de résécabilité qui s'intéresse à la maladie métastatique. Il permet d'évaluer le statut OMS (Organisation Mondiale de la Santé) du patient, et les possibilités thérapeutiques des métastases hépatiques.

La RCP constitue la pierre angulaire de la prise en charge . En proposant des traitements personnalisés et adaptés à chaque patient, elle permet d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

5.1. Bilan d'opérabilité :

Comprenant l'évaluation de l'âge physiologique, l'état hémodynamique, état nutritionnel, l'évaluation de la fonction hépatique (évaluation volumétrique du foie, Test de rétention au vert d'indocyanine)

5.2. Bilan de résécabilité :

Le concept de résécabilité varie d'une équipe à l'autre en fonction de l'expertise chirurgicale et de l'interprétation que chacun peut avoir de la balance bénéfice/risque.

Les différents examens réalisés avant une hépatectomie ont pour but d'évaluer l'entendue des lésions hépatiques, car la résection complète est le seul traitement susceptible d'être curatif : TDM et l'IRM.

6. Traitement local:

Il est difficile de décrire une stratégie de prise en charge des métastases hépatiques, tant les options thérapeutiques dépendent des facteurs suivants :

- Le foyer d'origine du cancer ;
- La taille et l'emplacement des métastases hépatiques
- Le nombre de métastases hépatiques ;
- Les symptômes et l'état fonctionnel du foie ;
- L'extension extra-hépatique de la maladie métastatique ;
- L'âge et l'état général du patient (indice de performance).

Le traitement des MH, qu'elle qu'il soit, doit s'intégrer dans un projet global et non isolé. Ainsi les dossiers des patients doivent être discuter en une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence de : chirurgiens hépatobiliaires, radiologues, radiothérapeutes, oncologues, gastroentérologues et anesthésistes afin de proposer une stratégie thérapeutique adaptée et personnalisée.

6.1. Chirurgie :

Les progrès réalisés au cours des dernières années en matière d'exérèse des métastases hépatiques de cancers colorectaux ont permis de réduire significativement le taux de morbi-mortalité. Ceci a contribué à proposer la même stratégie pour les malades ayant des MH de tumeurs non colorectales (endocrines et non endocrines) (14).

Les critères de résécabilité d'une métastase sont outre le **terrain** (compatible avec l'anesthésie et la chirurgie) :

- ✓ **Carcinologiques** : La nécessité d'une intervention R0. La présence d'une marge envahie est en général considérée comme l'équivalent d'une intervention palliative
- ✓ **Anatomiques** : Les rapports vasculaires constituent souvent le seul facteur limitant de la résécabilité. La taille de la lésion n'est plus considérée comme un facteur déterminant. Cependant, elle peut poser des problèmes techniques que l'on peut pallier par des abords larges.
- ✓ **Chimio-sensibilité** : La progression après chimiothérapie préopératoire sous forme d'augmentation de taille ou de développement de nouvelles lésions est le meilleur prédicteur de mauvais résultats post-hépatectomie

On peut classer la résécabilité en 2 classes selon le niveau de difficulté(15) :

- **CLASSE I** : résécabilité évidente : hépatectomie classique (enlevant 4 segments ou moins et laissant plus de 40% du parenchyme résiduel)
- **CLASSE II** : résécabilité possible : hépatectomies très larges (5 segments ou plus) ou hépatectomies complexes requérant une procédure longue et/ ou à risque.

Le parenchyme restant doit avoir sa propre vascularisation et son drainage biliaire et être suffisant pour assurer une bonne fonction hépatique. Les complications opératoires doivent être minimisées.

Ainsi la chirurgie reste le « gold standard » en matière de métastases hépatiques mais les limites cliniques et/ou techniques peuvent réduire le nombre de patients éligibles à la métastectomie et dans ce cas les autres techniques locales proposées sont les mêmes que pour les tumeurs primaires du foie à savoir (1):

6.2. La radiofréquence (16):

C'est la technique de traitement par ablation localisée la plus utilisée en matière de métastases hépatiques. La radiofréquence a recours à la chaleur pour détruire les cellules cancéreuses. Un courant électromagnétique sinusoïdal à hautes fréquences (375 à 500 kHz) est délivré par l'intermédiaire d'électrodes intra ou péri-tumorales, alimentées par un générateur de 60 À 250 W.

Ses limites sont: La taille des lésions (ne doit pas dépasser 30mm), la localisation à proximité des gros vaisseaux (moindre efficacité) et/ou de la convergence (risque de lésions biliaires thermiques), et l'existence d'une anastomose bilio-digestive (risque d'abcès du foi).

6.3. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) (5):

Les métastases hépatiques sont généralement vascularisées par le système artériel hépatique. Ceci rend licite cette procédure qui permet d'une part, une plus forte concentration de la chimiothérapie au sein de la tumeur et d'autre part, un moindre passage systémique.

6.4. La chimio-embolisation Trans-artérielle (TACE) (16) :

La TACE est une procédure combinant chimiothérapie et embolisation de la vascularisation de la tumeur. Elle permet d'induire une ischémie sélective et d'obtenir un effet chimiothérapeutique localisé. La chimiothérapie peut être administrée par cathéter installé dans l'artère hépatique mais le plus souvent, le traitement est délivré par des billes à la suite de l'embolisation (DEB-TACE)

6.5. La radio-embolisation hépatique :

Elle consiste à administrer des billes microscopiques chargées à l'Yttrium-90 dans l'artère alimentant la tumeur cible. Des fortes doses d'irradiation (>100-120 Gy) sont alors délivrées tout en limitant l'irradiation du parenchyme sain. Une angiographie hépatique est réalisée au préalable afin d'emboliser d'éventuelles artères à destination extra-hépatique, puis une scintigraphie au technétium-99m pour quantifier la dose délivrée aux métastases, au parenchyme sain et la fraction de shunt pulmonaire(17).

La radio-embolisation est généralement mieux tolérée que la chimio-embolisation. Cependant, elle est plus coûteuse(17).

6.6. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (ablativ) représente aujourd'hui une option de traitement alternatif ou complémentaire chez les patients non opérables.

II. Généralités sur la radiothérapie stéréotaxique hépatique :

1. Définition

1.1. Stéréotaxie :

Du grec «stéréos» qui signifie 3 dimensions et «taxis» qui signifie arrangement. C'est un système de repérage. Il s'agit de définir un système de coordonnées dans les 3 plans de l'espace pour situer une cible et ainsi pouvoir l'atteindre précisément (soit pour une biopsie, soit pour un traitement) (18).

Le repérage stéréotaxique est un système fiable, reproductible, d'une très grande précision(18).

1.2. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (stereotactic body radiotherapy, SBRT) est une forme particulière de radiothérapie qui permet de délivrer de très hautes doses aux volumes cibles avec une dose minimale aux organes à risque (19). La radiothérapie stéréotaxique extracrânienne se base sur les mêmes principes que la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne. Elle nécessite une grande précision dans la planification et dans la délivrance du traitement

2. Historique (2) :

La radiochirurgie est une technique initialement développée dans les années 70 par le neurochirurgien Lars Leksell. En effet, se retrouvant confronté au problème de lésions inaccessibles chirurgicalement du fait de leur localisation, il a réfléchi à une solution de traitement ablatif non invasif. Ce sont les débuts de la radiochirurgie. Le système à sources convergentes de cobalt 60, le gamma-unit, a été créé en 1968.

En 1970, Steiner a employé pour la première fois le gamma-unit dans le traitement d'une malformation artério-veineuse du cerveau. Chez les deux premiers malades, la malformation artério-veineuse a été oblitérée sur les angiographies de contrôle.

La radiochirurgie a ensuite connu une série de développements dont le but commun était l'optimisation des résultats. Les traitements avec des accélérateurs linéaires ont fait leur apparition, et la technique a été progressivement élargie aux indications extracrâniennes.

Dans les années 90, l'équipe du *Karolinska Hospital de Stockholm* (Suède) fut la première à décrire l'immobilisation et la technique de prescription pour traiter les lésions de l'abdomen pour un traitement en conditions stéréotaxiques. Depuis, de nombreux équipements se sont développés, Cyberknife®, Novalis® (*figure 4*), Synergy® et Trilogy System®.

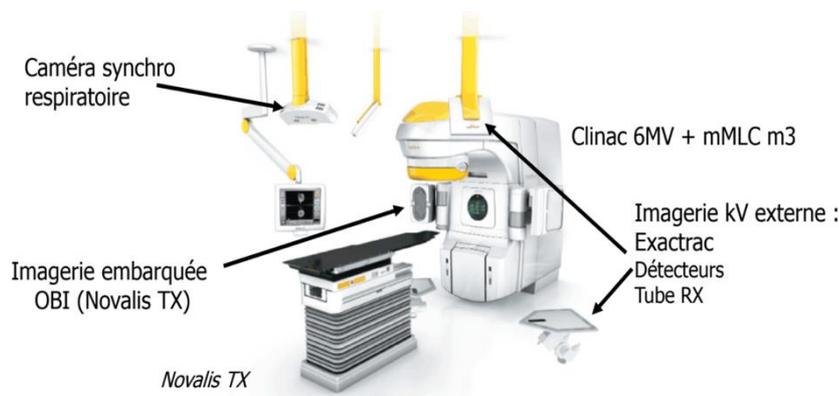


Figure 4 : NOVALIS TX

Le Cyberknife® (*figure 5*) est apparu à Stanford en 1994, sous la directive d'un autre neurochirurgien John Adler. Les premiers patients étaient traités essentiellement pour des lésions cérébrales, avec parallèlement une étude de faisabilité des traitements de lésions extracrâniennes (70 patients sur 7 ans). La FDA (Food and Drug Administration) a donné l'autorisation de traitement dès 2001. Depuis le premier prototype, de nombreuses améliorations ont été apportées.

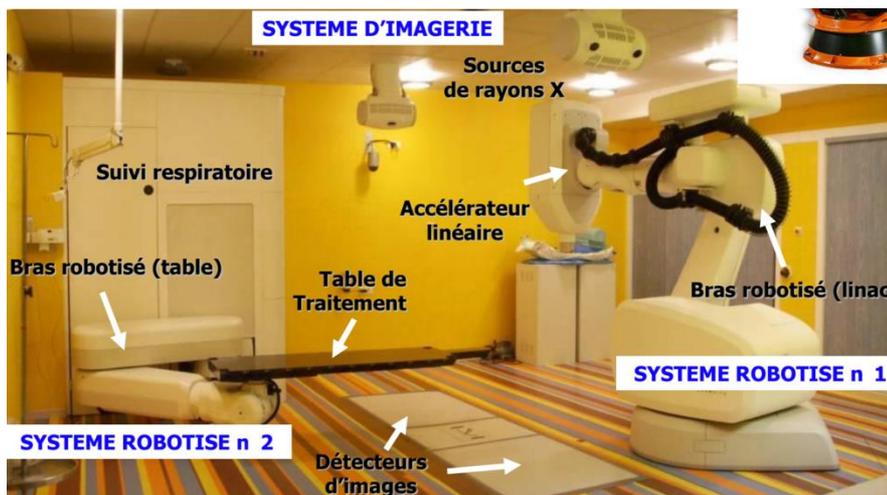


Figure 5 : Cyberknife

3. Principe (1):

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

- Une stéréotaxie rigoureuse qui permet d'identifier le plus précisément possible le volume lésionnel et les rapports anatomiques de la lésion 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) 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.

La radiothérapie stéréotaxique extra crânienne peut être désignée par deux termes :

- Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) en raison des fortes doses dites «ablatives » utilisées pendant le traitement ;
- Radiothérapie stéréotaxique du corps entier (SBRT), terme le plus communément utilisé dans la littérature et qui sera pour cette raison utilisé dans ce travail.

4. Aspects pratiques :

4.1. Préparation à la simulation :

La plupart des séries publiées ont utilisé des recalages avec l'IRM et/ou la tomographie par émission de positons (TEP)/scanographie diagnostiques pour améliorer la précision de la délinéation. Peu d'équipes utilisent ces modalités réalisées en position de traitement, bien que cela améliore la qualité et la précision de la délinéation(19).

L'imagerie métabolique semble particulièrement pertinente car la scanographie et l'IRM semblent sous-estimer la taille tumorale par rapport à l'analyse histologique(19).

