



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

# Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques

Date de validation par le collège : septembre 2016

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Table de matières

Abréviations et acronymes .....	5
Résumé .....	7
Introduction .....	9
<b>1. Contexte .....</b>	<b>10</b>
1.1 Source d'information.....	10
1.2 Tumeurs hépatiques.....	11
1.3 Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne .....	16
1.4 Conditions actuelles de la prise en charge par l'assurance maladie.....	23
<b>2. Champ d'évaluation.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Méthodes d'évaluation .....</b>	<b>25</b>
3.1 Recherche documentaire .....	25
3.2 Sélection des documents identifiés.....	26
3.3 Recueil de l'opinion des parties prenantes .....	30
<b>4. Analyse de la littérature.....</b>	<b>32</b>
4.1 Carcinome hépatocellulaire.....	32
4.2 Métastases hépatiques.....	61
<b>5. Position des parties prenantes .....</b>	<b>76</b>
5.1 Données de pratique .....	76
5.2 Modalités et protocoles de traitement des tumeurs hépatiques .....	79
5.3 Exigences de la SBRT.....	80
5.4 Inconvénients et limites de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques.....	81
5.5 Technique ou matériel recommandé pour le traitement des tumeurs hépatiques par SBRT .....	82
5.6 Aspects de radioprotection .....	82
5.7 Position générale des parties prenantes.....	83
<b>6. Synthèse.....</b>	<b>86</b>
Annexe 1. Aspects réglementaires .....	88
Annexe 2. Scores et classifications .....	90
Annexe 3. Échelle de toxicité CTCAE.....	92
Annexe 4. Critères d'évaluation de la réponse tumorale .....	93
Annexe 5. Stratégie de recherche bibliographique sur la base Medline .....	95
Annexe 6. Recherche sur les sites internet .....	97
Annexe 7. Sources de recherche des essais cliniques .....	101
Annexe 8. Grille AMSTAR .....	107
Annexe 9. Lecture critique d'une série de cas d'après les critères de Carey et Borden 2003 .....	109
Annexe 10. Articles exclus lors de la sélection bibliographique .....	110
Annexe 11. Recommandations et rapports HTA exclus lors de la sélection bibliographique .....	112
Carcinome hépatocellulaire.....	113
Annexe 12. Présentation des études portant sur le CHC.....	114
Annexe 13. Caractéristiques des patients et des traitements pour les CHC .....	118
Annexe 14. Présentation des techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les patients porteurs de CHC .....	125

Annexe 15. Modalités de suivi des patients et échelles d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires chez les patients porteurs de CHC .....	131
Annexe 16. Tableau de recueil des données décrites dans les études portant sur les CHC .....	133
<b>Métastases Hépatiques.....</b>	<b>142</b>
Annexe 17. Présentation des études portant sur les métastases hépatiques .....	143
Annexe 18. Caractéristiques des patients et des traitements pour les métastases hépatiques .....	146
Annexe 19. Présentation des techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les patients porteurs de métastases hépatiques .....	151
Annexe 20. Modalités de suivi des patients et échelles d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires aigus et tardifs chez les patients porteurs de MH .....	154
Annexe 21. Tableau de recueil de toutes les données cliniques décrites dans les études portant sur les patients avec MH .....	156
Annexe 22. Réponse de la Société Française de Physique Médicale (SFPM) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	161
Annexe 23. Réponse du Conseil National Professionnel d'Hépatogastro-Entérologie (CNP-HGE) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	166
Annexe 24. Réponse de la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	172
Annexe 25. Réponse du Conseil National Professionnel d'Oncologie Médicale (CNPOM) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	176
Annexe 26. Réponse de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	181
Annexe 27. Réponse de l'Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	186
Annexe 28. Réponse de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SRFO) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	190
Annexe 29. Réponse du Conseil Professionnel de la Radiologie Française (CPRF) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	195
Annexe 30. Réponse de la Société Française de Radioprotection (SFRP) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance .....	199
Annexe 31. Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie .....	201
Annexe 32. Glossaire .....	202
Annexe 33. Liste des tableaux .....	203
<b>Références .....</b>	<b>204</b>
<b>Fiche descriptive .....</b>	<b>209</b>

## Abréviations et acronymes

<b>AAPM</b>	..... <i>American Association of Physicists in Medicine</i>
<b>ACR</b>	..... <i>American College of Radiology</i>
<b>AFCOR</b>	..... <i>Association de Formation Continue en Oncologie Radiothérapie</i>
<b>ALT</b>	.....Alanine aminotransférase
<b>ANSM</b>	.....Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ARS</b>	.....Agence régionale de santé
<b>ASN</b>	.....Autorité de sûreté nucléaire
<b>AST</b>	.....Alanine aminotransférase
<b>ASTRO</b>	..... <i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>
<b>CCAM</b>	.....Classification commune des actes médicaux
<b>CNAMTS</b>	.....Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CHU</b>	.....Centre hospitalier universitaire
<b>CLCC</b>	.....Centre de lutte contre le cancer
<b>cf.</b>	..... <i>confer</i>
<b>CTCAE</b>	..... <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CTV</b>	..... <i>Clinical Target Volume</i> (volume cible anatomoclinique)
<b>DGOS</b>	.....Direction générale de l'offre de soins
<b>ECOG</b>	..... <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>ESTRO</b>	..... <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
<b>Fig.</b>	.....figure
<b>FSM</b>	.....Fédération des spécialités médicales
<b>GPMED</b>	.....Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'ASN
<b>GRADE</b>	..... <i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
<b>GTV</b>	..... <i>Gross Tumor Volume</i> (volume tumoral macroscopique)
<b>Gy</b>	.....Gray
<b>HAS</b>	.....Haute Autorité de santé
<b>ICRU</b>	..... <i>International Commission on Radiation Units and measurements</i>
<b>IGRT</b>	.....Radiothérapie guidée par l'image ( <i>Image-Guided Radiation Therapy</i> )
<b>IMRT</b>	..... <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
<b>INCa</b>	.....Institut national du cancer
<b>InVS</b>	.....Institut de veille sanitaire
<b>IRM</b>	.....Imagerie par résonance magnétique
<b>IRSN</b>	.....Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
<b>ITV</b>	..... <i>Internal Target Volume</i> (volume cible interne)
<b>JO</b>	.....Journal officiel de la république française
<b>LINAC</b>	.....Accélérateur linéaire
<b>OAR</b>	.....Organe à risque

<b>PET-scan</b>	.....Tomographie par émission de positrons ou TEP en français
<b>PTV</b>	..... <i>Planning Target Volume</i> (volume cible prévisionnel planifié)
<b>RC</b>	.....Radiochirurgie
<b>RCMI (IMRT)</b>	...Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
<b>RCP</b>	.....Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RTC-3D</b>	.....Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
<b>RTOG</b>	..... <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
<b>RT-STX</b>	.....Radiothérapie stéréotaxique
<b>SBRT</b>	.....Radiothérapie stéréotaxique du corps entier ( <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> )
<b>SNFGE</b>	.....Société nationale française de gastro-entérologie
<b>SFPM</b>	.....Société française de physique médicale
<b>SFR</b>	.....Société française de radiologie
<b>SFRO</b>	.....Société française de radiothérapie oncologique
<b>TAE</b>	.....Embolisation transartérielle ( <i>transarterial embolization</i> )
<b>TACE</b>	.....Chimioembolisation transartérielle ( <i>transarterial chemoembolization</i> )
<b>TEMP</b>	.....Tomographie d'émission monophotonique
<b>UGD</b>	.....Ulcère gastroduodénal
<b>VMAT</b>	.....Arcthérapie Volumique Modulée ( <i>Volumetric modulated arctherapy</i> )

## Résumé

### Objectifs

L'objectif du présent rapport était d'analyser les données d'efficacité et de sécurité de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques non opérables (carcinome hépatocellulaire (CHC) et métastases hépatiques (MH)) et de recueillir tous les éléments susceptibles de permettre une définition de l'indication et de la place de l'acte dans la stratégie thérapeutique, en vue de son inscription à la CCAM.

### Méthode

La stratégie de recherche documentaire a privilégié les études comparatives randomisées et les revues systématiques ; à défaut, les études comparatives non randomisées et les études prospectives, et enfin les études rétrospectives et les séries de cas.

L'évaluation de la SBRT dans le cancer du canal anal a été fondée sur l'analyse critique des données cliniques issues :

- pour le CHC : de trois séries de cas prospectives, de cinq séries de cas rétrospectives, de quatre rapports d'évaluations des technologies de santé et de onze recommandations de bonne pratique.
- pour les MH : d'une série de cas prospective, de cinq séries de cas rétrospectives, de quatre rapports d'évaluations des technologies de santé et d'une recommandation de bonne pratique.

Les résultats de cette analyse ont été complétés par une consultation de 10 parties prenantes (CNPCVD<sup>1</sup>, CNPHGE<sup>2</sup>, CPRF<sup>3</sup>, SFCO<sup>4</sup>, CNPOM<sup>5</sup>, ASN<sup>6</sup>, IRSN<sup>7</sup>, SFPM<sup>8</sup>, SFRO<sup>9</sup>, SFRP<sup>10</sup>), qui ont été interrogées *via* un questionnaire sur des aspects relatifs à la clinique (10 questions) et à la radioprotection (4 questions).

### Résultats

Les éléments clés qui sont ressortis de cette évaluation, sont les suivants :

- les résultats apparaissent préliminaires et la littérature est non concluante sur l'efficacité et la sécurité ;
- il n'y a pas de recommandations permettant de standardiser : les indications, les critères d'éligibilité, les protocoles de traitement et la place de la SBRT dans la stratégie thérapeutique ;
- la SBRT est une technique exigeante qui nécessite une grande rigueur en matière de radioprotection et d'assurance qualité, les parties prenantes préconisent qu'elle soit réalisée dans des centres possédant une expérience, des ressources suffisantes, des compétences spécifiques et une organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité.

<sup>1</sup> Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive.

<sup>2</sup> Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie.

<sup>3</sup> Conseil professionnel de la radiologie française.

<sup>4</sup> Société française de chirurgie oncologique.

<sup>5</sup> Conseil national professionnel d'oncologie médicale.

<sup>6</sup> Autorité de sûreté nucléaire.

<sup>7</sup> Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.

<sup>8</sup> Société française de physique médicale.

<sup>9</sup> Société française de radiothérapie oncologique.

<sup>10</sup> Société française de radioprotection.

## **Conclusions et préconisations**

La HAS considère prématuré de préconiser l'utilisation en routine et de proposer la prise en charge par la collectivité de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des tumeurs hépatiques. Elle recommande son utilisation dans le cadre strict de la recherche clinique par des centres expérimentés possédant de ressources suffisantes, des compétences spécifiques et une organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité.



## Introduction

Dans le cadre du plan cancer 2009-2013 (mesure 22.3), qui prévoyait une actualisation des recommandations de bonnes pratiques et des indications concernant les techniques innovantes de traitement en radiothérapie, la HAS a été sollicitée en décembre 2010 par la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) afin d'actualiser les indications relatives à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne (RTSX).

Le périmètre de cette actualisation avait été ciblé en 2012, en concertation avec l'INCa et la DGOS, sur les indications prioritaires qui sont les cancers du col de l'utérus et du canal anal pour la RCMI et les tumeurs primitives et secondaires de localisation hépatique pour la RTSX.

L'évaluation de cette dernière technique a été retardée dans un premier temps du fait de l'existence d'un PHRC sur le carcinome hépatocellulaire (CHC). Toutefois, au regard du faible nombre de patients attendus (44 patients), du rythme extrêmement lent d'inclusion des patients dans cette étude (18 patients en 2012) et du fait que l'étude s'adressait spécifiquement au CHC et n'intéressait pas les métastases hépatiques (deuxième indication à évaluer), la HAS avait jugé opportun de débiter l'évaluation de cette technique avant la fin du PHRC. Dans un courrier adressé à l'INCa, la HAS a souligné que les données intermédiaires de sécurité du PHRC devront être communiquées par les investigateurs à la HAS afin qu'elle en tienne compte dans son évaluation

À ce jour, tous les patients de l'étude ont été inclus, la date de fin d'exploitation des données relatives au contrôle locale et à la sécurité de la SBRT dans le traitement des CHC est prévue pour juillet 2016 et la date estimée de fin d'étude est mars 2018<sup>11</sup>.

En 2006, une première évaluation technologique de la radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques a été réalisée par la HAS et portait sur sept indications. Un avis favorable a été rendu pour l'inscription de cet acte dans les indications suivantes : tumeurs du rachis et certaines tumeurs broncho-pulmonaires. La HAS a considéré par ailleurs, que le service attendu était indéterminé pour les tumeurs hépatiques non opérables et a préconisé l'inscription de l'acte en phase de recherche clinique avec un objectif de recueil notamment des données suivantes :

- données de tolérance et de contrôle locorégional ;
- suivi à long terme des patients (contrôle local) ;
- précision du type, du volume et de la topographie de la tumeur concernée ;
- positionnement de l'acte par rapport aux thérapeutiques existantes ;
- réalisation d'une étude médico-économique afin d'évaluer l'impact organisationnel de l'utilisation de cette technique en France.

Au regard des attentes clairement définies par la HAS en 2006, l'objectif du présent rapport est de faire un état des lieux de la littérature disponible et d'analyser les données susceptibles d'apporter les éléments de réponse aux différents aspects d'évaluation cités plus haut.

---

<sup>11</sup> Échange téléphonique le 10.03.2016 avec l'investigateur principal de l'étude Dr Xavier Mirabel, Centre Oscar Lambret, Lille.

# 1. Contexte

## 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des :

### Publications HAS

- Radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques, décembre 2006 (1) ;
- Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée, HAS 2006 (2).

### Publications françaises sur la radiothérapie

- Société française de radiothérapie oncologique. Livre blanc de la radiothérapie en France. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer, 2013 (3) ;
- Institut national du cancer. Observatoire national de la radiothérapie. Situation fin 2013 et évolution depuis 2009, 2015 (4) ;
- Autorité de sûreté nucléaire, Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie, 2015 (5) ;
- Autorité de sûreté nucléaire, Recommandations sur les conditions d'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée, 2010 (6) ;
- Société française de radiothérapie oncologique. Guide des procédures de radiothérapie externe, 2007 (7)<sup>12</sup>.

### Rapports de l'Institut de veille sanitaire

- Institut de veille sanitaire, Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides, 2013 (8).

### Rapports d'évaluation

- Local therapies for unresectable primary hepatocellular carcinoma. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2013 (9) ;
- Stereotactic body radiation therapy. AHRQ 2011 (10) ;
- Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe). Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESS) 2014 (11).

### Thèses

- Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisé guidé par l'image en radiothérapie (CyberKnife). Safa Al Khawaja (12).

### Recommandations

- Plusieurs recommandations de bonnes pratiques ont été consultées notamment pour la rédaction des parties relatives au traitement des CHC (13-22) et pour les aspects relatifs à la mise en œuvre de la SBRT (20, 23-25).

### Consultation de sites internet de sociétés scientifiques, d'organismes internationaux et de fabricants de matériel

- <http://www-dep.iarc.fr> ;
- <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html> ;

<sup>12</sup> Une réactualisation de ce document est prévue pour 2016.