4.2. Simulation :

Le patient est positionné en décubitus dorsal, bras relevés, avec billot et cale-pieds ou système d'immobilisation par matelas à dépression. Une scanographie après injection de produit de contraste iodé est réalisée, avec acquisition des images en temps artériel permettant d'inclure le volume tumoral macroscopique, ainsi que les zones périphériques éventuelles prenant le contraste. Les plans de coupes s'effectuent

en coupes jointives sur 1 à 3 mm d'épaisseur au maximum, permettant d'inclure l'ensemble des organes à risque abdominaux et thoraciques (19).

L'utilisation de la SBRT requiert une localisation très précise et des techniques d'immobilisation du patient pour réduire les incertitudes liées au positionnement. Avec une radiothérapie hautement ciblée, il existe un risque accru d'erreur spatiale, en particulier avec une cible mobile comme le foie (20).

Le mouvement du foie est complexe en raison de la déformation de l'organe et de sa rotation avec la respiration. Il existe plusieurs méthodes tenant compte du mouvement de la cible pour améliorer la précision de l'administration du traitement, notamment (20):

- La compression abdominale,
- Le gating respiratoire,
- Le contrôle actif de la respiration,
- Le suivi de la tumeur.

Ces stratégies de gestion du mouvement visent à réduire les erreurs dues au mouvement respiratoire et à améliorer la précision de la planification ou de l'administration du traitement. Elles peuvent être classées en deux grandes catégories (*figure 6*) :

- **Passif** : Réaliser que le mouvement existe, essayer de le quantifier et adapter la stratégie de traitement en conséquence, avant le traitement.
- **Actif** : Surveiller le mouvement en temps réel et adapter le traitement en conséquence.

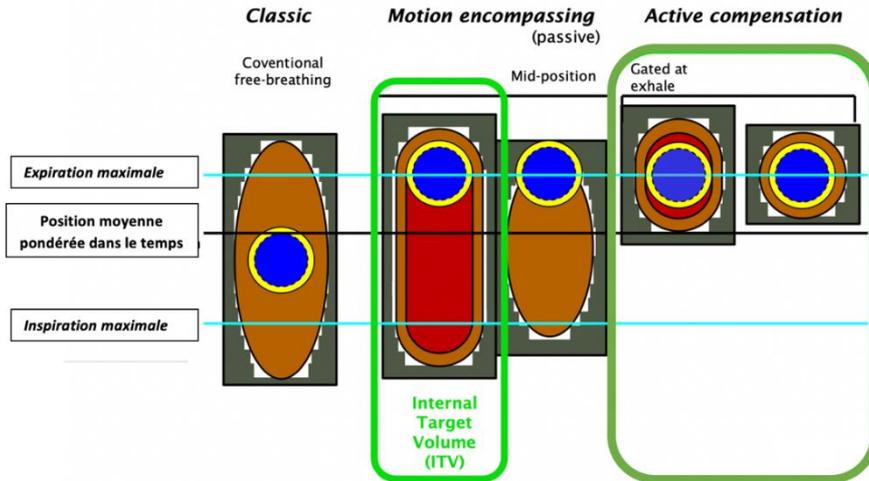


Figure 6 : schéma sur la gestion du mouvement en SBRT hépatique

- **Méthode passive :**

La technique de gestion du mouvement détermine le processus de simulation en ce qui concerne l'utilisation d'une ceinture de compression, d'une simulation scannographique en apnée (BH), ou en respiration libre dans le but de traiter un volume cible interne (ITV) (*figure 7*) basé sur la gamme complète des mouvements de la tumeur. Pour évaluer l'ampleur du mouvement de la tumeur hépatique lié à la respiration lors de l'utilisation de l'une de ces techniques de gestion du mouvement, une tomographie en 4 dimensions (4D), dans laquelle les données de la tomographie sont acquises pendant tout le cycle respiratoire à chaque position de la table, doit être réalisée au moment de la simulation(20).

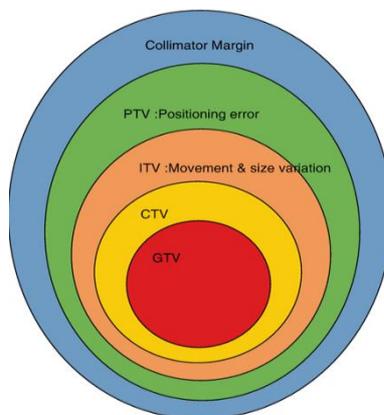


Figure 7 : ITV

✓ **Immobilisation du corps :**

Le patient est immobilisé au moyen de dispositifs de contention personnalisés (ex : supports adaptables, masques thermoformés, cadre stéréotaxique...).

✓ **Compression abdominale :**

Elle peut être réalisée au moyen de dispositifs qui permettent de limiter l'amplitude du mouvement respiratoire dans la région abdominale supérieure et dans la région thoracique(figure 8).



Figure 8 : exemple de compression abdominale avec sa représentation scannographique

- **Méthode active ou Techniques avec asservissement à la respiration (figure 9):**
- ✓ **L'irradiation dans une fenêtre temporelle ou « Gating »:** cette méthode permet au patient de respirer normalement, elle consiste à irradier la tumeur durant une portion restreinte du cycle respiratoire « gate ». La position et la largeur de cette fenêtre d'irradiation sont déterminées en utilisant des marqueurs externes pour enregistrer le mouvement respiratoire à l'aide d'une caméra et de marqueurs internes (fiduciaux) qui indiquent le mouvement de la cible(21) ;

- ✓ **Les méthodes de suivi en temps réel (Tracking)** : lors de l'irradiation, le système est capable de suivre en temps réel les mouvements respiro-induits de la tumeur et d'ajuster la position du faisceau. Cet ajustement peut être réalisé selon trois méthodes principales : le déplacement du patient en utilisant la table de traitement, la modification de l'ouverture du collimateur ou le déplacement de la source de rayonnement (21).

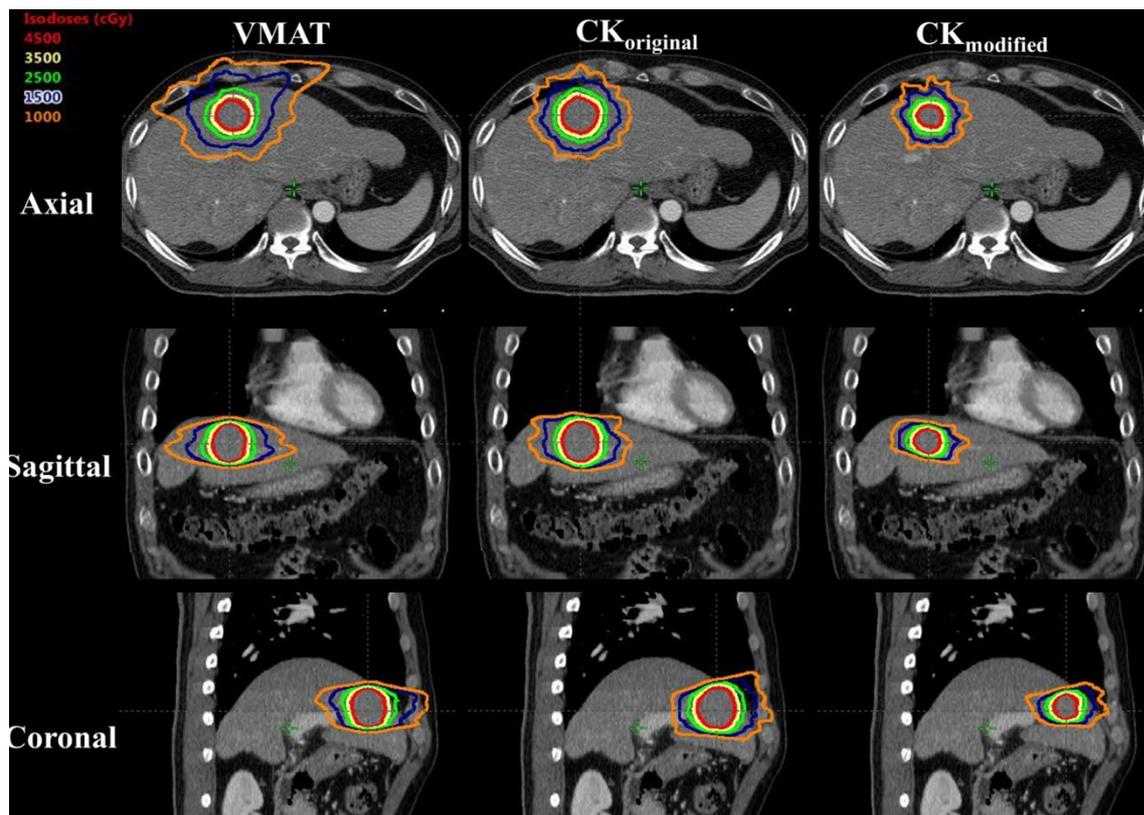


Figure 9 : Distributions de dose des plans (a) VMAT, (b) CK (Cyberknife)_{original} et (c) CK _{modifié} (cas n° 2) ; la dose de 45 Gy en 3 fractions est prescrite à la ligne isodose rouge qui recouvre le PTV. La ligne d'isodose a été montrée dans chaque cas, avec les lignes colorées correspondant aux doses suivantes : rouge = 45 Gy, jaune = 35 Gy, vert = 25 Gy, bleu foncé = 15 Gy et orange = 10 Gy, respectivement. Les PTV, CI et HI étaient de "17,6 cc, 1,02 et 1,09" pour VMAT, "17,7 cc, 1,12 et 1,13" pour CK _{original} et "5,3 cc, 1,18 et 1,12" pour les plans _{modifiés} CK, respectivement. Les volumes hépatiques normaux critiques recevant < 15 Gy ($clV_D < 15 \text{ Gy}$) étaient de 1236,9 cc pour VMAT, 1233,6 pour CK _{original} et 1294,1 pour les plans _{modifiés} CK, respectivement(22).

4.3. Volumes cibles (4,19) (20):

- ✓ **GTV** : Le volume tumoral macroscopique est le volume visible sur les examens de planification. Il est défini en temps artériel et correspond au volume hypodense se rehaussant en périphérie après injection de produit de contraste.
- ✓ Contourage des **marqueurs implantés**.
- ✓ **CTV** : Il n'est habituellement pas réalisé de volume prenant en compte l'atteinte microscopique (volume cible anatomoclinique). Par contre Un volume cible interne **ITV** est créé pour prendre en compte le mouvement respiratoire, s'il a été évalué au moment de la planification

Un ITV peut parfois être bien vu en utilisant la reconstruction par projection d'intensité minimale (MIP) d'un scanner de planification 4D.

- ✓ **PTV** : Une marge de volume cible prévisionnel est ensuite ajoutée pour prendre en compte les incertitudes de positionnement. Des marges axiales de 5 mm et craniocaudales de 10 mm à partir du volume cible interne sont souvent choisies dans les études publiées (23), bien que certaines équipes aient rapporté des erreurs de positionnement plus faibles dans cette situation.

Des marges de traitement plus importantes doivent être envisagées si une évaluation précise du volume cible interne n'est pas réalisée, car des déplacements tumoraux proches de 2 cm dans l'axe cranio- caudal et de 9 mm dans l'axe antérieur-postérieur ont été décrits.

4.4. Les organes à risque:

- Foie, reins, cœur, poumons : (*voir tableau 2*)

Ils doivent être délimités en totalité. Les histogrammes dose-volume sont établis en pourcentage et en centimètre cube.

Tableau 2 : contraintes de dose des organes à risque en fonction du fractionnement

1(24)

Organe à risque	Risque potentiel de complication	Contraintes classiques de planification (à adapter en fonction du contexte)			Autres contraintes publiées complémentaires pouvant être utilisées
		1 séance	3 fractions	5 fractions	
Foie (foie sain résiduel = foie total - volume cible prévisionnel)	Perturbation des fonctions hépatiques	$D_{700\text{ ml}} < 9,1\text{ Gy}$	$D_{700\text{ ml}} < 19,2\text{ Gy}$	$D_{700\text{ ml}} < 21\text{ Gy}$	3-5 fractions : $D_{700\text{ ml}} < 15\text{ Gy}$ [80,147,150,151]
Reins (droit + gauche)	Perturbation de la fonction rénale	$D_{200\text{ ml}} < 8,4\text{ Gy}$	$D_{200\text{ ml}} < 16\text{ Gy}$	$D_{200\text{ ml}} < 17,5\text{ Gy}$	5 fractions : $D_{\text{max}} < 38\text{ Gy}$ [153] 3 fractions : $V_{15\text{ Gy}} < 33\%$ [154] 5 fractions : $V_{15\text{ Gy}} < 33\%$ [154] 4 fractions : $V_{16\text{ Gy}} < 33\%$ [147] 5 fractions : $V_{18\text{ Gy}} < 33\%$ [147]
Cœur	Infarctus/péricardite	$D_{\text{max}} < 22\text{ Gy}$ $D_{15\text{ ml}} < 16\text{ Gy}$	$D_{\text{max}} < 30\text{ Gy}$ $D_{15\text{ ml}} < 24\text{ Gy}$	$D_{\text{max}} < 38\text{ Gy}$ $D_{15\text{ ml}} < 32\text{ Gy}$	4 fractions : $D_{\text{max}} \leq 32\text{ Gy}$ [147] ; $< 34\text{ Gy}$ [148] 4 fractions : $D_{15\text{ ml}} < 28\text{ Gy}$
Poumon	Pneumopathie	$D_{1000\text{ ml}} < 7,4\text{ Gy}$ $D_{1500\text{ ml}} < 7\text{ Gy}$	$D_{1000\text{ ml}} < 12,4\text{ Gy}$ $D_{1500\text{ ml}} < 11,6\text{ Gy}$	$D_{1000\text{ ml}} < 13,5\text{ Gy}$ $D_{1500\text{ ml}} < 12,5\text{ Gy}$	$V_{20\text{ Gy}} \leq 10\%$ [14]

- Œsophage, estomac, duodénum, intestin grêle, côlon et moelle épinière (*voir tableau 3*)

Ils sont délinés sur l'ensemble des plans de coupes en regard du foie. Les histogrammes dose-volume seront calculés en centimètre cube. En cas d'irradiation en conditions stéréotaxiques, il est recommandé de délinéer l'aorte, la veine cave inférieure, le système porte, la vésicule biliaire, les côtes et la peau.

Tableau 3: contraintes de dose des organes à risque en fonction du fractionnement 2

(24)

Organe à risque	Risque potentiel de complication	Contraintes classiques de planification (à adapter en fonction du contexte)			Autres contraintes publiées complémentaires pouvant être utilisées
		1 séance	3 fractions	5 fractions	
Intestin grêle (Jéjunum/iléon)	Occlusion	$D_{max} < 15,4 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 11,9 \text{ Gy}$	$D_{max} < 25,2 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 17,7 \text{ Gy}$	$D_{max} < 35 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 19,5 \text{ Gy}$	4 fractions : $D_{max} < 27 \text{ Gy}$ [147] 4 fractions : $D_{5 \text{ ml.}} < 23 \text{ Gy}$ [146] 5 fractions : $D_{max} < 29 \text{ Gy}$ [147] 5 fractions : $D_{5 \text{ ml.}} < 25 \text{ Gy}$ [147]
Moelle épinière	Myélite	$D_{max} < 14 \text{ Gy}$ $D_{0,35 \text{ ml.}} < 10 \text{ Gy}$ $D_{1,2 \text{ ml.}} < 7 \text{ Gy}$	$D_{max} < 21,9 \text{ Gy}$ $D_{0,35 \text{ ml.}} < 18 \text{ Gy}$ $D_{1,2 \text{ ml.}} < 12,3 \text{ Gy}$	$D_{max} < 30 \text{ Gy}$ $D_{0,35 \text{ ml.}} < 23 \text{ Gy}$ $D_{1,2 \text{ ml.}} < 14,5 \text{ Gy}$	Moelle délinéée 6 mm de part et d'autre du volume cible prévisionnel 1 séance : $V_{10 \text{ Gy}} < 10 \%$ 3 fractions : $V_{18 \text{ Gy}} < 10 \%$ 5 fractions : $V_{10 \text{ Gy}} < 10 \%$ 4 fractions : $D_{max} < 26 \text{ Gy}$
Œsophage	Sténose/fistule	$D_{max} < 15,4 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 11,9 \text{ Gy}$	$D_{max} < 25,2 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 17,7 \text{ Gy}$	$D_{max} < 35 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 19,5 \text{ Gy}$	4 fractions : $D_{max} < 30 \text{ Gy}$ [148] 4 fractions : $D_{5 \text{ ml.}} < 18,8 \text{ Gy}$ [148]
Paroi thoracique			3 fractions : paroi entière $V_{30 \text{ Gy}} < 0,7 \%$ [28] $V_{35 \text{ Gy}} < 0,39 \%$ [28] $V_{40 \text{ Gy}} < 0,19 \%$ [28] 5 fractions : paroi entière $V_{30 \text{ Gy}} < 0,7 \%$ [28] $V_{35 \text{ Gy}} < 0,39 \%$ [28] $V_{40 \text{ Gy}} < 0,19 \%$ [28]		
Peau	Ulcération	$D_{max} < 26 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 23 \text{ Gy}$	$D_{max} < 33 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 30 \text{ Gy}$	$D_{max} < 39,5 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 36,5 \text{ Gy}$	
Duodénum	Ulcération/fistule	$D_{max} < 12,4 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 11,2 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 9 \text{ Gy}$	$D_{max} < 22,2 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 16,5 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 11,4 \text{ Gy}$	$D_{max} < 32 \text{ Gy}$ $D_{5 \text{ ml.}} < 18 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 12,5 \text{ Gy}$	
Estomac	Ulcération/fistule	$D_{max} < 12,4 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 11,2 \text{ Gy}$	$D_{max} < 22,2 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 16,5 \text{ Gy}$	$D_{max} < 32 \text{ Gy}$ $D_{10 \text{ ml.}} < 18 \text{ Gy}$	4 fractions : $D_{max} < 27,2 \text{ Gy}$ [148] 4 fractions : $D_{10 \text{ ml.}} < 17,6 \text{ Gy}$ [148] 4 fractions : $D_{max} < 29 \text{ Gy}$ [147] 4 fractions : $D_{5 \text{ ml.}} < 23 \text{ Gy}$ [147]
Côlon	Fistule	$D_{max} < 18,4 \text{ Gy}$ $D_{20 \text{ ml.}} < 14,3 \text{ Gy}$	$D_{max} < 28,2 \text{ Gy}$ $D_{20 \text{ ml.}} < 24 \text{ Gy}$	$D_{max} < 38 \text{ Gy}$ $D_{20 \text{ ml.}} < 25 \text{ Gy}$	4 fractions : $D_{max} < 28 \text{ Gy}$ [147] 4 fractions : $D_{5 \text{ ml.}} < 24 \text{ Gy}$ [147]
Côtes	Douleur/fracture	$D_{max} < 30 \text{ Gy}$ $D_{1 \text{ ml.}} < 22 \text{ Gy}$	$D_{max} < 36,9 \text{ Gy}$ $D_{1 \text{ ml.}} < 28,8 \text{ Gy}$	$D_{max} < 43 \text{ Gy}$ $D_{1 \text{ ml.}} < 35 \text{ Gy}$	3 fractions : $D_{30 \text{ ml.}} \leq 10 \text{ Gy}$ 4 fractions : $D_{max} < 40 \text{ Gy}$ [148] 4 fractions : $D_{1 \text{ ml.}} < 32 \text{ Gy}$ [148]

4.5. La radiothérapie guidée par l'imagerie:

Un guidage par l'image avant et pendant chaque fraction de traitement est recommandé afin de réduire les marges de traitement.

Avant le début du traitement, le patient est placé sur la table de traitement avec ou sans dispositif d'immobilisation. Les techniques d'IGRT(Image-Guided Radiation Therapy) permettent de visualiser la cible juste avant le traitement et de suivre l'émission du rayonnement de telle sorte que la position de prétraitement de la tumeur puisse correspondre à celle du moment de la simulation de traitement par IGRT (1).

Afin de permettre un guidage par l'image approprié au moment du traitement, l'implantation de 3 à 5 graines fiduciaires adjacentes à la ou aux les MH est effectuée avant la simulation, généralement sous guidage CT en radiologie interventionnelle(25). Il est préférable d'utiliser des graines en or à 100 %, car elles sont visualisées par des rayons X de kilovoltage.

Comme ces graines peuvent migrer de plusieurs mm dans les premiers jours suivant l'implantation, la simulation doit être effectuée plusieurs jours après la procédure d'implantation. L'utilisation de marqueurs fiduciaires comme substitut de la localisation de la tumeur est particulièrement importante pour les tumeurs hépatiques, car elles ne sont pas bien visualisées sans contraste intraveineux, qui n'est pas utilisé de manière systématique au moment du traitement(25).

Bien que les marqueurs permettent une meilleure localisation et moins d'incertitudes au moment du traitement, dans certains cas, il n'est pas possible de les placer et d'autres substituts, tels que le bord du foie ou le dôme du diaphragme, peuvent être utilisés(25).

4.6. Dose et fractionnement :

Il n'existe pas de consensus actuellement sur le nombre de fractions et la dose par fraction à utiliser en radiothérapie stéréotaxique hépatique. La plupart des séries ont utilisé entre une et dix séances (souvent entre trois et cinq) et des doses entre 14 et 75 Gy. Une adaptation du fractionnement et de la dose totale et par fraction est possible afin de respecter au mieux les contraintes dosimétriques habituelles (19).

Mais il faut noter que La SBRT pour les métastases hépatiques permet un excellent contrôle local lorsque la BED > 100 Gy, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la dose/fractionnement(26).

Dans le cas de la SBRT, la marge du collimateur est plus petite que dans les traitements fractionnés conventionnels, et une ligne d'isodose inférieure est donc souvent utilisée pour prescrire les traitements (*Figure 10*). Cela équivaut à une dose ponctuelle maximale relativement plus élevée dans le volume cible et diffère de la recommandation de la Commission internationale des unités et mesures de rayonnement (ICRU) pour les traitements conventionnels, qui préconise d'atteindre une dose prescrite >95 % et de minimiser le D2 % (27).

La dose maximale élevée est moins préoccupante en SBRT, car les volumes traités sont petits et l'obtention d'un gradient plus élevé est considérée comme plus importante, et des directives sur la déclaration des doses de SBRT figurent dans le document ICRU 91. Comme l'illustre la figure 9, l'utilisation d'une méthodologie de prescription différente permet d'obtenir une pénombre plus étroite ($x_{SBRT} < x_{conv}$) pour la même taille de cible (d_{target}), ce qui réduit la dose reçue par les tissus normaux environnants et permet d'obtenir une chute de dose abrupte.

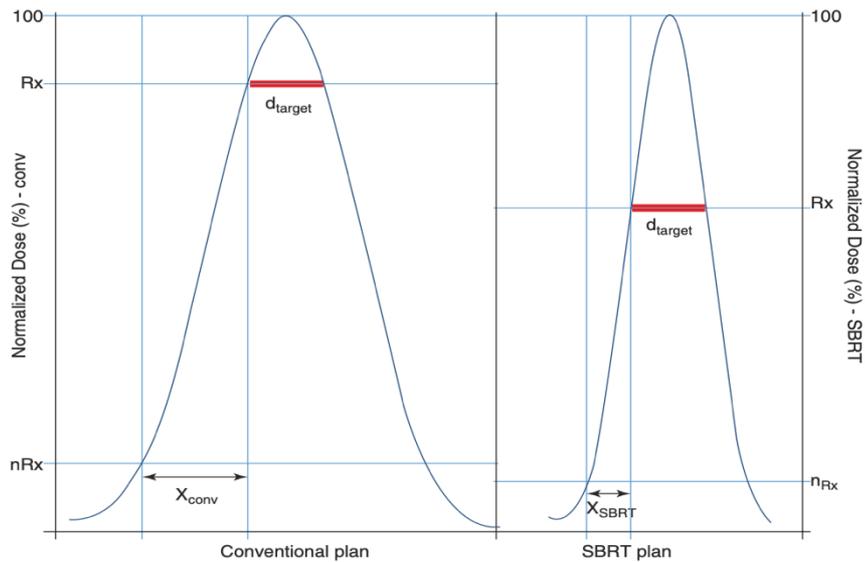


Figure 10: (le diamètre du volume cible (d_{target}) illustré en rouge) : Le graphique de gauche montre la ligne d'isodose qui serait typiquement choisie comme dose de prescription (R_x) pour un plan conventionnel (généralement $>90\%$) et le graphique de droite illustre la ligne d'isodose typique de la dose de prescription (R_x) qui serait choisie pour un plan SBRT. (Ici, elle est représentée par environ 60%).