- [http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/metastatic- ;](http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/metastatic-)
- [http://www.cancer.gov/types/liver/hp/adult-liver-treatment-pdq ;](http://www.cancer.gov/types/liver/hp/adult-liver-treatment-pdq)
- [http://www.snfge.org/content/cancer-du-foie ;](http://www.snfge.org/content/cancer-du-foie)
- [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=9064 ;](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9064)
- [http://fr accuray.com ;](http://fr accuray.com)
- [http://www.irsn.fr ;](http://www.irsn.fr)
- [http://globocan.iarc.fr ;](http://globocan.iarc.fr)
- [http://opac.invs.sante.fr ;](http://opac.invs.sante.fr)
- [http://emedicine.medscape.com.](http://emedicine.medscape.com)

## Articles et revues générales

Des informations issues de 19 articles et revues générales (26-44) ont été utilisées dans ce rapport, les références sont consultables en fin de document.

## 1.2 Tumeurs hépatiques

### 1.2.1 Carcinome hépatocellulaire

#### ► Épidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire représente plus de 90 % des cancers primitifs du foie. C'est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (749 000 nouveaux cas), la troisième cause de décès lié au cancer (695 000 cas), il représente 7 % de tous les cancers (<http://www-dep.iarc.fr>)(14). Près de 76 % des cancers du foie surviennent dans les pays d'Asie, 594 000 nouveaux cas pour l'année 2012 ([données IARC](#))<sup>13</sup>.

En France, d'après les données de l'INVS<sup>14</sup> pour l'année 2012, les taux d'incidence standardisés sont de 12,1/100000 habitants chez l'homme et de 2,4/100000 habitants chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 5,04. Les données de mortalité, n'ont pu être déterminées par l'INVS en raison de la confusion qui existe dans les notifications des certificats de décès entre cancers primitifs du foie et localisations hépatiques secondaires.

En Europe, le nombre de nouveaux cas et de décès pour l'année 2012 étaient respectivement de 63000 et 60240 cas (14, 32) ([données IARC](#))<sup>15</sup>.

Aux États-Unis, d'après les données du SEER<sup>16</sup>, le nombre de nouveaux cas et de décès estimés pour l'année 2016 est respectivement de 8,4 pour 100 000 habitants et 6,1 pour 100000 habitants, soit 39230 nouveaux cas et 27170 décès.

Le CHC constitue un problème majeur de santé à l'échelle mondiale, il s'agit d'un cancer de très mauvais pronostic, son taux de mortalité est élevé, la survie globale à 5 ans se situe autour de 15 % (données du SEER<sup>17</sup>) (33). De plus, son incidence est croissante dans toutes les régions du monde (Données IARC<sup>9</sup>) (14). En France, selon les données de l'INVS et de l'INCa, le nombre de nouveaux cas a progressé entre 1980 et 2012, de 1800 à 8723 cas (17)(site INVS<sup>18</sup>). Les raisons avancées pour expliquer cette augmentation sont, l'accroissement de la prévalence des hépatites C et B chroniques, une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose (17).

<sup>13</sup> [http://globocan.iarc.fr/old/pie\\_site.asp?selection=14070&title=Liver&sex=0&type=0&populations=0&window=1&join=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/pie_site.asp?selection=14070&title=Liver&sex=0&type=0&populations=0&window=1&join=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0).

<sup>14</sup> [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=9064](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9064).

<sup>15, 9</sup> [http://globocan.iarc.fr/old/pie\\_site.asp?selection=14070&title=Liver&sex=0&type=0&populations=0&window=1&join=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/pie_site.asp?selection=14070&title=Liver&sex=0&type=0&populations=0&window=1&join=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0).

<sup>16, 8</sup> <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>.

<sup>17</sup> <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>.

<sup>18</sup> [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=9064](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9064).

## ► Étiologie et facteurs de risque

Le CHC se développe sur une hépatopathie chronique du foie, le plus souvent au niveau du stade cirrhotique (80 % des cas) ou de fibrose avancée (17, 33). Les principales causes de maladies chroniques du foie sont (14, 15, 32, 35) :

- la consommation d'alcool ;
- les hépatites virales chroniques (B et C) ;
- la stéatohépatite non-alcoolique ;
- la cirrhose biliaire primitive ;
- les maladies héréditaires et métaboliques (hémochromatose, déficit en alpha-1-antitrypsine, diabète,...) ;

La présence d'une cirrhose reste le facteur de risque le plus important pour le développement d'un CHC, un tiers des patients cirrhotiques développera un CHC au cours sa vie (14, 34). L'étiologie sous-jacente de la cirrhose varie selon la zone géographique, en Amérique du Nord et en Europe les causes les plus communes sont par ordre décroissant d'incidence (2, 14) :

- l'alcool (50 à 75 %) ;
- l'hépatite C (15 à 25 %) ;
- la stéatohépatite non alcoolique ;
- l'hépatite B (5 %) et l'hépatite Delta (coïnfection B-D).

En France, 60 % des cirrhoses sont en rapport avec une étiologie alcoolique et 25 % en rapport avec une hépatite chronique virale (2). Dans les pays en développement l'hépatite B est la principale cause de cirrhose, en particulier dans les régions où l'infection est endémique, comme l'Asie de l'Est (35).

Toutes les formes étiologiques de la cirrhose sont susceptibles de se Cancérer (14) mais le risque est plus important chez les patients atteints d'une hépatite virale chronique. Le processus habituel de développement du CHC au cours d'une cirrhose, passe par un nodule dysplasique qui augmente de volume et s'accompagne d'envahissement vasculaire. La cirrhose représente en elle-même un état précancéreux avec la présence fréquente de multiples foyers de CHC (36).

Dans environ 5 % des cas (15), le CHC peut se développer avant le stade de cirrhose sur un foie sain ou remanié par des processus inflammatoires ou fibrosants en particulier chez des malades ayant une infection chronique par le virus B ; une surcharge en fer (hémochromatose) ou un syndrome métabolique (36).

Les autres facteurs de risques du CHC rapportés dans la littérature sont le sexe masculin, l'âge avancé, l'obésité, le tabac, l'augmentation persistante du taux d'alanine amino-transférase (ALAT), l'augmentation du taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et l'altération progressive de la fonction hépatique (14, 33).

## ► Classification

La majorité des patients atteints de CHC sont porteurs de deux maladies, le cancer hépatique et la maladie hépatique sous-jacente, chacune d'elle détermine de façon indépendante les possibilités de traitement et le résultat final. Le stade tumoral et la fonction hépatique sont donc deux facteurs importants qui déterminent le diagnostic, le choix du traitement et le pronostic.

Pour une prise en charge optimale deux systèmes de classifications sont utilisés pour les patients porteurs de CHC.

### Classification du CHC

Il n'existe pas de classification pronostique « *standard* » pour le CHC, plusieurs classifications sont utilisées en fonction des pays ou des équipes (17, 37).

La classification TNM (acronyme anglais qui signifie Tumeur, Nodes (ganglions lymphatiques) et Métastases) habituellement utilisée pour les tumeurs solides, n'est utile que chez les patients qui subissent une résection chirurgicale, ce qui représente une petite minorité de patients (17). La plupart des patients ont une maladie inopérable et le pronostic dépend plus de l'état du foie que de la taille de la tumeur.

La classification BLCC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) prend en compte le stade tumoral et la fonction hépatique, c'est la plus répandue en Europe et aux USA, elle a été recommandée par plusieurs sociétés savantes et organismes (13-15) mais elle comporte certaines imperfections en particulier en situation palliative où la classe C regroupe des malades et des tumeurs de pronostics différents (17).

D'autres systèmes de classification sont utilisés à un niveau régional (9) :

- Okuda, développé au Japon ;
- GRETCH, Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome hépatocellulaire (France) ;
- CUPI, the Chinese University Prognostic Index ;
- JIS, the Japan Integrated Staging Score ;
- CLIP, Cancer of the liver Italian program.

L'ensemble des facteurs pronostiques considérés dans chacun de ces systèmes varie. Ils comprennent divers critères et combinaisons (fonction hépatique, indice de performance, caractéristiques de la tumeur), une traduction directe d'un système à un autre expose à des inexacitudes (9).

### **Classification de la fonction hépatique**

*Le score de Child-Pugh* est couramment utilisé pour évaluer le pronostic des patients atteints de maladie hépatique sous-jacente, il utilise cinq facteurs cliniques :

- bilirubinémie ;
- albuminémie ;
- taux de prothrombine ;
- ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen) ;
- encéphalopathie (diminution de la fonction du cerveau causée par l'accumulation de toxines dans le cerveau).

Chaque facteur est marqué sur une échelle de 1 à 3 points par ordre croissant de gravité (cf. Annexe 2).

*Le Score MELD (Model for end-stage liver disease)* permet de grader la sévérité de l'insuffisance hépatique en utilisant le taux de créatinine (fonction rénale), le taux de prothrombine (mesure de la coagulation) et le taux de bilirubine (fonction métabolique du foie). Ce score qui peut s'échelonner de 0 à >50 points est indicatif du risque de décès sans transplantation hépatique (cf. Annexe 2).

### **► Traitement du CHC**

L'objectif principal du traitement du CHC est d'augmenter la survie. Le traitement des patients atteints de CHC doit toujours être discuté et planifié dans un cadre multidisciplinaire. Un traitement ne doit pas être proposé parce qu'il est techniquement possible, le choix doit être basé sur la présence ou l'absence de cirrhose du foie, de la fonction hépatique, de l'extension tumorale et de l'état général du patient (13, 17, 19, 34).

### **La chirurgie**

La transplantation hépatique et la résection partielle sont considérées comme des traitements potentiellement curatifs pour les tumeurs du foie.

### *Transplantation hépatique*

La transplantation hépatique est considérée comme le traitement de choix pour les patients avec un CHC au stade précoce<sup>19</sup>. Elle est indiquée pour un CHC avec un nodule unique de moins de 5 cm ou présentant moins de 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou sus-hépatique, y compris segmentaire (critères de Milan) (13-15, 17, 36).

### *Résection partielle*

La résection est le traitement de choix chez les patients non cirrhotiques porteurs d'une tumeur unique, à condition que le volume du foie post-opératoire soit suffisant (13, 15, 17, 36).

Pour les CHC sur cirrhose, elle est discutée chez les patients avec une lésion unique, une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), en absence de signe d'hypertension portale et avec un volume de foie post-opératoire qui doit représenter au moins 40 % du volume hépatique total (13, 15, 17).

### **Autres traitements locaux**

Pour les patients **non opérables** (70 à 90 % des patients), différents types de traitements locaux existent.

#### *Techniques ablatives :*

- traitements injectables percutanés (éthanol, acide acétique, traitement salin...) ;
- traitements par ablation : radiofréquence (RFA), coagulation micro-onde, cryothérapie et laser ;
- radiothérapie.

Les deux techniques ablatives actuellement recommandées par les sociétés savantes nord-américaines et européennes sont la RFA mono polaire et l'injection percutanée d'éthanol. Elles sont utilisées chez des patients avec un stade BCLC 0-A présentant des tumeurs non opérables. La RFA est considérée comme la thérapie ablatif principale pour les tumeurs de moins de 5 cm, l'injection percutanée d'éthanol est recommandée dans les cas où l'ablation par radiofréquence est techniquement impossible (environ 10-15 % des cas) (14, 15, 17).

Les autres modalités ablatives sont actuellement considérées comme des techniques en développement.

#### *Techniques d'embolisation :*

- embolisation transartérielle (TAE) ;
- chimio-embolisation transartérielle (TACE) ;
- radio-embolisation (RE).

La TACE est le seul traitement actuellement recommandé par les sociétés savantes nord-américaines et européennes, il s'agit du traitement de première ligne pour les patients non opérables présentant de larges CHC ou des tumeurs multifocales, ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B), en absence de thrombose de la veine porte et d'extension extra-hépatique (13-15, 19). Le principe de la TACE repose sur l'injection intra-artérielle de combinaisons de médicaments cytotoxiques tels que la doxorubicine et/ou cisplatine et/ou mitomycine dans l'artère hépatique, suivie par une injection de lipiodol, de Gelfoam pour l'occlusion des vaisseaux et de microsphères dégradables.

### **Thérapies médicamenteuses**

- Sorafenib : il s'agit d'une thérapie moléculaire ciblée, elle est recommandée par les sociétés savantes nord-américaines et européennes pour les patients non opérables, stage BLCL inter-

<sup>19</sup> Selon la classification BCLC (cf. Annexe 2).

médiaire à avancé, présentant un état général conservé et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) (14, 15, 34). Le Sorafenib s'administre par voie orale, c'est un inhibiteur multikinase avec des propriétés à la fois antiprolifératives et anti-angiogéniques, il augmente également l'apoptose tumorale ;

- La chimiothérapie systémique et la chimiothérapie sélective intra-artérielle ne sont pas recommandées pour le traitement du CHC (14, 15, 34).

### 1.2.2 Métastases hépatiques

Le foie est fréquemment le siège de métastases en raison de sa double alimentation sanguine par les artères hépatiques et la veine porte (45, 46). Les trois quarts de l'approvisionnement sanguin du foie proviennent de la veine porte qui transporte le sang veineux drainé à partir de la rate, du tractus gastro-intestinal et des organes associés (45). 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 %) (45, 47).

La plupart des métastases hépatiques sont multiples. 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 (48).

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 (48).

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 (48).

#### ► 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<sup>20</sup>.

Les métastases hépatiques prédominent sur les tumeurs hépatiques primaires dans un rapport de (40:1) en Europe et en Amérique du Nord. En revanche, en Asie du Sud-Est (rapport 3:1) et en Afrique sub-saharienne, 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.* (49) 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.* (50) 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.

<sup>20</sup> WHO classification of tumours. Secondary tumours of the liver and intrahepatic bile ducts  
<http://www.pubcan.org/page.php?pageid=10>.

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. 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 (45, 51).

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 (45, 51).

### ► Traitements

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).

À l'instar du cancer primaire, le traitement des patients porteurs de métastases hépatiques doit toujours être discuté et planifié dans un cadre multidisciplinaire.

En général, la thérapie systémique est la principale approche chez les patients atteints de métastases hépatiques (42, 43, 52). Néanmoins, pour certains patients qui présentent un nombre réduit de métastases au niveau de sites isolés (5 à 6 sites métastatiques) « oligométastases » (44, 53) les options thérapeutiques locales peuvent être proposées dans le but d'améliorer le délai de progression et la survie globale (42-44, 53).

La chirurgie reste le « *gold standard* » pour ces patients (53) 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 :

- la chimiothérapie régionale intra-hépatique ;
- la chimio-embolisation ;
- la radio-embolisation ;
- les traitements injectables percutanés (éthanol, acide acétique, traitement salin...) ;
- les traitements par ablation (radiofréquence, coagulation micro-onde et cryothérapie, laser).

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

## 1.3 Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne

### 1.3.1 Principe de la radiothérapie stéréotaxique

Pour des motifs de simplification le terme de radiothérapie stéréotaxique sera utilisé ici pour dénommer les irradiations en conditions stéréotaxiques.

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



- une stéréotaxie<sup>21</sup> 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 (cf. 1.3.2 imagerie) ;
- 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.