4.7. Dosimétrie et validation du traitement :

Des interrogations sont parfois soulevées sur les risques potentiels de l'utilisation de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité pour la planification de la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs mobiles : risque de rater la cible par « interplay effect » ou par les incertitudes au niveau des zones d'hétérogénéité ou au niveau des interfaces(19).

Les résultats cliniques des études utilisant ce mode de planification ne semblent pas corroborer ces données. La manière de prescrire la dose est bien sûr dépendante du type de traitement. Les traitements en champs fixes non modulés sont prescrits de manière isocentrique, c'est-à-dire que la dose est prescrite sur une isodose donnée qui couvre le volume cible prévisionnel. Cette prescription amène une forte

hétérogénéité de la dose qui est beaucoup plus importante à l'isocentre, de manière dépendante de l'isodose de prescription choisie.

Au contraire pour les arcthérapies, la prescription est réalisée de manière volumétrique en prescrivant la dose dans un volume donné, qui est le plus souvent le volume cible prévisionnel. Les résultats obtenus sont extrêmement conformes, même pour des volumes irréguliers avec des formes convexes et concaves. La répartition de dose obtenue est généralement homogène. Il est néanmoins possible de choisir de réaliser un traitement hétérogène pour mimer les résultats obtenus en prescription isocentrique, en demandant au système d'escalader la dose au centre du volume(19).

Pour la dosimétrie des petits faisceaux (*Small Field Dosimetry*), étant donné l'utilisation courante de petits champs complexes, composites et modulés en SBRT, la dosimétrie précise dans les petits champs est très importante. Les difficultés sont dues à la perte de l'équilibre électrique latéral, à la moyenne dose-volume, aux artefacts de l'interface du détecteur, aux effets du collimateur et aux effets de la position et de l'orientation du détecteur (27).

Selon le rapport conjoint récemment publié par l'Agence internationale de l'énergie atomique (IAEA) et l'AAPM sur la dosimétrie des petits champs statiques utilisés en radiothérapie externe, un faisceau de photons externes MV peut être qualifié de petit si une ou plusieurs des trois conditions physiques suivantes sont satisfaites(27):

- L'équilibre latéral des particules de charge (CPE) est perdu (c'est-à-dire que les dimensions du champ sont comparables ou inférieures à la portée des électrons secondaires latéraux).
- La source primaire de photons est partiellement occultée par les dispositifs de collimation.

- La taille du détecteur est comparable ou supérieure aux dimensions du faisceau.

Bien que les deux premières conditions soient liées au faisceau et fixent une limite d'environ 10 mm pour un faisceau de photons produit par un linac de 6 MV (28), la troisième condition est liée au détecteur et peut varier en fonction du choix du détecteur.

4.8. Assurance qualité (1):

La SBRT est un processus complexe, techniquement exigeant, nécessitant un équipement sophistiqué et du personnel expérimenté et bien formé.

Un programme d'assurance qualité robuste doit être intégré dans toutes les étapes du processus de mise en œuvre. Dans le rapport de 2010 du groupe de travail missionné par le GPMED (ASN), relatif aux conditions d'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée(29), il avait été souligné la nécessité la mise en place d'un programme d'assurance qualité par toutes les spécialités concernées, dans lequel le rôle des physiciens médicaux devait être essentiel.

Ce rapport avait également considéré qu'une décision fixant les modalités spécifiques de contrôle de qualité interne et externe des équipements et dispositifs incluant les différentes modalités d'imagerie nécessaires à la mise en œuvre de l'acte de radiothérapie, était hautement souhaitable(29).

4.9. Machines de délivrance de la SBRT :

Initialement seuls certains systèmes permettaient la radiothérapie stéréotaxique, il s'agit de « systèmes dédiés ». Aujourd'hui, les équipements se sont diversifiés et la radiothérapie stéréotaxique est possible avec des accélérateurs plus polyvalents(1). Le guidage par l'image est la caractéristique commune à ces systèmes de traitement, il

permet de minimiser l'incertitude associée à la localisation de la tumeur, la plupart de ces systèmes permettent également l'intégration de dispositifs d'immobilisation.

- **Appareils dédiés :**

- ✓ **Le CYBERKNIFE** (Accuray, Sunnyvale, CA) (*figure 5*) est un système qui utilise un accélérateur linéaire monté sur un bras robotisé à 6 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 patient est positionné sur une table elle-même également monté sur un bras robotisé à 6 degrés de libertés. La précision du système CyberKnife s'associe à l'imagerie guidée en continu et à la mobilité des robots pour délivrer des traitements avec une haute conformalité et un fort gradient de dose(30).
- ✓ **NOVALIS Tx** (BrainLAB, Feldkirchen, Allemagne) (*figure 4*) : le système Novalis utilise un accélérateur linéaire avec micro-collimateur mutilâmes dont la largeur des lames varie de 2,5 à 5 mm. Deux tubes à rayon X sont montés dans la salle de traitement permettant le suivi de repères osseux ou des fiduciaires implantés conformément aux radiographies générées par le scanner RX (TDM) de simulation. Le patient est ensuite aligné dans la position de traitement suivant la position des repères.
- ✓ **IRM linac** : La dernière génération de machine de radiothérapie couplée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM accélérateurs), permet d'entrevoir une amélioration et une simplification des traitements. En effet, le MRIdian, (ViewRay®) permet de réaliser du « tracking » tumoral direct et du « tracking » sur organes à risque. Cette machine offre la possibilité de réaliser des

acquisitions ciné-IRM, c'est-à-dire l'acquisition de plusieurs images IRM par seconde en concomitance de l'irradiation, sans nécessité de stopper le faisceau pour réaliser cette imagerie per-fraction. Ces acquisitions peuvent être réalisées en continu pendant toute la durée de la séance, et de manière non irradiante(4). Il s'agit de coupes sagittales réalisées sur une zone déterminée du site d'irradiation. De par la résolution et le contraste des IRM, il est possible de visualiser et de suivre directement la tumeur ou les organes à risque, et de ne déclencher l'irradiation, de manière automatique, que lorsque la cible est dans la position adéquate. Une radiothérapie adaptative quotidienne est réalisable avec réadaptation à la situation des organes à risque pour les localisations difficiles et replanification dosimétrique (4)(*figure 11*).

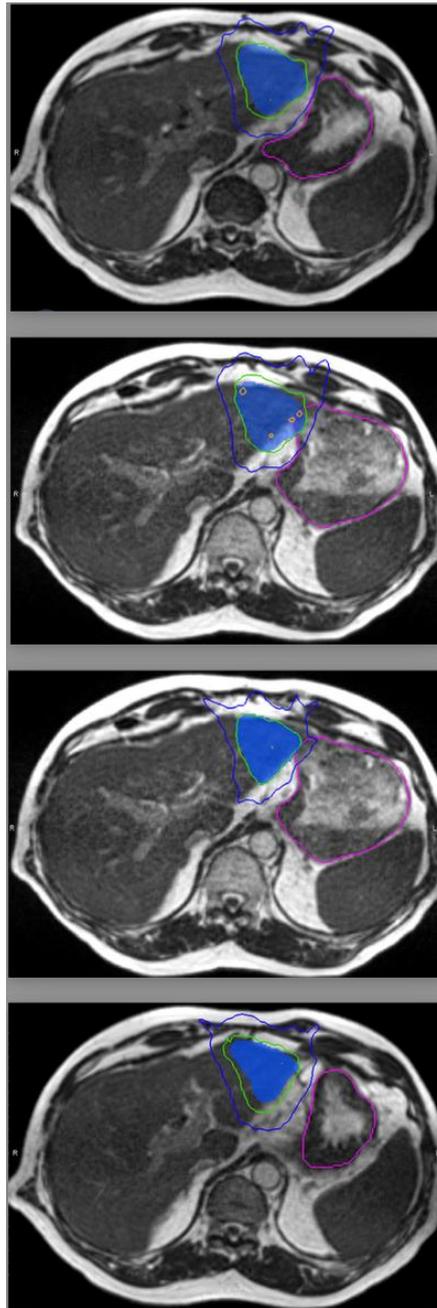


Figure 11 : Planification de traitement utilisant l'IRM accélérateur (MRIDian, ViewRay®)

pour une localisation tumorale du lobe gauche hépatique, situés à proximité immédiate de l'estomac. Dose planifiée de 50 Gy en cinq fractions. Les images représente les différentes planifications adaptatives proposées lors du traitement. Colorwash bleu clair : volume cible prévisionnel ; trait violet : estomac ; trait vert : isodose 95 % (47,5 Gy) ; trait bleu foncé : isodose 60 % (30 Gy).

- **Accélérateurs polyvalents non dédiés :**

La SBRT est également possible avec des accélérateurs plus polyvalents équipés de modules additionnels appropriés, il s'agit d'accélérateur classique avec collimateur additionnel et/ou localisateur cylindrique. Les systèmes de traitement les plus courants sont (1,30):

- Varian Trilogy (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA),
- Synergie Elekta (Elekta, Crawley, Royaume-Uni),
- Axesse Elekta (Elekta, Crawley, Royaume-Uni).

4.10. Avantages et limites de la radiothérapie stéréotaxique hépatique :

- **Avantages :**

Les avantages de la radiothérapie stéréotaxique hépatique par rapport aux autres techniques de traitement local sont nombreux et lui permettent de trouver une place dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement local des lésions primaires et secondaires.

La radiothérapie stéréotaxique hépatique est une thérapeutique ablative qui présente une efficacité locale importante puisque le taux de contrôle local dans la plupart des séries est compris entre 75 et 100 %.

L'avantage le plus évident par rapport à d'autres techniques de traitement local est le caractère non invasif de la radiothérapie stéréotaxique hépatique qui lui permet d'être un traitement ambulatoire, ne nécessitant pas d'anesthésie générale et extrêmement bien toléré. La tolérance aiguë est excellente avec habituellement aucun effet notable au cours ou au décours du traitement. La tolérance à plus long terme est également bonne puisque les toxicités sont rares pour des patients bien sélectionnés(19).

Il n'est pas recommandé de traiter des lésions de plus de 5 cm. La radiothérapie stéréotaxique hépatique semble donner de meilleurs résultats que la radiofréquence pour les tumeurs entre 2 et 5 cm (31). L'absence de comparaison directe randomisée entre les techniques d'ablations radiologiques et la radiothérapie stéréotaxique hépatique ne permet pas de définir avec précision la place respective de ces techniques. Même si elle s'adresse au même type de tumeurs pour lesquelles elles sont concurrentes dans de nombreux cas, il semble exister des indications préférentielles suivant la localisation de la lésion, les maladies associées du patient, les traitements antérieurs réalisés.

Les indications doivent dans tous les cas être discutées dans une réunion pluridisciplinaire.

- **Limites de la technique :**

La complexité et la technicité de la procédure rendent la radiothérapie stéréotaxique hépatique actuellement réservée à des centres experts et sont indéniablement un frein à sa diffusion. Les procédures de planification et de délivrance nécessitent une expérience importante et une qualité optimale à tous les maillons de la chaîne de traitement(19).

En outre, il existe une hétérogénéité importante des techniques qui sont difficiles à comparer, ce qui rend l'évaluation multicentrique complexe. Les études publiées sur la radiothérapie stéréotaxique hépatique sont en majorité des séries rétrospectives monocentriques, même si des données prospectives et des essais cliniques sont disponibles. Le faible niveau de preuve ne plaide pas toujours en faveur du traitement et n'aide pas à situer la radiothérapie stéréotaxique hépatique par rapport aux autres techniques de traitement local. Pour ces raisons, il existe pour l'instant un rapport

de la Haute Autorité de santé (HAS) défavorable pour la diffusion de la technique en dehors de centres spécialisés et/ou dans le cadre d'études cliniques (1).

Enfin, l'évaluation post-traitement par les techniques d'imagerie conventionnelle reste difficile. L'évaluation la plus fiable de la réponse au traitement est l'évolutivité au cours du temps, ce qui rend l'appréciation tardive. Cet élément doit être pris en compte pour bien poser les indications de traitement selon les objectifs recherchés et en bonne coopération multidisciplinaire.

DISCUSSION ET RECOMMANDATION

I. Indications et recommandations:

La radiothérapie des métastases hépatiques en conditions stéréotaxiques est proposée en l'absence d'indication ou de possibilité chirurgicale. Elle est une alternative de choix à la radiofréquence ablatif et son utilisation se développe rapidement(19).

Le concept de « traitement focal par irradiation d'oligométastases » (une à trois, voire cinq) est applicable au foie, dans une stratégie d'éradication des foyers tumoraux à visée **curative**, en l'absence d'autres foyers métastatiques et de tumeur primitive évolutive (19).

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou la radiothérapie conformationnelle peuvent être utilisées en alternative à une chirurgie d'exérèse, ou en complément si les marges sont limités ou le foyer, inaccessible.

La stratégie est superposable à celle utilisée pour les carcinomes hépatocellulaires, mais avec une meilleure tolérance du parenchyme hépatique non tumoral, a priori sain, mais souvent soumis auparavant à de la chimiothérapie qui peut l'altérer. Peu d'études ont comparé la destruction par radiofréquence et par la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, mais les résultats à long terme de celles-ci sont très encourageants, avec un taux de stérilisation plus élevé (32).

Malgré les progrès à l'échelle mondiale croissantes de la SBRT comme option thérapeutique acceptable pour les tumeurs hépatiques de façon générale, plusieurs problèmes importants restent non résolus(33).

Une étude de phase II a été réalisée dans 10 hôpitaux au Canada, aux Pays-Bas, en Écosse et en Australie par Palma et al (34). Les patients âgés de 18 ans ou plus avec une tumeur primaire contrôlée et une à cinq lésions métastatiques, et une espérance de vie d'au moins 6 mois étaient éligibles. Après stratification par le nombre de

métastases (1-3 vs 4-5), les patients ont été randomisé au hasard pour recevoir soit des traitements palliatifs standard de soins seuls (groupe témoin), soit des soins standard plus SABR pour toutes les lésions métastatiques (groupe SABR). Le foie était le troisième site le plus fréquenté dans cette étude(34).

Le SABR a été associé à une amélioration de la survie globale, répondant au critère d'évaluation principal de cet essai, mais trois (4,5 %) des 66 patients du groupe SABR ont présenté un décès lié au traitement(34). (figure 12)

Avec un suivi prolongé, l'impact du SABR sur la SG était plus important que dans l'analyse initiale et durable dans le temps (bénéfice absolu en survie globale de 24,6% à 5 ans). Il n'y a pas eu de nouveaux indicateurs de sécurité, et le SABR n'a pas eu d'impact négatif sur la qualité de vie(35).

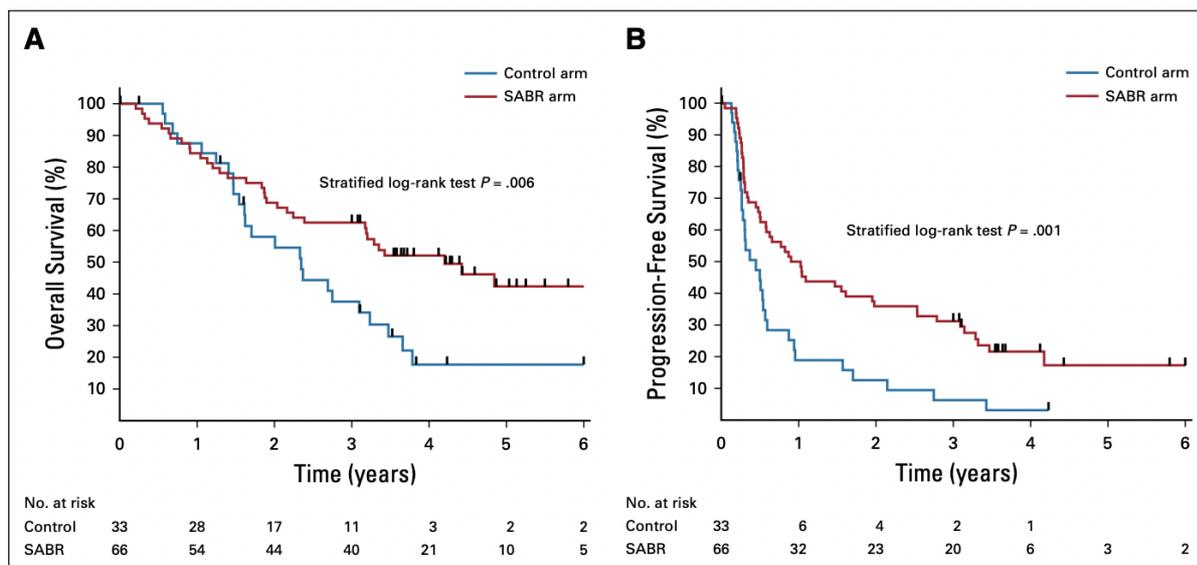


Figure 12 : Diagrammes de Kaplan–Meier pour (A) la survie globale et (B) la survie sans progression.

Donc, l'evidence based de SBRT hépatique et son utilité en matière des tumeurs hépatiques sont de plus en plus nombreuses et elle est actuellement considérée comme alternative aux techniques d'ablation/embolisation ou lorsque ces thérapies ont échoué ou sont contre indiqués comme l'indiquent les sociétés savantes à savoir le *NCCN* et l'*ESMO guidelines*(36).

II. Recommandation sur la technique :

La radiothérapie stéréotaxique est une technique ablatrice, et elle a avant tout une efficacité locale au niveau des cibles traitées. Pour cette raison, l'évaluation de la technique doit avant tout porter sur le contrôle local, puisque le pronostic des patients est fortement dépendant des thérapeutiques antérieures réalisées, mais également de l'état général du patient, de ses maladies associées et de la fonction hépatique sous-jacente(19).

Les survies rapportées des patients semblent malgré toutes bonnes, même si les comparaisons avec d'autres techniques de traitement locales semblent difficiles en l'absence de données randomisées(19).

Le tableau 4 résume ces résultats pour les principales études de radiothérapie stéréotaxique hépatique pour les tumeurs secondaires. Toutes les études montrent en tout cas une parfaite tolérance avec des toxicités limitées(19).

Tableau 4 : Principales études de radiothérapie en conditions stéréotaxiques hépatique pour les tumeurs secondaires : définition des volumes, dose, fractionnement, techniques de planification, contention, contrôle du mouvement respiratoire et résultats obtenus(19).

Étude	Nombre patients	Lésions/patient	Technique de radiothérapie	Dose (Cy)	Nombre de fractions	Définition des volumes	Technique de planification de la radiothérapie	Fusion TEP/CT	Fusion IRM	Contention	Utilisation de fiduciels	Prise en charge des mouvements	Contrôle local	Survie
Ambrosino et al., 2009 [29]	27	N/A	CyberKnife®	25-60	3	Tumeur = GTV = CTV PTV = CTV + 5 mm (10 mm Cr-Ca) PTV -> 80 % isodose	CT scan avec contraste	Oui	Non	N/A	Oui	Synchrony® system	N/A	N/A
Andratschke et al., 2015 [35]	74	1-4	Accélérateur linéaire Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	30-35	3-5	Tumeur = GTV = CTV PTV = CTV + 5 mm (10 mm Cr-Ca) + Composite + ITV (2009) PTV = + composite + ITV + 5 mm (2009)	CT scan avec contraste TEP CT 4D (2009) CT 4D (2009)	Oui	Oui	Matelas sous vide	Non	Respiration libre Compression abdominale TEP CT 4D (2009) 4D CT (2009)	74,7 % - 1 an 48,3 % - 2 ans 48,3 % - 3 ans	77 % - 1 an 30 % - 3 ans 27 % - 5 ans
Dawson et al., 2006 [36]	34	N/A	Accélérateur linéaire Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	24-57 (phase I-II)	6	Tumeur = GTV CTV = GTV + 8 mm PTV = CTV + 5 mm	CT scan avec contraste Simulation IRM	Non	Oui	Immobilisation personnalisée	Non	Respiration libre Active breathing control CT 4D si impossible (respiration libre)	N/A	N/A
Goodman et al., 2010 [30]	19	N/A	CyberKnife®	18-30	1	Tumeur = GTV = CTV PTV = CTV + 5-10 mm	CT scan avec contraste 4D CT	Oui	Non	Alpha cradle	Oui (3-5)	Synchrony® system CT 4D	77 % - 1 an	50,4 % - 2 ans
Herfarth et al., 2001 [37]	37	1-4	Accélérateur linéaire Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	14-26	1	Tumeur = GTV = CTV PTV = CTV + 6 mm (10 mm Cr-Ca) PTV -> 80 % isodose	CT scan avec contraste	Non	Non	Matelas sous vide	Non	Respiration libre Compression abdominale	67 % - 18 mois 71 % - 12 mois 75 % - 6 mois	N/A
Hoyer et al., 2006 [38]	44	1-5	Accélérateur linéaire Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle	45	3	Tumeur = CTV PTV = CTV + 5 mm (10 mm Cr-Ca) CTV -> 95 % isodose PTV -> 67 % isodose	CT scan avec contraste	Non	Non	Stereotactic body frame (Aarhus) Matelas sous vide personnalisé (Copenhagen)	Non	Respiration libre	79 % - 2 ans	22 % - 3 ans 13 % - 5 ans
Katz et al., 2007 [44]	69	1-6	Novalis ExacTrac®	30-55	10	Tumeur = GTV = CTV PTV = CTV + 7 mm (10 mm Cr-Ca) PTV -> 80 % isodose	CT scan avec contraste Blocage expiratoire physiologique	Oui	Oui	Matelas sous vide	Non	Marqueurs fiduciels externes ExacTrac® Gating respiratoire	76 % - 10 mois 57 % - 20 mois	Médiane : 14,5 mois

L'équipe de Van den Begin et al.(37) ont mené en 2014 une étude sur 47 patients atteints de cancer colorectal oligométastatique et qui ont été traités par SBRT par Tomothérapie hélicoïdale à une dose de 40 ou 50 Gy en 10 fractions, sans gestion spécifique des mouvements respiratoires et avec des marges PTV de 10-10-12 mm chez tous les patients.

Les récurrences locales ont été délimitées sur des scans diagnostiques TEP-CT et enregistrées en même temps que les tomographies de planification initiales. Les récurrences locales ont été classées comme étant soit dans le champ ou bien marginales par rapport à la distribution initiale de la dose, et les facteurs prédictifs de la récurrence locale ont été déterminés(37).

Sur 105 métastases irradiées, il ont observé 15 échecs dans le champ et 15 échecs marginaux (*figure 13*). Les métastases dans les organes mobiles (foie et poumon) ont présenté un contrôle local de 53 % à 1 an (intervalle de confiance de 95 % : 38–67 %). Ce groupe présentait un risque six fois plus élevé que les autres en analyse multivariée ($p = 0,01$)(37).

Ils ont conclu ainsi que la nature et les emplacements de la récurrence locale indiquent que la prescription de la dose et la méthodologie étaient toutes deux inadéquates pour les métastases hépatiques et pulmonaires. Cette étude démontre la nécessité d'une gestion individuelle des mouvements respiratoire et d'une dose biologique efficace de >75 Gy (37).

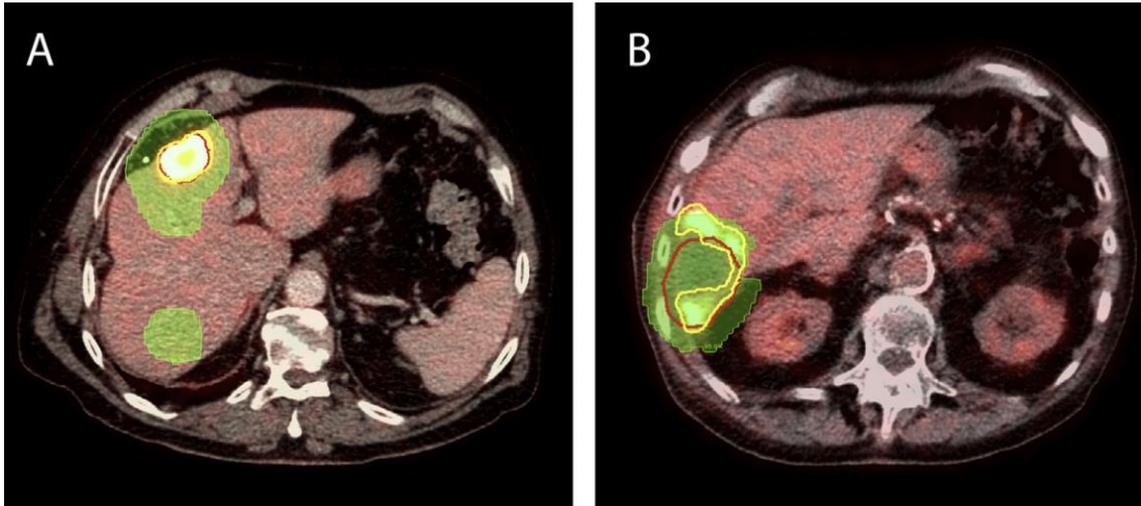


Figure 13 : TEP CT au 18 FDG diagnostiques avec une récurrence dans le champ (A) et une récurrence marginale. (B) Les volumes de récurrence ont été délimités en jaune. Le GTV original (rouge) et l'isodose de planification à 95 % (vert) ont été superposés aux scanners de diagnostic(37).