Selon la définition retenue par le groupe de travail missionné par le groupe permanent d'experts en radioprotection médicale de l'ASN (GPMED)<sup>22</sup> (6), « *La Radiothérapie stéréotaxique (RT-STX) représente l'ensemble des techniques de radiothérapie externe, en constante évolution, utilisant des appareils d'irradiation avec équipements dédiés<sup>23</sup> permettant de délivrer un traitement de précision d'ordre millimétrique et utilisant de multiples mini faisceaux en règle générale non coplanaires. Ces techniques ont été utilisées à l'origine pour des cibles intracrâniennes (radiochirurgie). Un traitement par radiochirurgie est défini comme étant un traitement par radiothérapie stéréotaxique en séance unique généralement avec cadre invasif (effractif).*

*La radiothérapie stéréotaxique concerne aujourd'hui des cibles intracrâniennes et extracrâniennes, pour des pathologies malignes ou bénignes. Sa décision et sa mise en œuvre sont de nature pluridisciplinaire. La dose totale est délivrée soit en séance unique soit de façon hypofractionnée ».*

### 1.3.2 Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne

La radiothérapie stéréotaxique **extracrânienne** 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 rapport.

La SBRT selon les éléments communs de définition retenus par plusieurs sociétés professionnelles dont l'American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO), l'American College of Radiology (ACR) (23), la Société canadienne de radio-oncologie (ACRO) (24) et le Groupe de mise en œuvre nationale de radiothérapie (Angleterre) (20) correspond à :

*« une méthode de radiothérapie par faisceau externe qui délivre avec une haute précision géométrique, une dose d'irradiation élevée en un nombre de fractions réduit (1 à 5 fractions) à une cible extracrânienne. Les gradients de dose abrupts entre la cible et les tissus sains environnants exigent des techniques de planification et de traitement spécialisées ainsi qu'une assurance qualité spécifique ».*

#### ► Étapes de réalisation

Le processus de mise en œuvre d'un traitement par SBRT, se déroule en plusieurs étapes (25-27).

#### Simulation

- Positionnement du patient auquel peut être associé un dispositif de contention personnalisé ;
- Acquisition de données d'imagerie dans la position de traitement, le plus souvent en associant différentes modalités d'imagerie complémentaires.

<sup>21</sup> Stéréotaxie : méthode de repérage en trois dimensions, de haute précision (millimétrique), principalement utilisée en neurologie et pour les tumeurs cérébrales.

<sup>22</sup> <http://www.asn.fr/L-ASN/Appuis-techniques-de-l-ASN/Les-groupes-permanents-d-experts/Groupe-permanent-d-experts-radioprotection-medicales-medico-legales-GPMED/Seance-du-22-juin-2010>.

<sup>23</sup> Cadre, collimateurs, conditions de repérage, contentions, suivi de la cible en temps réel, table de traitement, logiciels, mini-faisceaux...

## Planification

- Importation et recalage-fusion des données de l'imagerie de simulation ;
- Délimitation de la cible et des organes à risque (OAR) ;
- Prescription de la dose (objectifs de dose à la cible et contraintes de dose aux OAR) ;
- Définition du plan de traitement (isocentre, nombre de faisceaux, énergie du faisceau, orientation des faisceaux, durée du rayonnement....).

## Traitement

- Positionnement du patient ;
- Contrôle de positionnement du patient par imagerie avant le traitement ;
- Comparaison des images acquises lors de la planification aux images acquises sur la table de traitement ;
- Ajustement de la position du patient ou de l'isocentre du faisceau, si nécessaire ;
- Gestion du mouvement intra-fraction, (imagerie RX qui permet de guider les faisceaux et de corriger les éventuels mouvements du patient) ;
- Dispensation du traitement.

### ► Moyens techniques nécessaires à la réalisation de la SBRT

Outre des moyens humains supérieurs aux techniques de radiothérapie standards, des équipements spécifiques et une assurance qualité rigoureuse sont nécessaires pour satisfaire aux exigences de précision requises à tous les niveaux de réalisation de la SBRT. Cette précision millimétrique passe par une stratégie parfaite de guidage avec une imagerie moderne (cf. ci-dessous), des logiciels de planification de la dose complexes, utilisant les algorithmes de calcul adaptés, capables de générer une représentation de la structure en 3 dimensions (3D) et des distributions de dose, des techniques appropriées de gestion du mouvement du patient et/ou de l'organe et des techniques d'irradiation innovantes et spécialisées (10, 28, 29, 54).

## Imagerie

Une technique d'imagerie 3-D comme le scanner RX, est généralement utilisée pour définir le volume cible et les organes à risque (OAR). Les images de simulation du scanner RX sont souvent combinées avec la résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (PET-scan), ainsi que la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) qui peuvent fournir une visualisation supérieure des lésions des tissus mous, ainsi que des informations biologiques et fonctionnelles (26, 27).

Dans le cas des cibles mobiles notamment pour les lésions du foie et du poumon, il est essentiel de saisir l'image de la cible au cours du cycle respiratoire complet. L'information acquise par le CT-4D sur le mouvement de la cible nécessite une corrélation basée sur le temps du mouvement respiratoire avec les images de tomodensitométrie (24, 26, 27).

## Logiciels de planification de traitement

Le système de planification de traitement importe et recalcule les données de l'imagerie 3-D du scanner de simulation, les additionne aux données fonctionnelles d'optimisation du plan de traitement pour mieux définir la cible, les tissus sains et l'isocentre au niveau duquel la dose d'irradiation doit être appliquée.

La SBRT est particulièrement difficile en raison de la complexité ajoutée introduites par le mouvement de la cible avec les processus naturels physiologiques (par exemple, la respiration).

Les images saisies à différents temps peuvent être incorporées dans l'algorithme de planification pour permettre la prise en compte du mouvement de la tumeur (ex : mouvement respiratoire) et celui des tissus sains environnants pendant le traitement (10, 27, 29).

La distribution de dose est ensuite calculée à l'aide d'algorithmes de calcul adaptés tenant compte de l'imagerie utilisée pour définir la(les) cibles(s) ainsi que les OAR.

### **Méthodes pour réduire ou compenser le mouvement du patient et/ou de la tumeur**

Toutes les techniques doivent pouvoir assurer un traitement sur la trajectoire entière de la tumeur au moment des phases d'inspiration et d'expiration. Plusieurs méthodes fondées sur le patient et/ou sur l'équipement sont utilisées pendant la planification et le traitement pour limiter ou compenser les mouvements du patient et/ou de la tumeur (10).

#### *Élargissement du volume cible prévisionnel planifié (PTV)*

Une des approches pour considérer l'effet du mouvement respiratoire est d'élargir le CTV (Clinical Target Volume). À la marge prévue pour compenser l'erreur issue de l'incertitude de positionnement pour les faisceaux de traitement, est ajoutée une deuxième marge pour définir le PTV (Planning Target Volume) qui englobe le mouvement respiro-induit et pour lequel sera établi le plan dosimétrique (12).

#### *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.

#### *Techniques avec asservissement à la respiration*

- 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 (fiduciaires) qui indiquent le mouvement de la cible ; (10, 12, 29) ;
- 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 (10, 12, 29).

#### *Techniques d'irradiation avec imagerie embarquée*

Les dispositifs SBRT avec imagerie embarquée, dite guidée par l'image ou IGRT : *Image-Guided Radiation Therapy* en anglais, utilisent un guidage par l'image (rayons X, CT, échographie) pour surveiller par intermittence la position de la tumeur par le suivi de structures osseuses ou de repères implantés (fiduciaires). L'imagerie peut également se baser sur les tissus mous (par exemple, poumon ou prostate), sans référence à des structures ou des repères osseux. Avant le début du traitement, le patient est placé sur la table de traitement avec ou sans dispositif d'immobilisation. Les techniques d'IGRT 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, (10, 24, 27).

### **Techniques pour améliorer la forme et la distribution du faisceau d'irradiation**

Les faisceaux de petite dimension nécessaires à la réalisation du traitement par SBRT sont obtenus au moyen de systèmes de collimation adaptés qui sont soit intégrés dans un appareil dédié

soit ajoutés en sortie de faisceau d'un appareil de radiothérapie conventionnelle. Ces systèmes peuvent être des<sup>24</sup> :

- *collimateurs coniques* décrivant des faisceaux circulaires de diamètre variable, c'est le cas de ceux intégrés aux systèmes Cyberknife et celui des collimateurs fournis par BrainLAB comme accessoires d'accélérateurs conventionnels ;
- *collimateurs micro multilames (mini MLC)* faits de multiples lames adjacentes de faible largeur décrivant des faisceaux de forme quelconque. Les petits faisceaux issus de ces systèmes sont appelés micro faisceaux ou mini faisceaux.

### ► Systèmes actuels 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 (3). 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 (55).

#### Appareils dédiés

- Le CYBERKNIFE (Accuray, Sunnyvale, CA) 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 (12, 55) <http://fr accuray.com> ;
- NOVALIS Tx (BrainLAB, Feldkirchen, Allemagne) : le système Novalis utilise un accélérateur linéaire avec micro-collimateur multilames 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 (55).

#### 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 (10, 55) :

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

### ► Assurance qualité

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 (28, 30, 31). 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 (6), 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 médecins devait être essentiel. Ce rapport

<sup>24</sup>[http://www.irsn.fr/FR/Actualites\\_presse/Communiqués\\_et\\_dossiers\\_de\\_presse/Documents/IRSN\\_FicheInformation\\_Radiotherapie\\_stereotaxique.pdf](http://www.irsn.fr/FR/Actualites_presse/Communiqués_et_dossiers_de_presse/Documents/IRSN_FicheInformation_Radiotherapie_stereotaxique.pdf).

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.

### ► Principales caractéristiques de la SBRT

La SBRT est plus exigeante que les autres techniques conventionnelles de radiothérapie (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) et radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), elle présente les principales caractéristiques suivantes (24) :

#### **Processus de simulation complexe**, qui utilise pour la définition du volume cible

- une imagerie multimodale de haute résolution (CT, IRM, PET) avec un enregistrement de l'image à la fois pour la cible et pour la délimitation des organes à risque (OAR) ;
- pour certaines indications, notamment le foie et le poumon, l'évaluation des mouvements de la tumeur est réalisée par tomодensitométrie 4-D et est incorporée dans la simulation ;
- pour certaines indications, la simulation fait appel à des techniques qui limitent (ou compensent) le mouvement de la tumeur tels : les dispositifs de contrôle respiratoire actif, la compression abdominale, les dispositifs d'immobilisation et plusieurs autres technologies ;
- pour certaines indications et certains systèmes de traitement, des fiduciaires sont implantés dans ou à proximité de la cible, avant la simulation afin de faciliter le guidage par l'image.

#### **Traitement guidé par l'imagerie**

- Localisée sur la tumeur (ou sur un substitut approprié) ;
- Imagerie de guidage avant chaque fraction de traitement en utilisant des repères prédéfinis pour le repositionnement du patient ;
- une imagerie intra-fraction qui peut s'avérer nécessaire pour certaines indications.

#### **Degré de précision du traitement quasi-millimétrique.**

**Modalité de traitement « hypofractionnée »** qui utilise une dose totale de traitement élevée, délivrée en quelques fractions (1 à 5 fractions) avec des doses physiques et radiobiologiques élevées (peuvent atteindre 20 à 30 Gy) (1).

#### **Distribution de dose hétérogène, avec des gradients de doses abrupts**, présentant :

- une hétérogénéité de distribution de dose au sein du volume cible de planification (PTV) au-delà des limites traditionnellement admise (+7 % à -5 % de la dose de prescription) ;
- des points chauds au sein du volume cible pouvant dépasser plus de 10 % de la dose prescrite ;
- parfois un sous-dosage (dose minimale sous-thérapeutique dans le PTV) dans le PTV par rapport à la dose prescrite du fait des contraintes de doses imposées par les limites de dose pour les OAR dans certaines situations.

**Nécessité de ressources humaines suffisantes**, avec une expertise couvrant tous les domaines de la thérapie, de la dosimétrie et de la physique.

#### **Assurance qualité rigoureuse et spécifique.**

Au regard de ce qui précède, il est important de souligner que la SBRT n'est pas une technique ou modalité de traitement simple. Les conditions de mise en œuvre en termes d'immobilisation, de simulation, de planification du traitement, de dispensation du traitement et d'assurance qualité

peuvent varier considérablement en fonction du site de la maladie. Cette complexité du processus et les conséquences des erreurs dues à des fractions de dose élevées, impose une approche systématique prospective pour chaque site à traiter (29).

### ► Aspects réglementaires

La radiothérapie stéréotaxique au même titre que toutes les autres techniques de radiothérapie est soumise à plusieurs niveaux de réglementations (cf. Annexe 1).

### ► Diffusion actuelle de la SBRT en France

D'après les données de l'observatoire national de radiothérapie, publiées en mai 2015 par l'INCa (4) :

- 38 centres (soit 23 %) ont pratiqué la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne sur 2 888 patients toutes indications confondues ;
- 23 centres (soit 14 % des centres) ont traité 391 patients pour des tumeurs du foie (le caractère primaire ou secondaire des lésions n'est pas précisé) ;
- L'évolution du nombre de centres, ayant pratiqué la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne entre 2009 et 2013, toutes indications confondues, est de 26 %.

### Concernant les équipements

En 2013, le parc français disposait de 14 appareils dédiés (7 Cyberknife, 1 Novalis et 6 Novalis TX) ; le document de l'INCa ne permet pas d'identifier le nombre d'accélérateurs polyvalents équipés de dispositifs additionnels.

## 1.3.3 Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne (ou SBRT) des tumeurs hépatiques

Historiquement, l'utilisation de la radiothérapie en tant que traitement des cancers hépatiques, primitifs et secondaires, a été limitée par le risque élevé de développer une hépatite radio-induite ou *radiation-induced liver disease* (RILD) qui survient 4 à 8 semaines après l'irradiation. Cette toxicité a été observée à partir d'une dose totale d'irradiation de 30 Gy (1,8-2 Gy par fraction) délivrée à l'ensemble du parenchyme hépatique (39, 40).

La RILD, selon la définition de Lawrence *et al.* (41), se présente selon deux formes :

- **RILD classique** définie « comme une hépatomégalie anictérique associée à une ascite non carcinomateuse et/ou un taux de phosphatases alcalines supérieur à 2 fois la limite supérieure normale ou la valeur avant traitement, le tout survenant entre 2 semaines et 3 mois après l'irradiation » ;
- **RILD non classique** définie « comme une élévation des transaminases supérieure à 5 fois la limite supérieure normale ou une dégradation du score de Child-Pugh de 2 points ou plus en l'absence de RILD classique ».

Hormis l'hépatotoxicité avérée de la radiothérapie, les autres défis qui doivent être surmontés dans le traitement des lésions du foie sont le mouvement respiratoire et le mouvement de l'organe et de la tumeur (35).

### Avantages revendiqués

L'un des avantages revendiqués pour la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques est son approche non invasive et ambulatoire (35, 39).

La SBRT permettrait de délivrer une forte dose d'irradiation, dans un volume réduit, en un nombre réduit de fractions et contournerait ainsi les limites posés par la radiothérapie conventionnelle en termes d'hépatotoxicité. La distribution de dose est hautement conformationnelle, avec un rayonnement ablatif puissant au niveau du volume cible et une chute rapide de dose au niveau du tissu sain environnant (i.e. parenchyme hépatique) (35, 38, 39).

La SBRT est également capable avec sa technologie évaluée de prendre en compte le mouvement de la tumeur et de l'organe (35).

### Inconvénients et limites

Les principaux effets indésirables dépendent de la capacité à maintenir la distribution de la dose prescrite par un contrôle strict de la qualité des images tumorales et une vérification régulière de ces images (11).