Dhont et al. ont publié en 2018 (38) un papier où ils évaluent la variabilité à court et à long terme du mouvement tumoral induit par la respiration. La variabilité du mouvement de la tumeur, tant à court terme qu'au jour le jour, peut être importante, en particulier pour les lésions se déplaçant avec des amplitudes supérieures à 7 mm. Il est conseillé d'abandonner les stratégies passives de gestion du mouvement en faveur de stratégies plus actives à savoir le tracking ou le gating.

La gestion active des mouvements respiratoires permet la réduction du volume recevant une dose élevée avec un avantage potentiel en termes de toxicité, ainsi que l'adaptation en temps réel des dérives systématiques chez les patients dont l'ampleur du mouvement est variable et imprévisible (par exemple, les patients ayant une mauvaise fonction pulmonaire)

Ainsi l'IGRT s'impose pour les tumeurs du foie qui ne sont pas visibles sur le CBCT quotidien avec comme alternatives matching en s'aidant : diaphragme, clips chirurgicaux, stent du canal biliaire. Un autre avantage est l'efficacité accrue des traitements par corrélation respiratoire grâce au coaching audio/vidéo.

III. Recommandation sur la dose :

Il est admis que le traitement doit être fractionné mais la dose totale et l'étalement ne sont pas clairement définis. Les prescriptions les plus fréquentes habituellement sur l'isodose 80 % sont : trois à cinq séances de 15 à 20 Gy à raison d'une séance toutes les 48 heures pour les métastases hépatiques(39). Des doses plus faibles sont utilisées chez des patients fragiles ou au parenchyme altéré, ou lors de réirradiation (souvent 3 Gy par fraction, dose totale à adapter, 60 Gy si possible).

L'un des premiers rapports sur l'utilisation de la SBRT dans les tumeurs extra crâniennes a été publié il y a plus de 20 ans par Blomgren et al.(40).Les investigateurs de l'Institut Karolinska en Suède ont rapporté les 42 lésions du poumon, du foie et de l'espace rétro péritonéal chez 31 patients traités par "radiothérapie stéréotaxique fractionnée à haute dose"(20). Avec un large éventail de doses et de fractionnements, allant de 1 à 4 fractions, le taux de contrôle local était de 80 %, et 50 %. Les tumeurs ont soit diminué de taille, soit disparu. Ces données ont suscité un intérêt supplémentaire pour cette approche de la SBRT, et de nombreux essais ont ensuite évalué l'utilisation de la SBRT pour les tumeurs du foie.

Tableau 5: Sélection d'études prospectives sur la SBRT pour les métastases hépatiques(20)

Study	Inclusion	Number of Patients	Type of Metastasis	Total Dose and Number of Fractions	Toxicity	Median Follow-Up (mo)	Local Control Rate	Survival
Blomgren et al. ²⁹		31	Mixed types	8-66 Gy/1-4 (mean dose)	2 Hemorrhagic gastritis	1.5-38	50% Response rate	
Herfarth et al. ³⁰	1-3 Lesions	37	Not reported	14-26 Gy/1	No significant toxicity reported	14.9 (mean)	18 mo: 67%	1 y: 76% 2 y: 55%
Hoyer et al. ³¹	1-6 Lesions, largest ≤ 6 cm	44	CRC (44)	45 Gy/3	1 Liver failure 2 Severe late GI	52	2 y: 86%	1 y: 67% 2 y: 38%
Mendez Romero et al. ³²	1-3 Lesions, largest < 7 cm	25	CRC (14), lung (1), breast (1), carcinoid (1)	37.5 Gy/3	Acute grade ≥ 3: 4 cases Late grade 3: 1 case	12.9	2 y: 86%	1 y: 85% 2 y: 62%
Rusthoven et al. ³⁴	1-3 Lesions, largest < 6 cm	47	CRC (15), lung (10), breast (4), ovarian (3), esophageal (3), HCC (2), other (10)	60 Gy/3	Late grade 3/4: < 2%	16	2 y: 92%	Median = < 3 cm: 100% 17.6 mo
Lee et al. ³⁵	No maximum number or size	68	CRC (40), breast (12), gallbladder (4), lung (2), anal (2), melanoma (2)	28-60 Gy/6 median = 42 Gy	Acute grade 3: 8 cases Grade 4: 1 case (thrombocytopenia)	10.8	1 y: 71%	18 mo: 47%
Ambrosino et al. ³⁷	1-3 Lesions, largest < 6 cm	27	CRC (11), other (16)	25-60 Gy/3 Median = 36 Gy	No significant toxicity reported	13	74%	Not reported
Goodman et al. ²⁶	1-5 Lesions, largest < 5 cm	26	CRC (6), pancreatic (3), gastric (2), ovarian (2), other (6)	18-30 Gy/1	Late grade 2: 4 cases (2 GI, 2 soft tissue/rib)	17.3	1 y: 77%	1 y: 62% 2 y: 49%
Rule et al. ³⁸	1-5 Lesions	27	CRC (12), carcinoid (3), melanoma (2), other (10)	30 Gy/3, 50 Gy/5, 60 Gy/5	No grade 2 or higher reported	20	30 Gy: 56% 50 Gy: 89% 60 Gy: 100%	30 Gy: 56% (2 y) 50 Gy: 67% (2 y) 60 Gy: 50% (2 y)
Scorsetti et al. ³⁹	1-3 Lesions largest < 6 cm	61	CRC (29), breast (11), gynecologic (7), other (14)	52.5-75 Gy/3	No grade 3 or higher reported	24	91%	1 y: 80% 2 y: 70%

Un résumé de certains essais prospectifs de phase II et III utilisant la SBRT pour les métastases hépatiques est présenté dans le tableau 5. À ce jour, il n'y a pas de données de phase III publiées. Les études varient en termes d'hétérogénéité des doses, d'histologie du primitive, de volumes tumoraux, de dose totale de rayonnement, de dose par fraction et de critères de planification dosimétrique.

Mais la question qui se pose c'est qu'elle est le taux de contrôle local après le traitement des tumeurs hépatiques par SBRT ? et qu'elle est la dose efficace et qui au même temps respecte les contraintes de dose sur les organes à risque ?

Ohri et al.(26) ont essayé de répondre à ces questions dans leur article, où ils ont recensé les articles publiés qui rapportaient les taux de contrôle local après SBRT pour les tumeurs hépatiques primaires ou secondaires. Les doses biologiquement efficaces (BED) ont été calculées pour chaque schéma posologique en utilisant l'équation linéaire-quadratique.

Les taux de contrôle local à 1, 2 et 3 ans après SBRT pour les tumeurs primaires du foie (n = 431) étaient de 93 %, 89 % et 86 %, respectivement. Des taux de contrôle local à 1 an (90 %), 2 ans (79 %) et 3 ans (76 %) plus faibles ont été observés pour les métastases hépatiques (n = 290, log-rank P = 0,011) (26).

Parmi les patients traités par SBRT pour des tumeurs primaires du foie, il n'y a pas de preuve que le contrôle local soit influencé par la BED dans la gamme utilisés. Pour les métastases hépatiques, en revanche, les résultats étaient significativement meilleurs pour les lésions traitées avec des BED supérieures à 100 Gy10 (contrôle local à 3 ans de 93 %) que pour celles traitées avec des BED de ≤ 100 Gy10 (contrôle local à 3 ans de 65 %, P < 0,001) (figure 14).

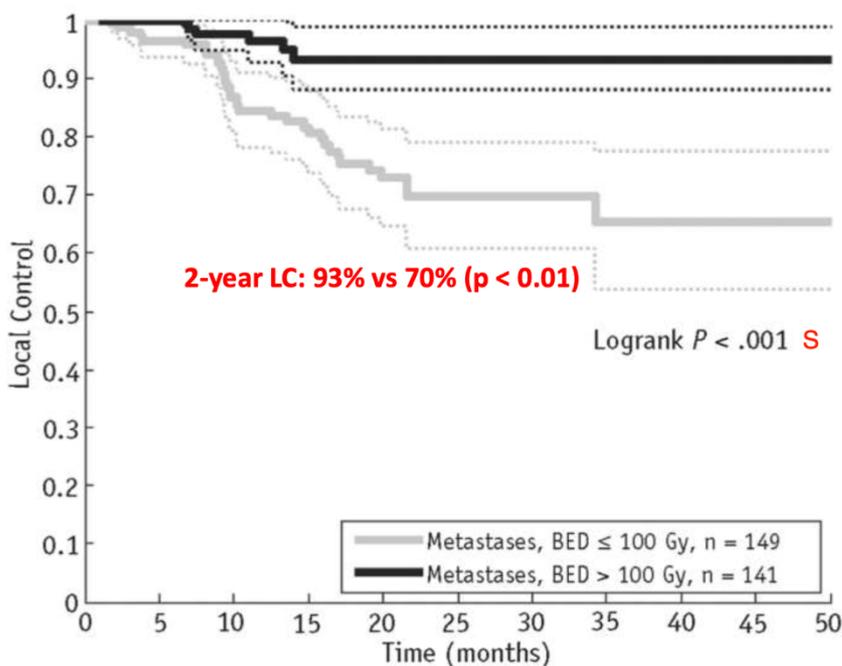


Figure 14 : Courbes de Kaplan–Meier pour le contrôle local des métastases hépatiques après SBRT(26).

IV. Contraintes et recommandations :

1. Toxicités limitant la dose au niveau du foie

La toxicité la plus préoccupante et limitant la dose de l'irradiation du foie est la maladie hépatique radio-induite (RILD). La RILD est un syndrome clinique de fatigue, d'élévation des enzymes hépatiques (en particulier de la phosphatase alcaline par rapport aux transaminases hépatiques), d'hépatomégalie anictérique sensible et d'ascite. Les changements pathologiques consistent en une hyperémie prononcée en phase aiguë, puis en une maladie veino-occlusive, une congestion veineuse centrale marquée, une épargne des grosses veines et une atrophie des hépatocytes adjacents en phase chronique, similaires aux changements observés après une greffe de moelle osseuse ou une chimiothérapie à forte dose. (25).

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs modèles ont été développés pour établir des contraintes de dose afin de minimiser le risque de RILD chez les patients recevant une radiothérapie hypofractionnée. La publication QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) sur les "lésions hépatiques associées aux rayonnements" fait part des contraintes de dose pour la SBRT sur la base de leurs analyses de la littérature (25).

La contrainte hépatique la plus courante est basée sur la littérature chirurgicale, qui exige l'épargne d'au moins un tiers du foie après une résection hépatique pour maintenir une fonction hépatique raisonnable. Cela se traduit par environ 700 cc et donc par la contrainte de maintenir 700 cc de foie normal recevant 15 Gy en trois à cinq fractions (41). En outre, la dose moyenne doit être <15 Gy pour les métastases hépatiques, en trois fractions et <20 Gy pour les métastases hépatiques, en six fractions.

2. Toxicités gastro-intestinales :

En raison de la radiosensibilité de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon, la toxicité gastro-intestinale, notamment les ulcérations, les hémorragies, les sténoses et les perforations de l'intestin grêle, peut être un effet potentiel de la dose par fraction plus élevée utilisée pour la SBRT.