L'impact d'une erreur lors d'un traitement hypofractionné en conditions stéréotaxiques est potentiellement bien plus significatif que pour les autres traitements. Cette spécificité est liée notamment aux doses élevées délivrées à chaque fraction ou à des forts gradients de dose entre volume tumoral et organes à risque (56).

L'ASN, dans son bulletin n°9 « La sécurité du patient » consacré aux « Irradiations hypofractionnées de haute précision » publié en juin 2016, a décrit le retour d'expérience, sur la période juin 2013 - août 2015, des centres pratiquant cette technique. Les données ont montré que près de  $\frac{2}{3}$  des événements survenus au cours d'irradiations hypofractionnées de haute précision et déclarés à l'ASN étaient classés au niveau 2 ou plus sur l'échelle ASN/SFRO<sup>25</sup>, ce qui signifie qu'ils ont eu ou sont susceptibles d'avoir des conséquences cliniques pour le patient. À l'inverse, les événements survenus au cours des autres types de traitements de radiothérapie sont quasiment tous classés à un niveau 0 ou 1 et sont donc sans conséquence pour le patient (56).

## 1.4 Conditions actuelles de la prise en charge par l'assurance maladie

Tableau 1. Actes d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs extracrâniennes

Code	Texte
17.4.2.3	<b>Irradiation externe en conditions stéréotaxiques</b>
ZZNL052	<b>Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine produisant des photons avec guidage par imagerie, avec synchronisation avec la respiration</b> <i>Notes : À l'exclusion de : séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, avec synchronisation avec la respiration (ZZNL060)</i> <i>Indication : selon le patient, la taille et la localisation de la tumeur : tumeur bronchopulmonaire T1/T2 N0 M0 ; métastase bronchopulmonaire à croissance lente avec tumeur primitive contrôlée</i>
ZZNL060	<b>Séance d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques par machine dédiée produisant des photons avec guidage par imagerie, avec synchronisation avec la respiration</b> <i>Indication : selon le patient, la taille et la localisation de la tumeur : tumeur bronchopulmonaire T1/T2 N0 M0 ; métastase bronchopulmonaire à croissance lente avec tumeur primitive contrôlée</i>

Source : Ameli, CCAM version 39 applicable au 1er janvier 2015.

<sup>25</sup> L'échelle ASN-SFRO <http://www.asn.fr/Informer/Actualites/ASN-SFRO-bilan-de-son-utilisation-et-presentation-de-l-echelle-revisee>.

## 2. Champ d'évaluation

En 2006, une première évaluation technologique de la radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques a été réalisée par la HAS, elle portait sur sept indications<sup>26</sup>. Un avis favorable a été rendu pour l'inscription de cet acte dans les indications suivantes : tumeurs du rachis et certaines tumeurs broncho-pulmonaires.

Pour les tumeurs hépatiques non opérables, la HAS avait considéré, que le service attendu était indéterminé et avait préconisé l'inscription de l'acte en phase de recherche clinique avec un objectif de recueil des données suivantes :

- données de tolérance et de contrôle locorégional ;
- suivi à long terme des patients (contrôle local) ;
- précision du type, du volume et de la topographie de la tumeur concernée ;
- positionnement de l'acte par rapport aux thérapeutiques existantes ;

L'objectif du présent rapport est de faire un état des lieux de la littérature actuellement disponible, d'analyser les données d'efficacité et de sécurité et de recueillir tous les éléments susceptibles de permettre une définition de l'indication et de la place de l'acte dans la stratégie thérapeutique.

### Questions exclues du champ d'évaluation

#### *Évaluation médico-économique*

Outre les éléments d'évaluation précisés ci-dessus, la HAS avait également préconisé la réalisation d'une étude médico-économique afin d'évaluer l'impact organisationnel de l'utilisation de cette technique en France. Cet aspect n'a pas été retenu lors de la réalisation de la feuille de route relative à ce sujet<sup>27</sup>.

#### *Définition des conditions de réalisation*

Les recommandations concernant les conditions de réalisation de la SBRT en termes de considérations techniques et humaines (formation des personnels / plateau technique / temps médecin et physicien / contrôles de qualité en physique médicale,...) ont fait l'objet de plusieurs rapports et recommandations de sociétés professionnelles spécialisées ainsi que d'instances internationales traitant des questions de sûreté nucléaire. (23-25, 29, 57)

En France, deux rapports ont été rédigés par des groupes de travail missionnés par le GPMED. Le premier (6), publié en 2010, est spécifique à la radiothérapie externe en conditions stéréotaxiques et a donné lieu à un avis du GPMED (58). Sur la base de cet avis, l'ASN a publié la délibération n° 2011-DL-0025 du 30 août 2011 relative à l'amélioration de la radioprotection lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (59). Le deuxième rapport, publié en 2014 (5), s'est intéressé aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie en particulier les techniques d'irradiations en conditions stéréotaxiques, radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et les nouveaux appareils de traitement.

L'évaluation des conditions de réalisations ne sera en conséquence pas traitée dans ce travail.

<sup>26</sup> Tumeurs du rachis, tumeurs hépatiques, tumeurs broncho-pulmonaires, tumeurs du pancréas, tumeurs de la prostate, tumeurs rénales et tumeurs pédiatriques.

<sup>27</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2565031/fr/evaluation-des-donnees-d-efficacite-et-de-securite-cliniques-du-traitement-par-radiotherapie-stereotaxique-extracranienne-des-tumeurs-hepatiques-feuille-de-route](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2565031/fr/evaluation-des-donnees-d-efficacite-et-de-securite-cliniques-du-traitement-par-radiotherapie-stereotaxique-extracranienne-des-tumeurs-hepatiques-feuille-de-route).



### 3. Méthodes d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS, conformément à ce qui a été défini dans la feuille de route<sup>28</sup> relative à ce sujet, est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la consultation de parties prenantes.

#### 3.1 Recherche documentaire

##### 3.1.1 Bases automatisées de données bibliographiques

Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique

<b>Recherches sur bases de données</b>	<i>Medline</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; site internet d'organismes professionnels; références des publications identifiées.
<b>Période de recherche</b>	Recherche initiale sur <i>Medline</i> : 01/01/2012 au 30/07/2015. Une veille bibliographique a été conduite au-delà. Les périodes de veille étaient : 30/07/2015 au 04/02/2016 Recherche initiale sur sites internet : 30/07/2015. Une veille bibliographique a été conduite en 04/02/2016.

Dans l'objectif de réactualiser les données du rapport HAS publié en 2006, une première recherche documentaire sur Medline couvrant la période 2006-2015 a été réalisée. L'équation de recherche adoptée est présentée en annexe 5.

Une recherche complémentaire sur les sites internet (cf. Annexe 6) a permis d'identifier 3 rapports d'évaluation des technologies de santé, publiés par l'agence américaine *the Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ). Deux rapports publiés en 2012 et 2013 (9, 60) ont respectivement évalué les thérapies locales des lésions non résécables du CHC et des métastases hépatiques du CCR. Le troisième rapport publié en 2011 (10) était consacré à la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs extracrâniennes (dont les lésions hépatiques).

La recherche de la littérature dans ces rapports couvrant 2000-2012, la période de recherche pour les études d'efficacité et de sécurité en a ainsi été restreinte à 2012-2015. Pour les recommandations de pratique professionnelle et les rapports d'évaluation technologiques, la période de recherche a été restreinte aux cinq dernières années soit 2000-2015.

##### 3.1.2 Sites internet

La recherche sur les sites internet a été faite en juillet 2015. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'au 4 février 2016 (la veille est effectuée jusqu'au passage en commission). Trente-trois documents ont été identifiés par cette recherche, la liste détaillée est présentée en Annexe 6 (tableaux 11 et 12).

##### 3.1.3 Essais cliniques en cours

Une recherche sur la base de données ClinicalTrial<sup>29</sup> en février 2016 a permis de répertorier les essais cliniques prévus, en cours ou non encore publiés évaluant l'efficacité et la toxicité de la RT-

<sup>28</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2565031/fr/evaluation-des-donnees-d-efficacite-et-de-securite-cliniques-du-traitement-par-radiotherapie-stereotaxique-extracranienne-des-tumeurs-hepatiques-feuille-de-route](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2565031/fr/evaluation-des-donnees-d-efficacite-et-de-securite-cliniques-du-traitement-par-radiotherapie-stereotaxique-extracranienne-des-tumeurs-hepatiques-feuille-de-route).

<sup>29</sup> <http://www.clinicaltrials.gov>.

STX. La liste des essais identifiés et leurs caractéristiques sont présentées en Annexe 7 (tableaux 13, 14 et 15).

## 3.2 Sélection des documents identifiés

### 3.2.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche bibliographique présentée en annexes 5 et 6 a permis d'identifier 252 documents. Une mise à jour réalisée le 6 février 2016 a permis par ailleurs d'identifier 79 documents supplémentaires.

Une analyse des résumés de ces documents a permis de réaliser une première sélection sur la base des critères PICOTS définis pour les deux indications (cf. ci-dessous).

#### Critères de sélection pour le carcinome hépatocellulaire

<b>Patients</b>	▪ Patients présentant un carcinome hépatocellulaire non opérable
<b>Intervention</b>	▪ Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne
<b>Comparateurs</b>	▪ Autres modalités alternatives (RFA, TACE,...) ou autre technique de radiothérapie conformationnelle
<b>Critères de jugement</b>	▪ survie globale, survie sans progression, contrôle local et régional ▪ effets secondaires de grades $\geq 3$ selon la définition du CTCAE <sup>30</sup> (cf. Annexe 3)
<b>Délai de suivi</b>	▪ Aucun critère de délai n'a été imposé
<b>Schéma d'étude</b>	▪ En priorité : études comparatives randomisées et revues systématiques. ▪ A défaut : études comparatives non randomisées, études prospectives. ▪ A défaut : études rétrospectives, séries de cas

#### Critères de sélection pour les métastases hépatiques

<b>Patients</b>	▪ Patients présentant des métastases hépatiques non inopérables, sans extension extra-hépatique.
<b>Intervention</b>	▪ Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne
<b>Comparateurs</b>	▪ Autres modalités alternatives (RFA, TACE, ..... ) ou autre technique de radiothérapie conformationnelle
<b>Critères de jugement</b>	▪ survie globale, survie sans progression, contrôle local et régional ▪ effets secondaires de grades $\geq 3$ selon la définition du CTCAE <sup>31</sup> (cf. Annexe 3)
<b>Délai de suivi</b>	▪ Aucun critère de délai n'a été imposé
<b>Schéma d'étude</b>	▪ <u>En priorité</u> : études comparatives randomisées et revues systématiques. ▪ <u>A défaut</u> : études comparatives non randomisées, études prospectives. ▪ <u>A défaut</u> : études rétrospectives, séries de cas

Lors de cette première étape de sélection, les documents suivants ont été exclus :

- articles hors sujet ;
- abstracts, revues générales, revues narratives, lettres, commentaires ;

<sup>30</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events.

<sup>31</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events.

- études de cas, sauf si elles rapportaient des événements secondaires graves ;
- articles utilisant la SBRT dans des pathologies autres que les tumeurs hépatiques ;
- articles portant sur les autres modalités de traitement des tumeurs hépatiques ;
- études dosimétriques ;
- documents portant sur les conditions de réalisation de la SBRT ;
- études dont l'objectif principal n'est pas l'évaluation des données d'efficacité et/ou de sécurité ;
- séries de moins de 30 patients ;
- articles doublons ;
- recommandations relatives à la prise en charge diagnostique.

À l'issue de cette première sélection, 50 documents ont été retenus.

### **3.2.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport**

Une lecture plus approfondie des documents sélectionnés lors de la première étape a permis d'exclure :

- les documents de faible qualité méthodologique au regard des critères des grilles standards d'évaluation utilisées dans ce rapport (cf. 3.2.3) ;
- les articles qui rapportent une partie ou la totalité des données relatives à une série de patients publiée antérieurement dans un autre article (seul l'article le plus récent et le plus complet a été retenu).

### **3.2.3 Analyse de la qualité méthodologique des documents**

Chaque document sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature en s'inspirant des grilles d'analyse ou de lecture suivantes :

#### **► La grille AMSTAR**

Il s'agit d'un questionnaire en onze éléments (cf. Annexe 8) qui permet d'évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques et méta-analyses en évaluant les critères suivants :

- une conception a priori ;
- une sélection d'études et une extraction de données en double ;
- une recherche documentaire exhaustive ;
- l'utilisation de l'état de publication comme critère d'inclusion ;
- une liste d'études incluses ou exclues ;
- les caractéristiques des études incluses ;
- l'évaluation documentée de la qualité scientifique des études incluses ;
- l'utilisation appropriée de la qualité scientifique lorsqu'il s'agit de formuler des conclusions ;
- l'utilisation appropriée de méthodes pour combiner les résultats des études ;
- l'évaluation de la probabilité de biais de publication.

Les documents ont été exclus, s'ils ne remplissaient pas au moins 8 critères sur 11.

#### **► La fiche de validité interne (Centre Cochrane Français)**

La lecture critique des recommandations a été réalisée en s'appuyant sur les principes édictés par le Centre Cochrane Français<sup>32</sup> (fiche de validité interne).

#### **► La grille d'évaluation des séries de cas**

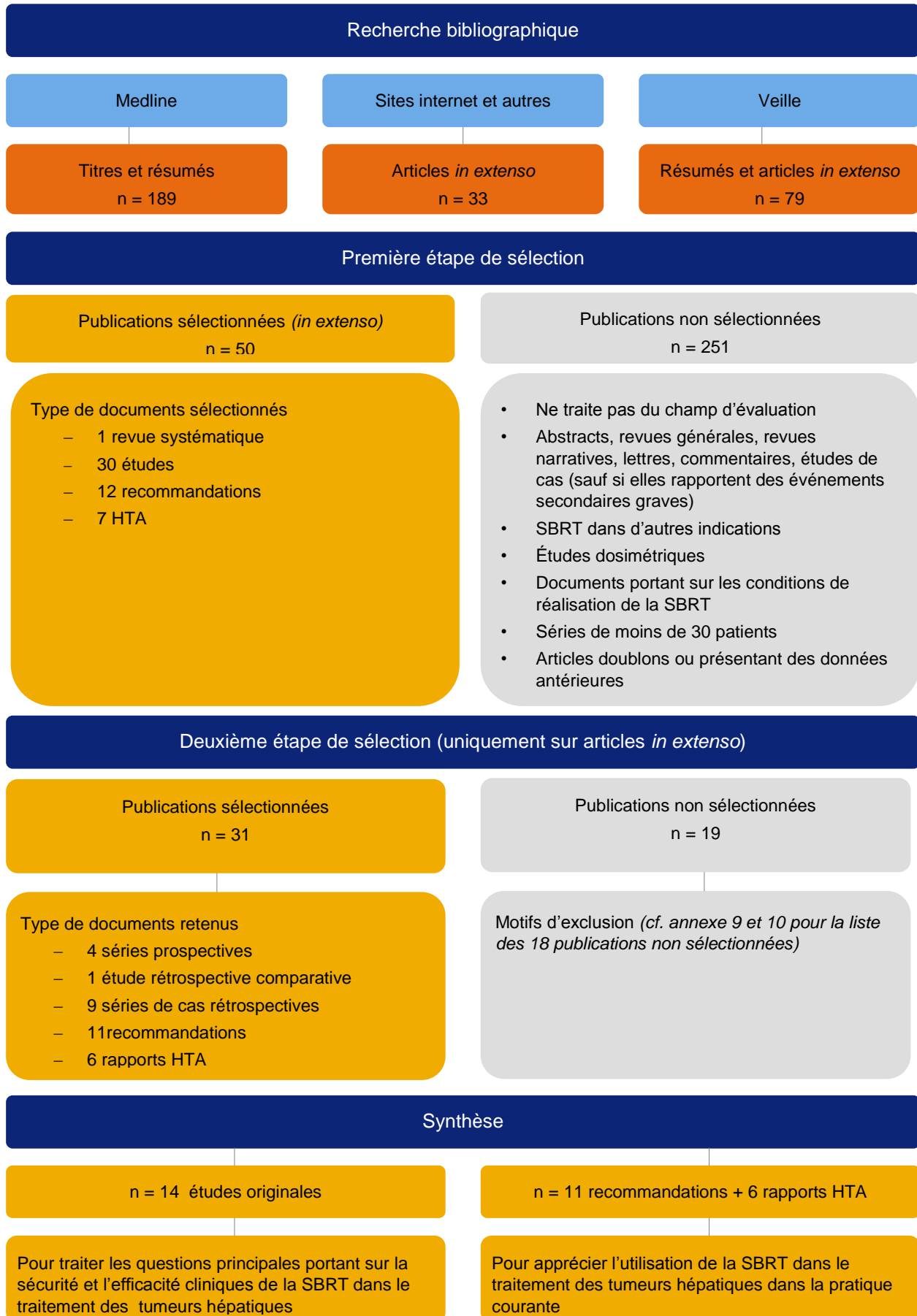
L'évaluation de la qualité méthodologique des séries s'est appuyée sur les critères établis par Carey et Boden (61). Ces critères sont soutenus par une vingtaine de questions (cf. Annexe 9) qui tendent à déterminer si :

<sup>32</sup> Centre Cochrane français : <http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr>.