Des toxicités gastro-intestinales ont été signalées dans plusieurs études sur la SBRT du foie, en particulier lors du traitement de tumeurs hépatiques centrales ou hilaires qui sont souvent adjacentes au duodénum ou à l'estomac(42). Il existe peu de données évaluant les contraintes de dose appropriées pour l'œsophage ; cependant, il existe une analyse rétrospective des facteurs de risque de toxicité œsophagienne chez les patients traités par SBRT de la colonne vertébrale en une seule fraction au Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Il existe une corrélation entre une dose élevée pour la muqueuse de l'œsophage et la toxicité œsophagienne, en particulier l'ulcération et la sténose, avec une forte augmentation de la toxicité de grade 3 pour des doses supérieures à 15 Gy administrées en une seule fraction (43). Des essais plus récents utilisant des contraintes de dose conservatrices ont rapporté une toxicité gastro-intestinale minimale (44). Les contraintes de dose pour les organes gastro-intestinaux de l'étude 1112 du *Radiation Therapy and Oncology Group* (RTOG), intitulée *Randomized Phase III Study of Sorafenib versus Stereotactic Body Radiation Therapy followed by Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma*, sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Contraintes de dose pour le tissu normal du foie par SBRT(25).

Organ at risk	Dose constraints (QUANTEC) (conventional fractionation unless otherwise noted)	Dose constraints from [60] (5 fractions)
Liver	≥ 700 cc of normal liver receives ≤ 15 Gy in 3–5 fractions Mean normal liver dose: <15 Gy in 3 fractions or <20 Gy in 6 fractions	Liver—GTV mean dose ≤ 13 Gy (based on Child–Pugh a cirrhosis patients with HCC)
Spinal cord	Max dose <50 Gy (0.2% risk myelopathy)	Max dose ≤ 25 Gy to 0.5 cc
Stomach	D ₁₀₀ <45 Gy (<7% risk ulceration)	Max dose ≤ 30 Gy to 0.5 cc
Small bowel	V ₄₅ <195 cc (<10% risk grade 3 + toxicity) (peritoneal cavity)	Max dose ≤ 30 Gy to 0.5 cc
Large bowel/Esophagus		Max dose ≤ 32 Gy to 0.5 cc
Bilateral kidneys	Mean dose <15–18 Gy (< 5% risk clinical dysfunction)	Mean dose ≤ 10 Gy
Chest wall		Max dose ≤ 50 Gy to 0.5 cc

D'autres toxicités aiguës comprennent une augmentation transitoire des enzymes hépatiques, une réactivation de l'hépatite B ou un déclin général de la fonction hépatique. Il est à noter que ces toxicités sont plus fréquemment observées chez les patients atteints de tumeur hépatique primitive (CHC) mais sont rares chez les patients présentant des métastases hépatiques, à moins qu'il n'y ait des antécédents d'irradiation hépatique antérieure ou une maladie hépatique sous-jacente, ce qui peut augmenter le risque de RILD (25).

3. Contraintes de dose de la paroi thoracique :

Des ulcérations cutanées et des fractures de côtes ont été signalées à la suite d'une SBRT à forte dose pour des tumeurs du poumon et du foie, en particulier lorsque les doses dépassaient 30 Gy sur 30 cm³ de la paroi thoracique(25). Sur la base de ces résultats, la mesure la plus couramment utilisée est le volume de la paroi thoracique recevant >30 Gy (V30).

4. Toxicités tardives :

Parmi les autres toxicités tardives potentielles après une irradiation du foie, on peut citer la sclérose biliaire, les lésions sous-capsulaires hépatiques, les hémorragies gastro-intestinales, l'obstruction de l'intestin grêle, l'obstruction de la lumière gastrique et la formation de fistules, selon que les tissus normaux tels que l'œsophage, l'estomac, le duodénum ou le côlon se trouvent ou non dans les zones à forte dose de la radiothérapie (25).

V. Considérations pratiques :

Outre la simulation et la planification du traitement, un certain nombre de questions pratiques doivent être prises en compte lors de l'élaboration d'un programme de SBRT pour le foie. La première et la plus importante est la mise en œuvre de tous les systèmes et dispositifs utilisés pour le traitement par SBRT. Il s'agit notamment de vérifier la précision des machines de traitement sur le plan mécanique et dosimétrique, ainsi que de vérifier le modèle de planification du traitement pour les champs de traitement inférieurs à 4 x 4 cm². Les champs de ce type sont couramment utilisés pour la SBRT et de petites erreurs dans les mesures des données de commissionnement peuvent avoir un impact important sur la dose délivrée au patient (21).

Une fois la mise en œuvre terminée, il est également important d'établir un programme complet d'assurance qualité à partir des données de base obtenues à partir des mesures de mise en œuvre afin de garantir la régularité des performances du système. Ce programme comprendra des tests quotidiens, tels que le test de Winston-Lutz pour vérifier l'iso-centricité de la machine de traitement (45), ainsi que des tests mensuels et annuels plus approfondis. Bon nombre de ces tests sont similaires à ceux effectués régulièrement pour les traitements de fractionnement standard, mais les exigences de précision sont généralement plus strictes pour les systèmes utilisés pour la SBRT (46).

Une autre considération pratique pour les traitements par SBRT est l'augmentation du temps de traitement par rapport aux traitements par fractionnement standard. Ce phénomène est exacerbé par l'utilisation du gating respiratoire car seule une partie du cycle respiratoire est utilisée pour l'administration du traitement.

Pour atténuer ce problème, des faisceaux de rayons X sans filtre d'aplatissement (FFF) peuvent être utilisés pour le traitement. Les faisceaux FFF peuvent atteindre jusqu'à quatre fois le débit de dose du traitement conventionnels en raison de la diminution de l'atténuation qui se produit lorsque le filtre d'aplatissement est retiré (47).

Cela se fait au détriment d'un profil de champ qui est présente un pic au centre. Cependant, pour les traitements par SBRT, ce problème n'est généralement pas souhaitable car les plans sont généralement générés pour donner des doses plus élevées au centre de la tumeur afin d'augmenter le gradient de dose au niveau de la cible.

De plus, les avantages des faisceaux FFF seront quelque peu réduits si les champs de traitement sont fortement modulés, mais généralement moins problématique avec la SBRT, car la taille plus petite de la cible et les fortes doses par fraction ont tendance à entraîner des facteurs de modulation plus faibles et les doses importantes par fraction ont tendance à entraîner des facteurs de modulation plus faibles(25).

Enfin, la mise en œuvre d'un programme de SBRT réussi exige une connaissance et une formation appropriées de tout le personnel impliqué dans l'administration des traitements de SBRT.

Compte tenu de la marge d'erreur réduite qui résulte de l'administration de fortes doses en quelques fractions seulement, il est essentiel que les différents membres de l'équipe impliqués dans la planification et l'administration de la SBRT comprennent le rôle des différents dispositifs de réglage, des paramètres du plan et des protocoles d'administration afin de minimiser les incertitudes à chaque étape du processus(25).

Cette formation doit être dispensée chaque fois qu'un nouveau membre de l'équipe doit participer au programme de SBRT, mais aussi de façon continue (par exemple, chaque année) pour rafraîchir les connaissances du personnel en place et pour permettre des changements et des améliorations du processus de SBRT(25).

VI. Les perspectives pour la radiothérapie hépatique :

L'avenir de la radiothérapie (RT) pour les tumeurs hépatiques nécessite des technologies innovantes qui élargissent les applications de la RT, avec en fin de compte une validation dans des essais cliniques qui changent la pratique. Au cours des 30 dernières années, une base solide reposant sur des techniques d'imagerie et d'informatique avancées a été développée pour soutenir un nouveau rôle de la RT dans le traitement des patients présentant des métastases hépatiques limitées ainsi que des cholangiocarcinomes hépatocellulaires (CHC) et intrahépatiques primaires (CHI), évoluant de l'irradiation du foie entier à l'irradiation partielle du foie à haute dose, en passant par la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT)(48).

L'élément central de la prescription de la dose de radiothérapie est la radiosensibilité perçue de la cible et des tissus normaux voisins, juxtaposée à la dose prévue pour le contrôle local.

Le dosage prospectif pourrait bientôt avoir une plus grande fiabilité prédictive grâce au modèle d'expression multigénique de la radiosensibilité tumorale connu sous le nom d'indice de radiosensibilité (RSI) (49), qui a été validé cliniquement dans de multiples cohortes de patients dans différents sites (50).

Des données récentes issues de ce modèle suggèrent que l'indice de radiosensibilité diffère non seulement entre le site primaire et la métastase, la métastase étant légèrement plus radiorésistance, mais aussi avec l'emplacement du site métastatique, ce qui peut influencer la prise en compte de la dose puisque les

métastases dans le foie se sont révélées plus radiorésistantes que celles du poumon ou des ganglions lymphatiques (51).

D'un point de vue clinique, cette constatation est cohérente avec les rapports de SBRT pour le cancer colorectal (CRC) métastatique au foie nécessitant des doses plus élevées pour le contrôle local, avec l'importance de la dose totale, de la dose par fraction et de la dose biologiquement équivalente (BED)(26).

Au cours de la dernière décennie, les progrès considérables réalisés dans le domaine de l'imagerie numérique ont débouché sur un nouveau processus d'extraction quantitative de caractéristiques exploitables à partir des données radiologiques individuelles d'un patient, afin de révéler la physiopathologie intrinsèque d'une tumeur, annonçant ainsi le début d'un nouveau domaine appelé radiomics(48).

Lorsque ces données exploitables de l'imagerie numérique sont combinées aux informations génomiques du patient, les corrélations qui en résultent constituent la base de la radiogénomique. Les nouvelles analyses désormais disponibles à partir des données d'imagerie individuelles du patient pourraient marquer le début d'une nouvelle ère de dosage intra-tumoral personnalisé, catalysée par la possibilité d'incorporer des caractéristiques quantitatives discrètes concernant le pronostic, la réponse et les habitats tumoraux distincts à partir des données CT, IRM et TEP (*Figure 15*) (52).

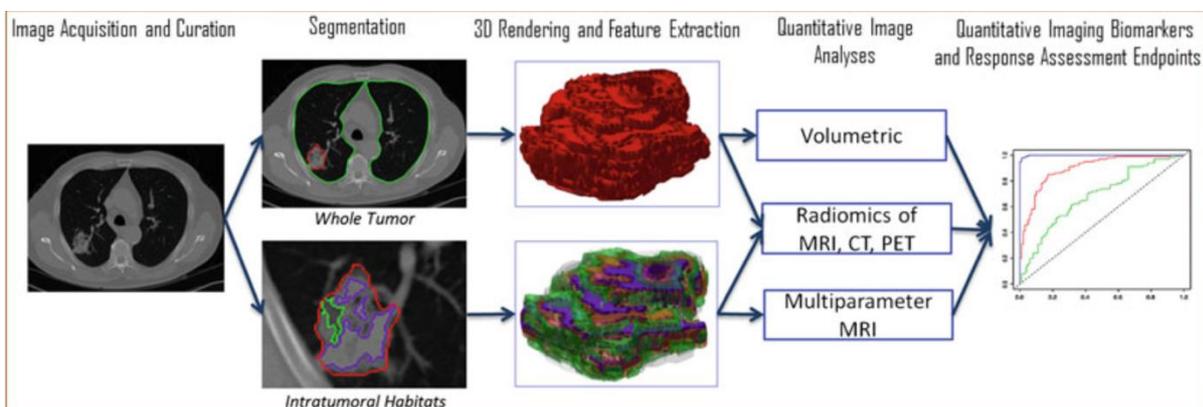


Figure 15 : Extraction radiomique pour la quantification des biomarqueurs et l'évaluation de la réponse(48).

Jusqu'à présent, les études sur la SBRT se sont concentrées sur les résultats obtenus avec la radiothérapie comme seule modalité de traitement. Une question majeure pour l'avenir est de savoir comment augmenter l'efficacité de la radiothérapie avec d'autres modalités.

En ce qui concerne les métastases hépatiques, il existe peu de données sur le rôle des radiosensibilisateurs concomitants à la SBRT, mais trois études prospectives évaluent l'efficacité de la radiothérapie interne sélective (SIRT) en conjonction avec la chimiothérapie FOLFOX de première ligne par rapport à la chimiothérapie seule pour le cancer colorectal métastatique.

Jusqu'à présent, les données disponibles de l'étude SIRFLOX ont montré une amélioration de la survie sans progression (SSP) hépatique, mais d'autres données sont attendues pour déterminer si le contrôle hépatique accru se traduira par un avantage en termes de survie (53). Le rôle de la chimiothérapie radiosensibilisante concomitante à la SBRT hépatique attend de futurs essais.