- le schéma de l'étude en adéquation avec l'objectif ;
- la population étudiée est bien décrite ;
- l'intervention est bien décrite ;
- utilisation de critères de mesure validée ;
- l'analyse statistique est appropriée ;
- les résultats sont bien décrits ;
- la discussion est claire ;
- la conclusion est étayée par les données.

### **3.2.4 Schéma du processus de sélection bibliographique**

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.



## ► Documents retenus pour l'analyse

Les articles exclus lors de cette 2<sup>e</sup> étape de sélection après avoir fait l'objet d'une analyse attentive, sont décrits en annexes 10 et 11.

### Carcinome Hépatocellulaire

- une série de cas prospective (62) (compilation de données de deux études, une phase I et une phase II) ;
- une série de cas prospective observationnelle (63) ;
- une étude de phase II (64) ;
- cinq séries de cas rétrospectives (65-69) ;
- onze recommandations de bonne pratique (13-22, 70) ;
- quatre rapports HTA (9, 10, 20, 71).

Aucune étude comparative contrôlée randomisée comparant la SBRT avec une autre technique de traitement local des CHC ou une autre technique de radiothérapie externe n'a été identifiée. Deux séries de cas rétrospectives comparatives de Wahl *et al.*, 2015 (72) et Jacob *et al.*, 2015 (73) ont été identifiées. Elles ont été exclues de cette analyse en raison de leurs nombreuses limites méthodologiques (cf. Annexe 10).

### Métastases hépatiques

- une série de cas prospective (74) ;
- une étude de phase II (75) ;
- quatre études rétrospectives (38, 65, 76, 77) ;
- une recommandation (16) ;
- quatre rapports HTA (10, 45, 60, 71).

Aucune étude comparative contrôlée randomisée comparant la SBRT avec une autre technique de traitement local des métastases hépatiques ou une autre technique de radiothérapie externe n'a été identifiée. Une série de cas rétrospective comparative (76) a été identifiée.

## 3.3 Recueil de l'opinion des parties prenantes

### 3.3.1 Méthode de consultation des parties prenantes

Les parties prenantes sont définies selon le Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique. Il s'agit de recueillir le point de vue des parties « intéressées ».

Chacun des organismes cités ci-dessous a été sollicité pour apporter sa position sur le traitement des tumeurs hépatiques par SBRT. Un questionnaire (cf. Annexes 22-30) a été adressé à l'ensemble des parties prenantes participantes qui étaient invitées à rédiger leur réponse de façon argumentée en s'appuyant sur les référentiels ad-hoc.

Une synthèse des principaux éléments de réponse, apportés par les différentes instances, figure en chapitre 5 de ce document.

### 3.3.2 Organismes consultés

Les organismes contactés pour les consultations sont listés ci-dessous, la répartition des organismes par type de discipline est présentée en Tableau 3.

**Tableau 3. Organismes à contacter pour les consultations**

Disciplines	Organismes
Chirurgie viscérale et digestive	Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD)
Hépatologie et Gastroentérologie	Conseil national professionnel d'hépto-gastro-entérologie (CNP HGE)
Radiothérapie Oncologique	Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)
Radiologie	Conseil professionnel de la radiologie française (CPRF).
Physique médicale	Société française de physique médicale (SFPM)
Chirurgie Oncologique	Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO)
Oncologie	Conseil national professionnel d'oncologie médicale (CNPOM)
Radioprotection et sûreté nucléaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN)</li> <li>▪ Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)</li> <li>▪ Société française de radioprotection (SFRP)</li> </ul>

## 4. Analyse de la littérature

### 4.1 Carcinome hépatocellulaire

#### 4.1.1 Études cliniques

##### ► Présentation des études

Les 8 études analysées avaient toutes pour objectif de décrire les données de sécurité et/ou d'efficacité de la SBRT dans le traitement des patients porteurs de CHC inopérables. Les critères d'inclusion des patients dans les études sont présentés en Annexe 12 (Tableau 16).

Il s'agit en majorité d'études rétrospectives (5 études) et de trois études prospectives : une série de cas prospective observationnelle 2015 (63), une étude de phase II (64) et une étude qui compile les données prospectives de deux études de phase I et de phase II (62). L'effectif total des patients traités par SBRT et analysés dans ces études est de 745 patients.

**Tableau 4. Schémas et effectifs des études analysées**

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Effectifs	Période de recrutement
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (63) Italie	Série de cas prospective observationnelle	43	2010-2014
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) France	Série de cas rétrospective	77	2007-2013
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68) Japon	Série de cas rétrospective	185	2005-2012
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66) Taiwan	Série de cas rétrospective	53	2008-2011
Bujold <i>et al.</i> , 2013, (62) Canada	Phase I, Phase II	102	2004-2010
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67) Corée	Série de cas rétrospective	93	2007-2009
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64) Corée	Étude de Phase II	50	2008-2011
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) France	Série de cas rétrospective	42	2007-2010

##### ► Caractéristiques des patients

#### Caractéristiques démographiques

Sur les huit études analysées, deux sont françaises (65, 69), une est canadienne (62), une est italienne (63) et quatre sont originaires de l'Asie de l'Est (64, 66-68). L'âge médian des patients dans ces études était compris entre 61 et 74 ans. Le sex-ratio était en faveur de la population masculine avec un pourcentage d'hommes dans les études compris entre 64 et 81 %.

#### Caractéristiques cliniques

Dans les 8 études analysées, les patients étaient tous porteurs de lésions CHC non opérables (lésion non résécables, refus du patient, comorbidités...). Dans 6 études, les patients étaient également non éligibles aux autres thérapies locales et dans deux études les patients étaient en échec de TACE.



L'indice de performance ECOG a été rapporté dans 7 études sur 8, il était compris entre 0 et 2. La prédominance était toutefois en faveur des patients avec un indice de 0 à 1 (cf. Annexe 13 Tableau 17).

L'étiologie de l'hépatopathie chronique sous-jacente était variable selon l'origine géographique des patients. En France, dans l'étude de Huertas *et al.* (69), la majorité des patients (43 %) avaient une hépatite alcoolique, dans l'étude de Dewas *et al.* (65) cette donnée n'a pas été renseignée. En Italie, l'hépatite C était présente chez 64 % des patients dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63). Au Canada, 76,4 % des patients avaient une hépatite virale avec une répartition quasi équivalente entre les deux virus B et C. Dans les études issues des pays de l'Est de l'Asie, les hépatites d'origine virale représentaient également l'étiologie la plus fréquente, avec un taux d'hépatites B prédominant dans les deux études coréennes de Kang *et al.* (64) et de Yoon *et al.* (67) et dans l'étude Taiwanaise de Lo *et al.* (66) avec respectivement 68 %, 75 % et 70 % des patients. Dans l'étude japonaise de Sanuki *et al.* (68), 60 % des patients avaient une hépatite C.

Plusieurs systèmes de classifications pronostiques ont été utilisés dans les études, il ne semble pas exister de consensus quant à un choix standard, chaque étude a utilisé au moins deux systèmes pour classer les patients (cf. Annexe 13 Tableau 17). Les trois classifications les plus utilisées sont celles du BCLC (5 études), la classification TNM (5 études) et celle du CLIP (4 études). Tous les autres systèmes sont décrits dans moins de 3 études. Quelle que soit la classification utilisée, une hétérogénéité est observée entre les patients traités dans une même série et entre les patients des différentes séries pour un système de classification donné (cf. Annexe 13 Tableau 17).

La classification de Child-Pugh qui évalue la sévérité de l'atteinte hépatique sous-jacente a été rapportée dans toutes les études. La majorité des patients dans les séries avaient un score Child-Pugh A (74 % à 100 %) et 13 à 26 % avaient un score B (cf. Annexe 13 Tableau 17). Seule l'étude de Sanuki *et al.* (68) affichait des taux différents, 53 % pour le score A et de 47 % pour le score B, dans cette étude les patients ont été traités par deux doses distinctes en fonction de leur score Child-Pugh.

Le volume médian du foie sain a été renseigné dans 6 études, il était compris entre 1000 et 1770 ml selon les études.

La taille médiane des lésions était comprise dans les études entre 2 et 4,8 cm (cf. Annexe 13 Tableau 17), seule Bujold *et al.* 2013, (62) ont traité des CHC localement avancés dont la taille médiane supérieure était de 7,2 cm (1,4-23,1).

Le nombre de lésions par patient a été renseigné dans 5 études (63, 64, 67-69). Les patients porteurs d'une lésion unique étaient prédominants, 57 % à 100 % selon les séries. Sanuki *et al.* (68) n'ont inclus dans leur étude que les patients qui avaient une lésion unique. Le taux des patients avec 2 lésions variait de 10,8 % à 34 %. Seules deux séries ont inclus des patients porteurs de 3 lésions, 2 % dans l'étude de Kang *et al.* (64) et 9 % dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63) (cf. Annexe 13 Tableau 17). Dans l'étude de Bujold *et al.* 2013, (62), 60,8 % des patients avaient des lésions multiples mais le nombre moyen de lésions par patient n'a pas été précisé par les auteurs.

Quatre études ont inclus des patients avec une thrombose de la veine porte (TVPo), 54,9 % dans la série de Bujold *et al.* (62), 36 % dans la série de Lo *et al.* (66), 20 % dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63) et 10 % dans la série de Kang *et al.* (64).

Le taux de maladie extra-hépatique était de 11,8 % dans l'étude de Bujold *et al.* (62) et 4 % dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63), il n'a pas précisé dans les autres études.

### Traitements antérieurs

Dans les études analysées, la SBRT a été utilisée dans différents contextes :

- en tant que thérapie unique : 30 à 84,4 % des patients selon les études (cf. Annexe 13, Tableau 18) ;

- À la suite d'une réponse incomplète à la TACE : chez la majorité des patients dans les deux études de Lo *et al.* (66) et de Kang *et al.* (64) avec respectivement des taux de 86 % et de 100 %. Et chez 10,4 à 51 % des patients selon les études (cf. Annexe 13, Tableau 18) ;
- En tant que traitement de rattrapage après récurrence tumorale suite à d'autres modalités de traitement dans de rares cas :
  - suite à la RFA : l'étude de Sanuki *et al.* (68) rapporte un taux de 17 et 20 % des patients ayant été traités préalablement par RFA, respectivement dans les groupes Child Pugh A et Child Pugh B ; les études de Dewas *et al.* (65), de Huertas *et al.* 2015 (69) et de Scorsetti *et al.* (63) ont inclus respectivement 4,8 %, 2,6 % et 12 % de patients en échec de RFA ;
  - suite à une chirurgie : sept études (62, 63, 65, 67-69) ont rapporté un antécédent de chirurgie chez les patients avec une proportion dans les séries comprise entre 2,6 % et 15 %. Or, dans les critères d'inclusion de toutes ces études (cf. Annexe 13, Tableau 18), les patients inclus devaient être inopérables et/ou porteurs de lésions non résécables. Aucune de ces études n'a précisé si la chirurgie avait concerné les lésions traitées par SBRT ou d'autres lésions ;
  - suite à une chimiothérapie : 14,3 % et 8,8 % des patients respectivement dans les études de Dewas *et al.* (65) et de Bujold *et al.* (62), ont été traités par chimiothérapie ;
  - suite à l'IPE : le taux de patients préalablement traités par IPE était 15,7 % dans l'étude de Bujold *et al.* (62) et de 2 % dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63) ;
  - suite à de multiples modalités associées comme c'est le cas dans l'étude de Yoon *et al.* (67) (cf. Annexe 13, Tableau 18).

## ► Caractéristiques du traitement par SBRT

### Techniques de traitement

Dans toutes les études analysées, la SBRT a été réalisée au moyen de faisceaux de photons, avec des appareils de traitement différents selon les équipes (cf. Annexe 14, Tableau 19) :

- quatre études ont utilisé le CyberKnife (64-66, 69) ;
- deux études ont rapporté une modalité de traitement par Arctherapie dynamique : RapidArc<sup>®</sup>, Varian TrueBeam<sup>™</sup> : accélérateur (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA (63, 68) ;
- deux études ont utilisé un appareil de radiothérapie conformationnelle 3-D (62, 72), mais n'ont pas précisé le type d'appareil ;
- une étude a utilisé un accélérateur linéaire avec « *gating* » respiratoire (73) sans préciser le type d'appareil ;
- une étude a utilisé Appareil de radiothérapie conformationnelle 3-D, Varian-iX équipée de 120 collimateurs multilames Millennium (67) ;
- Le nombre et le type de faisceaux de rayonnement délivrés n'ont pas été décrits dans toutes les études. L'énergie du faisceau d'irradiation était comprise selon les études entre 6 mV et 18 mV (cf. Annexe 14, Tableau 19) ;
- Les systèmes de planification de traitement quand ils étaient décrits (6 études sur 10) correspondaient en général aux logiciels spécifiques à l'appareil de traitement utilisé ;
- MultiPlan Cyberknife treatment planning system (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, États-Unis) pour les 4 études qui ont utilisé le CyberKnife (64-66, 69) ;
- FOCUS XiO version 4.2.0-4.3.3, (Computerized Medical Systems, St Louis, MO, USA) pour l'étude de Sanuki *et al.* (68) qui a utilisé l'appareil d'Arctherapie dynamique de Varian Medical Systems ;
- 3D-radiotherapy planning system (Eclipse V8.0 ; Varian Medical Systems) utilisé pour l'étude de Yoon *et al.* (67) qui a utilisé l'appareil de traitement 3-D Varian-iX ;
- Dans les études ayant utilisé le CyberKnife, des fiduciaux sont implantés chez les patients sous guidage avant la réalisation de la planification.

L'immobilisation corporelle a été réalisée au moyen de divers dispositifs :

- Coque corporelle thermoplastique (63) ;
- Coussin sous vide personnalisé (62, 66-68) ;

- Moule sous vide personnalisé (67, 72) ;
- Plateau de table pour radiothérapie MedThec (Siemens AG, Munich, Germany) (62) ;
- Système de contention Alpha cradle® (Smithers Medical Products, North canton, Ohio) (64) ;
- Un système personnalisé de contention de type matelas à dépression ou avec une mousse auto-expansive était utilisé en position de traitement (décubitus dorsal, bras le long du corps) (65, 69).

La technique compression abdominale a été utilisée dans 5 études, les dispositifs utilisés n'ont en général pas été décrits, sauf dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63) qui précise avoir utilisé un système Styrofoam (cf. Annexe 14, Tableau 19).

L'imagerie de planification de traitement est en règle générale multimodale avec un scanner multi-phasique et/ou IRM avec produit de contraste ou avec un scanner 4-D avec contraste (cf. Annexe 14, Tableau 19).

Le contrôle du mouvement respiratoire, a été géré par des techniques différentes selon les études :

- le *tracking* : dans les 4 études utilisant le CyberKnife (64-66, 69) ;
- les systèmes d'immobilisation du patient et des techniques de compression abdominale dans les études de (62, 63) ;
- le contrôle actif de la respiration dans les études de Bujold *et al.* (62) ;
- la synchronisation respiratoire (*gating*) dans l'étude de Yoon *et al.* (67) ;
- certaines études ont combiné plusieurs techniques pour le contrôle du mouvement respiratoire (cf. Annexe 14, Tableau 19) ;
- enfin, le type d'IGRT utilisée pendant le traitement différait en fonction des appareils de traitement :
  - ▶ système d'imagerie associé au CyberKnife (faisceau de rayons X (kV ou MV)) dans 4 études (64-66, 69) ;
  - ▶ tomographie conique dans les études de Scorsetti *et al.* (63) et Bujold *et al.* (62) ;
  - ▶ tomographie conique plus Fluoroscopie dans l'étude de Yoon *et al.* (67) ;
  - ▶ imagerie tomодensitométrique dans l'étude de Sanuki *et al.* (68).

## Doses et fractionnement

Les modalités de fractionnement et les doses totales médianes d'irradiation sont très variables d'une étude à l'autre. Les doses médianes totales étaient comprises entre 35 et 75 Gy. Le schéma de fractionnement et les doses par fraction sont très variables d'une étude à l'autre. Toutes les études ont utilisé 3 à 5 fractions, hormis les deux études de Bujold *et al.* (62) et de Scorsetti *et al.* (63) qui ont utilisé 6 fractions de dose respectivement pour la totalité des patients de l'étude et pour une partie des patients (49 %) (cf. Annexe 13, Tableau 18).

### ► Critères d'évaluation

#### Efficacité clinique

Plusieurs paramètres d'évaluation de l'efficacité clinique ont été décrits dans les études (cf. Annexe 16, Tableau 21). Seuls les éléments définis dans le PICOTS ont été analysés dans ce rapport, ils concernent en particulier le contrôle local, la survie globale et la survie sans progression intrahépatique et à distance.

La réponse tumorale au traitement a été évaluée sur les imageries de suivi, conformément aux critères du *Response Evaluation Criteria for Solid Tumors* RECIST 1.1<sup>33</sup> pour 4 études et selon les critères du *modified RECIST* (mRECIST)<sup>34</sup> pour 5 études (cf. Annexe 15, Tableau 20). Dewas *et*

<sup>33</sup> Cf. Annexe 4.

<sup>34</sup> Cf. Annexe 4.

*al.* (65) ont évalué la réponse tumorale selon des critères morphologiques basés sur l'imagerie et sur des critères de modification de la vascularisation tumorale conformément aux recommandations l'EASL.

### Sécurité clinique

Toutes les études sauf celle de Jacob *et al.* (73) (qui avait pour objectif de recueillir les données de survie) ont rapporté les données de toxicité. Les événements les plus fréquemment rapportés dans les études concernaient la toxicité hépatique et la toxicité gastro-intestinale (GI). La gravité des effets secondaires aigus et tardifs a été appréciée dans toutes les études selon les critères du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>35</sup>. La majorité des études n'ont pas distingué les événements aigus et tardifs.

Les définitions de ce qui est entendu par les auteurs comme une Radiation Induced Liver Disease (RILD) classique et une RILD non classique n'ont pas été rapportées dans toutes les études (cf. annexe 15 tableau 19). Quatre études font référence (62, 63, 66, 69) aux critères de Lawrence (cf. § 1.3.3).

Yoon *et al.* (67) ont considéré qu'il s'agissait d'une RILD, en cas de dégradation du score de Child-Pugh (selon les critères du CTCAE) et en l'absence de toute progression documentée de la maladie dans les trois mois après SBRT. Les trois études de Sanuki *et al.* (68), Kang *et al.* (64) et Dewas *et al.* (65) n'ont pas fourni d'éléments de définition.

#### ► Suivi des patients

Le suivi médian des patients était compris entre 8 et 31 mois selon les études (inférieur à 24 mois dans 7 études) (cf. Tableau 4). Les modalités de suivi, le rythme et la fréquence sont présentés en Annexe 15, Tableau 20.

#### ► Analyse méthodologique des données analysées

### Synthèse des principales limites méthodologiques identifiées dans les études

- Toutes les études sont des séries de cas (dont 5 rétrospectives et 3 prospectives), monocentriques de faible effectif avec un risque important de biais de sélection des patients ;
- les objectifs dans les études ne sont pas clairement définis en termes d'objectifs primaires et secondaires ;
- les patients sont hétérogènes vis-à-vis, de l'étiologie du CHC, de la taille et de nombre de lésions, de l'état général du patient (statut de performance OMS, ECOG), du degré de sévérité de la maladie chronique du foie (score de Child-Pugh), de la présence ou de l'absence de cirrhose ou de thrombose de la veine porte (TVPo) et des traitements antérieurs ;
- la prise en compte des perdus de vue n'a pas été renseigné dans les études ;
- la précision de l'estimation des résultats (IC95%) n'est pas documentée dans les études.

### Difficulté de comparaison des données entre les études

La comparaison ou la mise en commun des données issues des différentes études n'est pas possible du fait de :

- l'hétérogénéité qui existe en termes de caractéristiques démographiques et cliniques des patients : origine géographique, étiologie du CHC, taille et de nombre de lésions, état général du patient (statut de performance OMS, ECOG), degré de sévérité de la maladie chronique du foie (score de Child-Pugh), présence ou absence de cirrhose ou de thrombose de la veine porte (TVPo), traitements antérieurs ;
- de l'hétérogénéité des technologies de traitement, des doses prescrites, des contraintes de doses appliquées au foie et aux autres organes, du schéma de fractionnement et de la dose par fraction ;

<sup>35</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (cf. Annexe 3).

- de l'hétérogénéité des modalités de suivi des patients ;
- de l'hétérogénéité des paramètres d'évaluation de la réponse tumorale et de la RILD ;
- de l'existence de différents points de départ pour l'évaluation de la survie (à partir du diagnostic ou à partir du traitement).

La nature des études analysées, les biais et hétérogénéités relevés, ne permettent pas de conclure à un niveau de preuves élevé. Les données issues de ces études sont de nature descriptive et ne permettent pas d'émettre des éléments de conclusions.

### ► Résultats d'efficacité

La majorité des études ont rapporté les données relatives au contrôle local, à la survie globale et à la survie sans progression. Toutes ces données sont présentées dans le Tableau 5.

### Séries de cas prospectives

Scorsetti *et al.* 2015 (63) ont inclus 43 patients inéligible aux autres thérapies locales dont 15 (34 %) étaient porteurs de 2 lésions et 4 de 3 lésions (9 %). Cinquante-trois pour cent des patients avaient un score Child-Pugh A et 47 % un score B, 20 % des patients avaient une TVPo et la taille médiane des lésions était de 4,8 cm (1-12,5). Les modalités d'irradiation ont été adaptées en fonction de la taille des lésions. Pour les lésions < 3 cm (51 % des patients) les doses d'irradiations étaient comprises entre 48 et 75 Gy, délivrées en 3 fractions. Pour les lésions comprises entre 3 et 6 cm, les doses d'irradiations étaient comprises entre 36 et 60 Gy, délivrées en 6 fractions. La durée médiane de suivi était de 8 mois (3-43).

Le taux de contrôle local (CL) actuariel à 6 mois, 1 an et 2 ans était respectivement de 94,2 % ± 3,3, 85,8 % ± 5,5 et 64,4 % ± 11,5.

Le taux de survie actuarielle à 6 mois, 1 an et 2 ans était respectivement de 91,1 % ± 4,9, 77,9 % ± 8,2 et 45,3 % ± 14. La survie sans progression (SSP) régionale à 1 an était de 47 %.

Kang *et al.* 2012 (64) ont inclus 47 patients avec un CHC inopérable et une réponse incomplète à la TACE (1 à 5 traitements préalables). Soixante-dix-neuf pour cent des patients étaient porteurs d'une lésion unique, la taille médiane des lésions était 2,9 cm (1,3-8), 87 % des patients avaient un score Child-Pugh A et 13 % un score B, 11 % des patients avaient une TVPo. La dose médiane d'irradiation était de 57 Gy (42-60), délivrées en 3 fractions. La durée médiane de suivi était de 17 mois (6-38).

Les résultats actuariels à 2 ans étaient de : 94,6 % pour le CL, de 68,7 % pour la SG et de 33,8 % pour la SSP.

Bujold *et al.* (62) ont compilé les résultats de deux études de phase I et II dans une série de 102 patients avec des CHC de grande taille inéligible aux autres thérapies locales. Dans cette série, 60,8 % des patients avaient des lésions multiples, mais le nombre moyen des lésions n'est pas précisé par les auteurs, et 55 % des patients avaient une TVPo. Soixante-onze pour cent des patients avaient un score Child-Pugh A et 28,4 % un score B. La taille médiane des lésions était de 7,2 cm (1,4-23,1). La dose médiane d'irradiation était de 36 Gy (30,0-54,0) délivrées en 6 fractions. La durée médiane de suivi était 31,4 mois [IC95% : 24,3-36,4].

Les résultats actuariels à 1 an étaient de : 87 % [IC95% : 78-93] pour le CL, 55 % [IC95% : NR] pour la SG, la SSP n'a pas été renseignée.

### Séries de cas rétrospectives

Huertas *et al.* 2015 (69) ont analysé les données d'une série de 77 patients avec un CHC inopérable. Quatre-vingt-sept pour cent des patients étaient porteurs d'une lésion unique et 13 % de deux lésions. La taille médiane des lésions était 2,4 cm (0,7-6,3), et 85,7 % des patients avaient un score Child-Pugh A et 14,3 % un score B. La dose médiane d'irradiation était de 45 Gy (15-60) délivrée en 3 fractions. La durée médiane de suivi était de 12 mois (NR-NR).

Le taux de contrôle local (CL) actuariel à 1 an et 2 ans était de 99 %. Le taux de survie actuarielle à 1 an et 2 ans était respectivement de 81,8 % [IC95% : 70,6-89,0] et 56,6 % [IC95% : 39,5-70,5].

Le taux de survie sans progression (SSP) régionale à 1 an et 2 ans était respectivement de 69,3 % [IC95% : 56,2-79,1] et 44,4 % [IC95% : 28,1-59,4].

Sanuki *et al.* 2014 (68), sur une large série de 185 patients porteurs d'une lésion unique ou récurrente de CHC inéligible à la chirurgie et aux thérapies ablatives percutanées ont évalué les résultats de 2 groupes de patients traités avec deux niveaux de dose différentes : 35 Gy et 40 Gy délivrés en 5 fractions. La taille médiane des lésions était significativement différente entre les deux groupes : 2,7 cm (1-5) pour le groupe 35 Gy vs 2,4 cm (0,8-5) pour le groupe 40 Gy ( $p=0,09$ ). Dans le groupe 35 Gy, 48 % des patients avaient un score Child-Pugh A et 52 % un score B et dans le groupe 40 Gy, 99 % des patients avaient un score Child-Pugh A. La durée médiane de suivi était de 24 mois (3-80) pour l'ensemble de la série.

Aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de contrôle local ( $p=0,99$ ) ou de survie ( $p=0,54$ ) entre deux groupes. Le taux de contrôle local à un, deux et trois ans était respectivement de 99 %, 93 % et 91 %. Le taux de de survie globale à un, deux et trois ans était respectivement de 95 %, 83 % et 70 %.

Lo *et al.* 2014 (66) ont évalué les données à long terme sur une série de 53 patients traités pour des CHC inopérables, non éligibles à la TACE ou en échec d'un premier traitement de TACE. La taille médiane des lésions était 4,3 cm (1,1-13). 79 % des patients avaient un score Child-Pugh A et 21 % un score B. 8 patients (15 %) avaient un CHC nouvellement diagnostiqué et 45 patients (85 %) une maladie récurrente, 19 patients (35,85 %) avaient une TVPo. 46 (86,8 %) ont été préalablement traités par TACE. La dose médiane d'irradiation était de 40 Gy (28-60) délivrée en 4 à 5 fractions. La durée médiane de suivi était de 13,1 mois (0,5-41).

Le taux de contrôle local actuariel à 1 an et 2 ans était respectivement de 73,3 % et 66,8 %. Le taux de survie actuarielle à 1 an et 2 ans était respectivement de 70,1 % et 45,4 %.

Yoon *et al.* 2013 (67) ont évalué les données à long terme sur une série de 93 patients porteurs de petits CHC nouvellement diagnostiqués ou récurrents. La taille médiane des lésions était 2 cm (1-6), 89,2 % des patients étaient porteurs d'une lésion unique et 10,8 % de 2 lésions. 74,2 % des patients avaient un score Child-Pugh A et 25,8 % un score B. Une dose de 30 à 60 Gy délivrée en 3 ou 4 fractions (10 ou 20 Gy/fraction) a été utilisée pour le traitement. La durée médiane de suivi était de 25,7 mois (1,8-55,4). Le taux de contrôle local (CL) actuariel à 1 an et à 3 ans était respectivement de 94,8 % et 92,1 % ; le taux de survie actuarielle à 1 an et 3 ans était respectivement de 86 % et 53,8 % ; le taux de survie sans progression (SSP) à 1 an et 3 ans était respectivement 87,9 % et 72,2 %.

Dewas *et al.* 2012 (65), ont rapporté les données de l'expérience réalisée dans le centre Oscar-Lambret à Lille sur les tumeurs hépatiques primaires et secondaires. Les données relatives au CHC ont été analysées sur une série de 42 patients non opérables, avec des lésions non résécables ou en échec de TACE ou de RFA (patients atteints de thrombose portale ou d'hypertension portale sévère) avec pronostic défavorable. La SBRT a été proposée en tant que traitement palliatif. Dans cette série, la taille médiane des lésions était de 4,0 cm (1,7-14,5). Le nombre de lésions par patient n'a pas été précisé ; 87 % avaient un score Child-Pugh A et 13 % un score B. La dose médiane de traitement était de 45 Gy (27-45) délivrée en 3 fractions (9-15 Gy). La durée médiane de suivi était de 13,7 mois.