VII. Synthèse des recommandations :(3)

Tableau 7 : Synthèse des recommandations pour la radiothérapie des tumeurs hépatiques.

Volume cible/dose totale/Fractions	Techniques recommandées	Techniques possibles	Techniques déconseillées	Indications/techniques en cours d'évaluation
<i>Irradiation curative des carcinomes hépatocellulaires en mode conformationnel</i>				
Volumes Volume cible anatomoclinique = volume tumoral macroscopique + 0,5 à 1 cm sur scanographie après injection Volume cible prévisionnel = volume cible anatomoclinique + 1 cm (si asservissement respiratoire) et + 1,5 à 2 cm dans l'axe craniocaudal (si respiration libre) Validation des contraintes de l'histogramme dose-volume sur le foie	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, si possible adaptée au cycle respiratoire (<i>gating-tracking-immobilisation</i>) ou adaptée selon une scanographie dosimétrique gérant la quadridimensionnelle. Repositionnement osseux	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (faisceaux fixes ou arcthérapie) adaptée au cycle respiratoire (<i>gating-tracking-immobilisation</i>) Repositionnement sur tissus mous par tomographie conique (volume cible prévisionnel < 10 mm)	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sans adaptation au cycle respiratoire	Essai thérapeutique Chimioembolisation avec ou sans radiothérapie (TACERTE)
Doses 45-60 Gy, 3 Gy/fraction, 5 fractions/semaine ou 56-66 Gy, 2 Gy/fraction, 5 fractions/semaine				
<i>Irradiation curative des tumeurs hépatiques (carcinomes hépatocellulaires et métastases) en mode stéréotaxique</i>				
Volumes Volume cible anatomoclinique = volume tumoral macroscopique + 0,5 à 1 cm sur scanographie après injection Volume cible prévisionnel = volume cible anatomoclinique + 0,2 à 1 cm Validation des contraintes de l'histogramme dose-volume sur les organes creux (œsophage, estomac, duodénum) et sur le foie	Faisceaux fixes non opposés ou <i>dose painting</i> (CyberKnife®), irradiation adaptée au cycle respiratoire (<i>gating-tracking-immobilisation</i>) Avec repositionnement sur repère fiduciel ou sur tissus mous par tomographie conique à chaque séance (volume cible prévisionnel < 10 mm)		Radiothérapie en conditions stéréotaxiques sans repositionnement guidée par l'image	Essai thérapeutique Chimiothérapie avec ou sans radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans le traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux (OLIVER-UNITRAD 15-01)
Doses 45-60 Gy sur l'isodose 80 % (possibilité de 75 à 90 %), 3-5 fractions de 12 à 20 Gy à raison d'une séance toutes les 48 heures				
<i>Irradiation palliative des tumeurs hépatiques (carcinomes hépatocellulaires et métastases) en mode conformationnel</i>				
Volumes Volume cible anatomoclinique sur scanographie après injection ou non Validation des contraintes de l'histogramme dose-volume sur le foie	Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en respiration libre ou adaptée au cycle respiratoire		Radiothérapie dans foie in toto	
Doses 30-45 Gy, 3 Gy/fraction, 5 fractions/semaine sur un volume de foie partiel				

CONCLUSION

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de traitement précise de lésions bien délimitées et de petite taille. Elle permet de délivrer une dose de rayonnement ionisant de manière très focalisée permettant ainsi d'une part d'hypofractionner, et d'autre part d'augmenter la dose totale sur le plan radio biologique, tout en limitant les toxicités des tissus sains. C'est une thérapeutique peu contraignante pour le patient, ayant peu de toxicités, et permettant un contrôle tumoral local élevé.

C'est est une alternative à d'autres traitements locaux, comme la radiofréquence, avec des avantages et des inconvénients qui lui sont propres, et représente une arme thérapeutique supplémentaire. Elle permet de proposer à un nombre plus large de patients une thérapeutique à visée curative. Elle est particulièrement intéressante pour des lésions de localisation difficile (proximité de régions sensibles), mobiles, et/ou situées en territoire irradié.

C'est une technique récente en phase de développement. Il est nécessaire de poursuivre son étude au moyen d'études prospectives afin de préciser au mieux ses indications préférentielles, sa place dans la stratégie thérapeutique, et ses schémas thérapeutiques.

La SBRT en tant que modalité de traitement unique pour les patients atteints de tumeurs hépatiques a montré d'excellents taux de contrôle local avec une toxicité minimale.

Des études futures sont nécessaires pour déterminer la sélection optimale des patients pour la SBRT et la meilleure approche personnalisée pour définir précisément la dose, le fractionnement et la réponse anticipée de la tumeur de chaque patient tout en maintenant la fonction hépatique.

De nouvelles informations biologiques issues du domaine de la radiomics pourraient inspirer un nouveau paradigme de dosimétrie hétérogène pour les tumeurs hépatiques.

Les indications élargies de la SBRT attendent d'être validées par des essais explorant l'ajout d'agents radio sensibilisants et immunomodulateurs, ce qui suggère que la SBRT pourrait jouer un rôle dans l'amélioration de la réponse systémique et locale.

Enfin, une comparaison prospective de la SBRT avec d'autres modalités locales est nécessaire pour définir la position optimale de la SBRT dans la filière multidisciplinaire de traitement loco-régional du foie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nadia S. Haute Autorité de santé. 2016;210.
2. Taste H. Radiothérapie par Cyberknife® des tumeurs digestives sous-diaphragmatiques: primitives, métastases ou récidives. :127.
3. Radiothérapie des tumeurs hépatiques – EM consulte [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1076736/article/radiotherapie-des-tumeurs-hepatiques>
4. Riou O, Valdenaire S, Debuire P, Fenoglietto P, Mazard T, Assenat É, et al. Radiothérapie stéréotaxique hépatique : particularités cliniques et implications techniques, résultats. Quelle machine pour quelle situation ? :62.
5. Amadou AH. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES METASTASES HEPATIQUES D'ORIGINE NON COLORECTALE EXPERIENCE DES SERVICES DE CHIRURGIE VISCERALE DE L'HOPITAL MILITITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT. 2021 [cité 24 mars 2022]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18572>
6. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg. avr 2006;93(4):465-74.
7. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg. août 2006;244(2):254-9.
8. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet. 4 juin 1994;343(8910):1405-10.

9. 10.1007978-3-319-26587-2_106-1.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-26587-2_106-1.pdf
10. Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux – EM consulte [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/20116/conduite-a-tenir-devant-les-metastases-hepatiques->
11. Masson E. Imagerie des métastases hépatiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/65485/imagerie-des-metastases-hepatiques>
12. Haydar AA, Nasr LA, Hussain HK. Imaging Characteristics of Normal Liver and Liver Tumors. In: Meyer J, Schefter T, éditeurs. Radiation Therapy for Liver Tumors: Fundamentals and Clinical Practice [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 27 mars 2022]. p. 13-29. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-54531-8_2
13. Chirurgie des métastases hépatiques | Centre Hépatobiliaire Paul Brousse [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/cancers-foie/metastase-cancer-colorectal/chirurgie-metastases-hepatiques.html>
14. Masson E. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/124121/traitement-chirurgical-des-tumeurs-endocrines-gast>
15. Masson E. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée? [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/124121/quelles-metastases-hepatiques-sont-resecables-d-emblee>

consulte.com/article/99682/quelles-metastases-hepatiques-sont-resecables-dem

16. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Disease*. 2011;13(9):e252-65.
17. Zimmermann M, Schulze-Hagen M, Pedersoli F, Isfort P, Heinzl A, Kuhl C, et al. Y90-radioembolization via variant hepatic arteries: Is there a relevant risk for non-target embolization? *World J Radiol*. 28 juill 2019;11(7):102-9.
18. Steffey-Stacy EC. Frameless, image-guided stereotactic radiosurgery. *Semin Oncol Nurs*. nov 2006;22(4):221-32.
19. Riou O, Azria D, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques : état de l'art. *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2017;21(6):563-73.
20. Goodman KA, Kavanagh BD. Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastases. *Semin Radiat Oncol*. juill 2017;27(3):240-6.
21. Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary – PMC [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3808746/>
22. Yoon K, Kwak J, Cho B, Park J-H, Yoon SM, Lee S-W, et al. Gated Volumetric-Modulated Arc Therapy vs. Tumor-Tracking CyberKnife Radiotherapy as Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: A Dosimetric Comparison Study Focused on the Impact of Respiratory Motion Managements. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166927.
23. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer*. nov 2009;45(17):2947-59.

24. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie*. 1 sept 2016;20:S36-60.
25. Westerly DC, Goodman KA. External Beam Radiation Therapy for Liver Tumors: Simulation, Treatment Planning, and Advanced Delivery Techniques. In: Meyer J, Schefter T, éditeurs. *Radiation Therapy for Liver Tumors: Fundamentals and Clinical Practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 27 mars 2022]. p. 91-105. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-54531-8_9
26. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, Miften M, Ten Haken RK, Dawson LA, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1 mai 2021;110(1):188-95.
27. Munoz-Schuffenegger P, Barry AS, Dawson LA. Stereotactic Body Radiation Therapy for Gastrointestinal Cancers. In: Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP, éditeurs. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: A Comprehensive Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 26 mars 2022]. p. 277-88. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16924-4_24
28. Doses on the central axes of narrow 6-MV x-ray beams – PubMed [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2122197/>
29. nucléaire A de sûreté. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques : préconisations de l'ASN [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/l-asn-informe/actualites/radiotherapie-en-conditions-stereotaxiques-preconisations-de-l-asn>

30. La radiothérapie stéréotaxique: Définition, principes et intérêts [Internet]. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2020 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/technologies/la-radiotherapie-stereotaxique-definition-et-interets-dans-les-traitements-contre-le-cancer/>
31. Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, Hoffmann R-T, Heinemann V, Rentsch M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol.* juin 2013;52(5):971-7.
32. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study – PubMed [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684312/>
33. Schaub SK, Hartvigson PE, Lock MI, Høyer M, Brunner TB, Cardenes HR, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Trends and Controversies. *Technol Cancer Res Treat.* 1 août 2018;17:1533033818790217.
34. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet.* 18 mai 2019;393(10185):2051-8.
35. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *JCO.* sept 2020;38(25):2830-8.

36. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. oct 2018;29:iv238-55.
37. Van den Begin R, Engels B, Gevaert T, Duchateau M, Tournel K, Verellen D, et al. Impact of inadequate respiratory motion management in SBRT for oligometastatic colorectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. nov 2014;113(2):235-9.
38. Dhont J, Vandemeulebroucke J, Burghilea M, Poels K, Depuydt T, Van Den Begin R, et al. The long- and short-term variability of breathing induced tumor motion in lung and liver over the course of a radiotherapy treatment. *Radiotherapy and Oncology*. 1 févr 2018;126(2):339-46.
39. [Hepatic tumors and radiotherapy] – PubMed [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521035/>
40. 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.
41. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S94-100.
42. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2005;62(5):1371-8.
43. Cox BW, Jackson A, Hunt M, Bilsky M, Yamada Y. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2012;83(5):e661-667.

44. Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. avr 2011;18(4):1081-7.
45. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1 févr 1988;14(2):373-81.
46. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators) – Klein – 2009 – Medical Physics – Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1118/1.3190392>
47. Flattening filter-free linac improves treatment delivery efficiency in stereotactic body radiation therapy – PMC [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714408/>
48. Meyer J, Schefter T. *Radiation Therapy for Liver Tumors: Fundamentals and Clinical Practice*. Springer; 2017. 285 p.
49. Eschrich S, Zhang H, Zhao H, Boulware D, Lee J-H, Bloom G, et al. Systems biology modeling of the radiation sensitivity network: a biomarker discovery platform. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2009;75(2):497-505.
50. Torres-Roca JF. A molecular assay of tumor radiosensitivity: a roadmap towards biology-based personalized radiation therapy. *Per Med*. juill 2012;9(5):547-57.
51. Ahmed KA, Fulp WJ, Berglund AE, Hoffe SE, Dilling TJ, Eschrich SA, et al. Differences between colon cancer primaries and metastases utilizing a molecular assay for tumor radiosensitivity suggest implications for potential oligometastatic SBRT patient selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2015;92(4):837-42.
52. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. févr 2016;278(2):563-77.

53. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15):1723-31.