Le taux de contrôle local actuariel était de 89 % [IC95% : 72-96] à 1 an et à 2 ans. Le taux de survie actuarielle était de 72 % à 1 an et de 42 % à 2 ans. La SSP intrahépatique était de 56 % à 1 an et de 38 % à 2 ans, la SSM était de 46 % à 1 an et de 21 % à 2 ans.

### Facteurs prédictifs de survie et de contrôle local

Six études ont recherché l'influence des facteurs pronostiques sur les résultats de contrôle local et de survie. Trois études ont analysé les données en mode univarié (63, 64, 66), deux études en mode multivarié (62, 69) et une étude (67) a utilisé une analyse de régression logistique.

Scorsetti *et al.* 2015 (63) ont réalisé une analyse univariée et rapporté que la modalité de fractionnement (avec une dose équivalente biologique (DEB) > 100 Gy) et le volume tumoral macroscopique (GTV  $\leq$  5 cm), seraient deux facteurs pronostiques pouvant influencer de façon significative le contrôle local. Le contrôle local actuariel à 1 an était de : 100 % pour les patients ayant reçu une DEB  $\geq$  100 Gy vs 52 % pour les patients ayant reçu une DEB < 100 Gy ( $p=0,05$ ) et 97 % pour les patients avec un GTV > 5 cm vs 73 % pour les patients avec un GTV > 5 cm ( $p=0,04$ ).

Huertas *et al.* 2015 (69) ont réalisé une analyse multivariée et rapporté qu'un antécédent de traitement local était associé à une meilleure survie (HR 7.87 [3.14–19.69]), alors qu'un score BCLC B-C (HR 3.71 [1.41–9.76]) et une somme du diamètre des lésions  $\geq$  2 cm (HR 7.48 [2.09–26.83]) étaient des facteurs de mauvais pronostic pour la survie globale.

Lo *et al.*, 2014 (66), ont réalisé une analyse multivariée et rapporté que les facteurs associés à une meilleure survie étaient : un statut de performance ECOG  $\leq$  1, 52,8 % vs 0 % pour ECOG > 1 ( $p=0,001$ ), l'absence de TVPo 62,6 % vs 0 % chez les patients avec TVPo ( $p=0,003$ ) ; un statut CLIP  $\leq$  1 avec une durée moyenne de survie de 28,1 mois vs 13,3 mois pour un statut > 1 ( $p=0,023$ ) et la réponse tumorale avec 59 % de survie chez les répondeurs vs 0 % chez les non répondeurs ( $p<0,001$ ). En analyse multivariée, seuls le statut de performance ECOG et la réponse tumorale sont apparus comme significatifs avec respectivement  $p=0,003$  et  $p=0,004$ .

Bujold *et al.* (62) ont réalisé une analyse multivariée et rapporté que l'absence de thrombose vasculaire tumorale était le seul facteur prédictif significatif ( $p=0,01$ ) associé à la survie globale.

Yoon *et al.*, 2013 (67) ont réalisé une analyse de régression logistique et ont rapporté que la taille de la tumeur était le seul facteur important déterminant le contrôle local de la tumeur ( $p=0,001$ ), la plupart des échecs locaux étaient retrouvés chez les patients avec un CHC > 3 cm.

Kang *et al.* 2012 (64) ont réalisé une analyse univariée et rapporté qu'un CHC non récurrent (initial) et une dose d'irradiation > 54 Gy étaient des facteurs pronostiques significatifs respectivement  $p=0,028$  et  $p=0,024$ , pour la survie sans progression. Une taille de la tumeur ( $\leq$  5 cm) et une dose d'irradiation (> 54 Gy) ont été identifiés comme facteurs pronostiques significatifs respectivement  $p=0,012$  et  $p=0,029$ , pour le contrôle local.

## Contrôle local

Toutes les études ont rapporté le taux de contrôle local actuariel par année.

Le taux de contrôle local à 1 an a été renseigné dans toutes les études hormis dans l'étude de Kang *et al.* (64), qui n'a rapporté que les données à 2 ans. Six études ont rapporté les données à 2 ans (63-66, 68, 69), 2 études (67, 68) les données à 3 ans et une seule étude a présenté les résultats à 6 mois (63).

**Contrôle local à 6 mois** était de 94,2 %  $\pm$  3,3 dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63) ;

**Contrôle local à 1 an** était compris entre **85,8 et 99 %**, excepté dans l'étude de Lo *et al.* (66) où le taux était de 73,3 %, celui-ci pourrait trouver une explication dans les caractéristiques des patients de cette série, défavorables notamment en termes de taille des lésions relativement importante 4,3 cm, de présence de TVPo chez 36 % des patients et de taux important de patient en échec de TACE (86,8%). Le taux de 99 % observé, par ailleurs, dans les séries de Sanuki *et al.* (68) et de Huertas *et al.* (69), a été obtenu chez des patients porteurs d'une lésion unique de taille médiane relativement petite (2,7 cm dans l'étude Sanuki *et al.* (68) et 2,4 cm dans la série de Huertas *et al.* (69)) ;

**Contrôle local à 2 ans** était en général de l'ordre de **90 %**, à l'exception des deux études de Scorsetti *et al.* (63) et de Lo *et al.* (66), respectivement 64,4 % et 66,8 %. Scorsetti *et al.* (63) ont expliqué ce faible taux par l'utilisation d'une dose d'irradiation non ablative (DEB<sup>36</sup> < 100 Gy) pour 87 % des tumeurs dont la taille était > 5cm. Pour la série de Lo *et al.* (66), les caractéristiques des patients et des lésions telles que invoquées plus haut pourraient expliquer ce faible taux. De même que pour l'étude de Huertas *et al.* (69), pour laquelle les caractéristiques des lésions pourraient expliquer le taux de 99 % obtenu à 2 ans ;

**Contrôle local à 3 ans** était de 92,1 % dans l'étude de Yoon *et al.* (67) et de 91 % dans l'étude de Sanuki *et al.* (68). Dans ces deux études la majorité des patients étaient porteurs d'une lésion unique, 100 % dans l'étude de Sanuki *et al.* et 89,2 % dans l'étude de Yoon *et al.*(67).

Deux facteurs prédictifs du contrôle local, ont été rapportés dans 3 études (63, 64, 67), il s'agit de la taille de la tumeur ( $\leq$  5 cm) et de la dose de traitement. Compte tenu de l'hétérogénéité des études et de leur faible qualité, ces résultats ne permettent pas des conclusions formelles.

<sup>36</sup> DEB : dose biologique équivalente.



**Survie Globale**

La probabilité de survie par année a été calculée par la méthode de Kaplan Meyer dans toutes les études. Le taux de SG à 1 an a été renseigné dans toutes les études hormis l'étude de Kang *et al.* (64) qui n'a rapporté que les données à 2 ans. Six études ont rapporté les données de SG à 2 ans (63-66, 68, 69), une étude a rapporté les données à 3 ans et une autre les résultats à 6 mois (63).

- **SG à 6 mois** était de 91,1 %  $\pm$  4,9 dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63) ;
- **SG à 1 an** était comprise entre 72 et 86 % dans les études, à l'exception de l'étude de Bujold *et al.* (62), qui a observé un taux de 55 %, justifié par les auteurs par la présence dans la série d'un taux important de patients avec TVPo (54,9 %) ;
- **SG à 2 ans**, était comprise entre 42 % et 68,7 % dans les études ;
- **SG à 3 ans**, était de 53,8 % dans l'étude de Yoon *et al.* (67).

**Survie sans progression**

Cinq études ont rapporté des données de survie sans progressions (SSP). Quatre études ont présenté les données de SSP à un an, trois études les données à deux ans et une dernière étude a présenté les données à trois ans. L'étude Yoon *et al.* (67) a décliné les données en SSP intrahépatique et SSP à distance.

- **SSP à 1 an**, était de 40,9 % dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63), de 56 % dans l'étude de Dewas *et al.* (65) et de 69 % dans l'étude de Huertas *et al.* (69). Dans l'étude de Yoon *et al.* (67), la SSP intrahépatique était de 51,9 % et la SSP à distance de 87,9 % ;
- **SSP à 2 ans**, était de 33,8 % dans l'étude de Kang *et al.*, 38 % dans l'étude de Dewas *et al.* (65) et 44,4 % dans l'étude de Huertas *et al.* ;
- **SSP à 3 ans** dans l'étude de Yoon *et al.* (67) était de 32,4 % pour la SSP intrahépatique et de 72,2 % pour la SSP à distance.

Plusieurs facteurs prédictifs de la survie ont été identifiés dans les études : le statut de performance ECOG, le statut de diagnostic du CHC (initial non récurrent), la taille tumorale, la dose totale de traitement, la réponse tumorale et l'absence de TVPo.

À l'instar de contrôle local, ces facteurs n'ont qu'une valeur descriptive, l'hétérogénéité des études et leur faible qualité, ne permettent pas de conclusions formelles.

**► Résultats de sécurité**

Dans ce rapport, seules les toxicités de grade 3 à 5 ont été consignées conformément aux critères définis dans le PICOTS.

**Séries de cas prospectives**

Scorsetti *et al.* 2015 (63), sur une série de 43 patients traités avec des doses d'irradiations comprises entre 48 et 75 Gy, n'ont pas observé de toxicité aiguë de grade  $\geq$  3 pendant le traitement. Sept patients (16 %) ont présenté une élévation des enzymes hépatiques de grade  $\geq$  3, parmi ces patients 2 avaient un score Child-Pugh A et 5 un score B. Aucune RILD classique n'a été observée. Deux patients traités à 75 Gy ont présenté une encéphalopathie avec une altération du score CTP à 4 et à 6 mois après traitement. Aucun décès imputable au traitement n'a été rapporté.

Kang *et al.* 2012 (64), sur une série de 47 patients avec une réponse incomplète à la TACE et traités avec une dose médiane d'irradiation de 57 Gy (42-60) délivrées en 3 fractions, ont observé une toxicité gastro-intestinale chez 5 patients (10,6 %), 3 patients (6,4 %) ont développé de nouveaux ulcères (grade 3) et 2 patients (4,3 %) ont présenté une perforation d'ulcère préexistant (grade 4). Pour la toxicité hépatique, 6 patients (12,8 %) ont présenté une altération du score

Child-Pugh de A à B, 2 patients (4,3 %) une hyperbilirubinémie de grade 3 et 4 patients (8,5 %) une ascite de grade 3. Une thrombocytopenie grade 3 a été observée chez 5 patients (10,6 %). Aucun décès imputable au traitement n'a été rapporté.

Bujold *et al.* 2013 (62), sur une série de 102 patients traités avec une dose médiane d'irradiation de 36 Gy (30,0-54,0) délivrées en 6 fractions, ont observé pour la toxicité de grade 3, une thrombocytopenie chez 9 % des patients, une élévation des enzymes hépatiques chez 11 % des patients, une hyperbilirubinémie chez 3 % des patients et une insuffisance hépatique chez 1 patient. Aucun cas de RILD classique n'a été rapporté. 29 % des patients ont présenté une aggravation du score Child-Pugh à 3 mois et 6 % à 12 mois.

D'autres événements divers de grade 3 ont été observés : un cas de nausées et vomissements, un cas de douleur au niveau de la paroi thoracique et une fatigue pour un autre patient.

Sept événements de grade 5 (7 % des patients) ayant conduit au décès ont été enregistrés dans cette étude, une insuffisance hépatique chez 5 patients, une cholangite et une hémorragie duodénale chez deux autres patients. La dose moyenne d'irradiation au foie était significativement supérieure (18,1 Gy vs 15,5 Gy  $p=0.02$ ) chez les patients ayant développé une toxicité de grade 5.

### Séries de cas rétrospectives

Huertas *et al.* 2015 (69), sur une série de 77 patients traités avec dose médiane d'irradiation de 45 Gy (15-60) délivrée en 3 fractions, ont observé pour les événements de toxicité GI, 2 ulcères gastriques de grade 3 et 4 (dont un chez un patient pour qui les limites dose-volume n'ont pas été respectées pour des raisons cliniques, la dose maximale délivrée à l'estomac était de 54 Gy et le volume recevant 24 Gy de 9,5 cm<sup>3</sup>). La toxicité hépatique tardive a été observée chez 3 patients qui ont développé des ascites de grade  $\geq 3$ . En termes de toxicité aigüe, un cas d'ascite de grade  $\geq 3$ , 3 RILD non classiques et 1 RILD classique ont été observés. La RILD classique est survenue chez un patient qui avait été traité 2 fois par irradiation en l'espace de 2 ans.

Un décès (1,3 %) lié à une hématomérose de grade 5 suite à une première fraction d'irradiation a été rapporté, ce patient était score CP 8 au moment de la planification du traitement et s'est rapidement détérioré.

Dans cette série, les auteurs ont calculé l'incidence de toxicité hépatique, (RILD et/ou ascite), par la méthode de Kaplan-Meier, elle était de 7,7 % (1,6-13,7) à 6 mois, de 14,9 % (5,7-23,2) à 1 an et de 23,1 % (9,9-34,3) à 2 ans.

Les auteurs ont également réalisé une analyse multivariée pour rechercher des facteurs prédictifs de toxicité hépatique. Selon cette analyse, les trois facteurs qui semblent associés significativement sont : un score Child-Pugh  $> 8$  (HR 3,94 [1,19 à 13,1]), 2 lésions ou plus (HR 12,57 [4,00 à 39,47]) et une localisation tumorale au niveau du foie gauche (HR 3,72 [1,30 à 10,61]).

Sanuki *et al.* 2014 (68), sur une large série de 185 patients porteurs d'une lésion unique ont observé une toxicité aigüe plus importante (15,3 % vs 9,7 %,  $p<0,001$ ) dans le groupe 35 Gy (48 % CP A et 52 % CP B) que dans le groupe de 40 Gy (99 % CP A), les auteurs ne documentent pas la nature des événements aigus observés. Une aggravation du score Child-Pugh de deux points a été observée chez 5 patients (10,4 %) dans le groupe 35 Gy et 14 patients (10,2 %) patients dans le groupe 40 Gy ( $p=0,97$ ). Une insuffisance hépatique de grade 5 a été observée chez deux patients qui avaient reçu 35 Gy en 5 fractions et classés Child-Pugh B avant traitement. Les GTVS étaient de 45 ml et 40 ml et les doses normales moyennes délivrées au foie étaient respectivement de 11,3 Gy et 9,1 Gy.

Lo *et al.*, 2014 (66), sur une série de 53 patients traités avec une dose médiane de 40 Gy (28-60) délivrée en 4 à 5 fractions n'ont pas observé d'événements GI de grade  $\geq 3$ . Concernant la toxicité hépatique, 5 RILD (9,4 %) ont été rapportées, une RILD classique et 4 RILD non classiques, dont deux ayant conduit au décès. Les auteurs considèrent que l'incidence relativement élevée de RILD dans cette série pourrait être expliquée par le statut des patients qui présentaient une fonction

hépatique altérée et un stade avancé de la maladie avant traitement (86,8 % avaient une maladie récurrente préalablement traités par TACE et 35,85% avaient une TVPo).

Yoon *et al.*, 2013 (67), sur une série de 93 patients traités à une dose de 30 à 60 Gy délivrée en 3 ou 4 fractions (10 ou 20 Gy/fraction), n'ont pas observé de complications GI telles une hémorragie ou une perforation. Divers autres événements secondaires ont été rapportés par les auteurs : un choc septique consécutif à la pose de fiduciaires, deux fractures de côtes à 12 et 18 mois, chez deux patients avec un PTV qui incluait les côtes (30 Gy et 45 Gy) et une sténose biliaire chez un patient dont la tumeur était localisée au niveau du segment 4 (foie central). La toxicité hépatique de grade  $\geq 3$ , a été observée chez 6 patients (6,5 %) dans les 3 mois qui ont suivi la SBRT, il s'agissait d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques sériques ou du taux de bilirubine. Neuf patients (9,7 %) ont présenté une élévation du score de Child-Pugh  $> 2$  points dans les 3 mois de SBRT, dont un est décédé 2 mois après SBRT pour hyperbilirubinémie de grade 4 et insuffisance hépatique.

Dewas *et al.*, 2012 (65), ont décrit divers événements de grade 3-4, une toxicité lors de la pose des fiduciels chez 7 patients (16,7 %), une asthénie chez 3 patients (7,2 %), une douleur hépatique chez 3 patients (7,1 %) et une anémie chez un patient (2,4 %). Plus de la moitié des événements de toxicité GI (de grade 3 ou 4) étaient survenus dans un contexte d'ulcération gastroduodénale. Ces cas de toxicité gastroduodénale sont survenus chez des patients atteints de lésions situées à proximité de structures digestives. 3 patients (7,1 %) ont souffert d'une toxicité duodénale, 1 patient (2,4 %) a présenté une toxicité gastrique et un patient (2,4 %) une hémorragie digestive. Concernant la toxicité hépatique, douze patients (28,6 %) ont présenté une décompensation de leur cirrhose après SBRT, il s'agissait de la survenue d'une hémorragie digestive sur varices œsophagiennes pour 4 patients (9,5 %), d'une décompensation œdémato-ascitique pour 6 patients (14,3 %), pour deux patients la cause n'a pas été identifiée. Pour trois patients (7,1 %), la décompensation a eu lieu dans les trois mois qui ont suivi la radiothérapie et pourraient alors être assimilées à une RILD.

## Toxicité

Différentes toxicités de grade  $\geq 3$  ont été décrites dans les études analysées. Les plus fréquentes étaient la toxicité hépatique (8 études) et la toxicité gastro-intestinale (4 études), le taux rapporté était en général inférieur à 10 %.

### Toxicité hépatique de grade 3-4

#### *Progression du score Child-Pugh*

Il s'agit de la toxicité hépatique la plus rapportée (5 études). Kang *et al.* (64) ont rapporté la progression du score CP de A vers B chez 12,8 % des patients. Sanuki *et al.* (68) et Yoon *et al.* (67) ont rapporté une majoration de 2 points du score CP respectivement chez 10,3 % et 9,7 % des patients. Deux études ont rapporté le taux d'altération sans en préciser le degré, 4,60 % dans la série de Scorsetti *et al.* (63) et dans l'étude de Bujold *et al.* (62) 29 % à 3 mois et 6 % à 12 mois.

#### *RILD non classique*

Elle a été observée dans 2 séries, 8 % dans l'étude de Lo *et al.* (66) et 3,9 % dans l'étude de Huertas *et al.* (69). Ces derniers ont calculé par ailleurs l'incidence de toxicité hépatique, (RILD et/ou ascite) à 6 mois (7,7 %), à 1 an (14,9 %) et à 2 ans (23,1 %).

#### *RILD classique*

1 cas dans l'étude de Lo *et al.* (66) et 1 cas dans l'étude de Huertas *et al.* (69) et 3 patients, soit 7,1 %, dans l'étude de Dewas *et al.* (65).

#### *Élévation des enzymes hépatiques*

Rapportée dans 3 études, 16 % dans l'étude de Scorsetti *et al.* (63), 6,5 % dans la série de Yoon *et al.* (67) et 2 % dans l'étude de Bujold *et al.* (62).

#### *Hyperbilirubinémie*

Rapportée dans 2 études, 4,3 % dans l'étude de Kang *et al.* (64) et 3 % dans l'étude de Bujold *et al.* (62).

#### *Insuffisance hépatique*

Rapportée dans 2 études, 5,9 % dans l'étude de Bujold *et al.* (62), 1 % dans l'étude de Sanuki *et al.*, 2014 (68).

#### *Ascite*

Rapportée dans 2 études, 8,5 % dans l'étude de Kang *et al.* (64) et 5 % dans l'étude de Huertas *et al.* (69).

#### *Décompensation de cirrhose*

Observée uniquement dans l'étude de Dewas *et al.* (65) chez 28,6 % des patients.

### **Toxicité hématologique de grade $\geq 3$**

1 cas d'anémie de grade 3 dans l'étude de Dewas *et al.* (65) et une thrombocytopénie de grade  $\geq 3$  dans les études Kang *et al.* (64) et Bujold *et al.* (62).

### **Toxicité GI de grade 3-4**

La principale toxicité GI observée dans 3 études est survenue dans un contexte d'ulcération gastroduodénale. Dans l'étude de Kang *et al.* (64), 6,4 % des patients ont développé des ulcères de grade 3 et 2 patients (4,3 %) ont présenté une perforation d'ulcère préexistant (grade 4). Dans la série de Dewas *et al.* (65), 7,1 % des patients qui avaient des lésions à proximité des structures

digestives ont développé un UGD et présenté des toxicités gastroduodénales afférentes. Dans la série de Huertas *et al.* (69), 2 patients (10,6 %) ont déclaré des ulcères gastriques de grade 3 et 4. D'autres événements plus rares ont été observés, nausées et vomissements (1 cas) et gastrite avec saignement (1 cas) dans l'étude de Bujold *et al.* (62), une sténose biliaire chez un patient (1,07 %) dont la tumeur était localisée au niveau du segment 4 (foie central) dans la série de Yoon *et al.* (67).

#### **Événements divers, de grade 3-4**

- Toxicité lors de la pose des fiduciels : 16,7 % dans l'étude de Dewas *et al.* (65), un choc septique (1,07 %) consécutif à la pose de fiduciels dans la série de Yoon *et al.* (67) ;
- Fracture de côtes, 2 patients (2,15 %) dans la série de Yoon *et al.* (67) ;
- Asthénie, 3 patients (7,2 %) dans la série de Dewas *et al.* (65) ;
- Douleur hépatique, 3 patients (7,1 %) dans l'étude de Dewas *et al.* (65).

#### **Décès imputables à la SBRT**

Les principaux décès survenus dans les études consécutifs aux événements de grade 5 sont les suivants :

- insuffisance hépatique : 5 patients dans l'étude de Bujold *et al.* (62), 2 patients dans l'étude de Sanuki *et al.* (68) et 1 patient dans l'étude de Yoon *et al.* (67) ;
- RILD non classique : 2 patients dans l'étude de Lo *et al.* (66) ;
- hématomèse : 1 patient dans l'étude de Huertas *et al.* (69) ;
- cholangite : 1 patient dans l'étude de Bujold *et al.* (62) ;
- hémorragie duodénale : 1 patient dans l'étude de Bujold *et al.* (62).

### **► Conclusions des auteurs**

Les auteurs des études analysées ont souligné les limites de leurs études et se sont accordés sur la nécessité de réaliser des études prospectives multicentriques bien conçues avec un plus grand effectif et une durée de suivi plus longue afin de démontrer les effets réels de la SBRT dans le traitement des CHC non opérables, non éligibles aux thérapies ablatives percutanées. Certains ont également recommandé la réalisation d'études contrôlées randomisées pour comparer l'efficacité et la sécurité de la SBRT aux autres thérapies locales, comme la RFA et la TACE ou pour évaluer l'apport de la SBRT dans une stratégie de combinaison avec d'autres agents pour le traitement des patients atteints de CHC récurrents (cf. Tableau 6).

### **► Conclusion de l'analyse des études**

Les 8 études analysées (745 patients) dans ce rapport, ont rapporté des données relatives à l'efficacité clinique et à la toxicité (grade  $\geq 3$ ). Il s'agit pour la plupart de séries de cas (5 rétrospectives et 3 prospectives).

La population la plus représentée dans les études correspond aux patients porteurs de CHC non opérables (lésions non résécables ou comorbidités, refus du patient, ...). Les lésions étaient également dans la majorité des études non éligibles aux autres thérapies locales sauf deux études qui ont traité exclusivement des patients avec un CHC récurrent après un premier traitement par TACE. La population masculine était la plus représentée (64 et 81 %). Les patients étaient majoritairement porteurs d'une lésion unique (57 % à 100 % des cas) et porteurs de 2 lésions dans 10,8 % à 34 % des cas. La taille médiane des lésions traitées était comprise entre 2 et 4,8 cm selon les études. Quatre études ont inclus des patients avec une thrombose de la veine porte (TVPo), (10 % à 54,9 % selon les séries). L'étiologie de l'hépatopathie chronique sous-jacente était très variable selon l'origine géographique des patients et la majorité des patients dans les études étaient Child-Pugh A (74 % à 100 %) ou B (13 à 26 %).

Une hétérogénéité existe entre les études analysées en termes de : techniques de traitement, de modalités de délimitation des volumes cibles et de contraintes aux organes à risque, de doses et de schémas de fractionnement (en général, les doses étaient comprises entre de 35 et 75 Gy délivrées en 3 à 6 fractions).

Le suivi médian des patients était très variable selon les études, de 8 à 31 mois (inférieur à 24 mois dans 7 études).

Au regard de la nature des études analysées, de l'hétérogénéité des patients et des modalités de traitement et de la courte durée de suivi des patients, les données issues de ces études sont de nature exploratoire. Elles ne peuvent par ailleurs être compilées et/ou comparées en raison de la différence qui existe entre les études en termes de caractéristiques des patients et des traitements.

Aucune étude comparative contrôlée randomisée comparant la SBRT à autre technique de radiothérapie ou à une autre technique de traitement percutané n'a été identifiée. Ce qui ne permet pas d'évaluer avec précision les effets de la SBRT ni de la positionner dans la stratégie thérapeutique.

Les auteurs de toutes les études analysées ont souligné ces limites et se sont accordés sur la nécessité de réaliser des études prospectives multicentriques bien conçues avec un plus grand effectif et une durée de suivi plus longue afin de démontrer les effets réels de la SBRT dans le traitement des CHC non opérables, non éligibles aux autres thérapies locales.

La réalisation d'études contrôlées randomisées pour comparer l'efficacité et la sécurité de la SBRT à la RFA et à la TACE a également été recommandée par plusieurs auteurs. De même qu'il a été préconisé l'évaluation de l'apport de la SBRT dans une stratégie de combinaison avec d'autres agents dans le traitement des patients atteints de CHC récurrents.

Tableau 5. Données d'efficacité et de sécurité du traitement par SBRT des lésions CHC, issues des séries de cas

Étude, Auteur, année, (réf) Schéma effectif	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥3)
Scorsetti <i>et al.</i> 2015 (63) Série de cas prospective N=43	4,8 (1-12,5)	Lésions < 3 cm : 48-75 Gy x 3 fractions (51 % des patients)  lésions 3-6 cm : 36-60 Gy x 6 fractions (49 % des patients)	8 (3-43)	6 mois : 94,2 % ±3,3 1 an : 85,8 % ±5,5 2 ans : 64,4 % ±11,5	6 mois : 91,1 % ± 4,9 1 an : 77,9 % ± 8,2 2 ans : 45,3 % ± 14	<u>SSP globale</u> 1 an : 40,9 % ± 10,3%  <u>SSP intrahépatique</u> 1 an : 47 %	Aucun ES aigu de grade ≥ 3 observé pendant le traitement Aucune RILD classique Élévation des EH grade ≥ 3 : 7 patients (16 %) Encéphalopathie : 2 patients Altération du score CTP : 2 patients
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) Séries de cas rétrospectives N=77	2,4 (0,7-6,3)	45 Gy (15-60) en 3 fractions	12 (NR-NR)	1 an : 99 % [IC95% : NR] 2 ans : 99 % [IC95% : NR]	1 an : 81,8 % [IC95% : 70,6-89,0] 2 ans : 56,6 % [IC95% : 39,5-70,5]	1 an : 69,3 % [IC95% : 56,2-79,1] 2 ans : 44,4 % [IC95% : 28,1-59,4]	Toxicité hépatique : 6 mois : 7,7 % (1,6-13,7) 1 an : 14,9 % (5,7-23,2) 2 ans : 23,1 % (9,9-34,3)
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68) Série de cas rétrospective N=185	2,7 cm (1-5)	35 Gy en 5 fractions	31 (3-80)	1 an : 97,5 % [IC95% : NR] 2 ans : 90,7 % [IC95% : NR] 3 ans : 90,7 % [IC95% : NR]	1 an : 95 % [IC95% : NR] 2 ans : 83 % [IC95% : NR] 3 ans : 70 % [IC95% : NR]	<u>SSP intrahépatique</u> 1 an : 75,6 % [IC95% : NR] 2 ans : 65,5 % [IC95% : NR] 3 ans : 35,8 % [IC95% : NR] <u>SSP à distante</u> 1 an : 96,8 % [IC95% : NR] 2 ans : 96,8 % [IC95% : NR] 3 ans : 92,9 % [IC95% : NR]	Les auteurs rapportent une toxicité aiguë (sans en préciser la nature ni le grade) significativement supérieure dans le groupe 35 Gy (15,3 %) par rapport au groupe 40 Gy (9,7 %) p<0,001. Altération du score CTP de 2 points : 5 patients (10,4 %) Insuffisance hépatique grade 5 : 2 patients Patient 1 : CP B avant traitement, GTV : 45 ml, dose moyenne au foie : 11,3 Gy Patient 2 : CP B avant traitement, GTV : 40 ml, dose moyenne au foie : 9,1 Gy

Étude, Auteur, année, (réf) Schéma effectif	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥3)
<b>Groupe 40 Gy (N=137)</b>							
	2,4 cm (0,8-5)	40 Gy en 5 fractions	23 (3-78)	1 an : 100 % [IC95% : NR]  2 ans : 94,2 % [IC95% : NR]  3 ans : 91,6 % [IC95% : NR]	1 an : 95,7 % [IC95% : NR]  2 ans : 82,5 % [IC95% : NR]  3 ans : 72,1 % [IC95% : NR]	<u>SSP intrahépatique</u> 1 an : 61,4 % [IC95% : NR] 2 ans : 39,1 % [IC95% : NR] 3 ans : 34,9 % [IC95% : NR] <u>SSP à distante</u> 1 an : 95,9 % [IC95% : NR] 2 ans : 90,1 % [IC95% : NR] 3 ans : 87,5 % [IC95% : NR]	Altération du score CTP de 2 points : 14 patients (10,2 %)
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66) Série de cas rétrospective N=53	4,3 cm (1,1-13)	40 Gy (28-60) 4 à 5 fractions		1 an : 73,3 % [IC95% : NR]  2 ans : 66,8 % [IC95% : NR]	1 an : 70,1 % [IC95% : NR]  2 ans : 45,4 % [IC95% : NR]	NR	Aucun ES aigu de grade ≥3 Aucune interruption de traitement RILD : 5 patients (9,4 %) 4 RILD non classiques (dont 2 patients traités à 35 et 40 Gy qui ont eu une insuffisance hépatique ayant conduit au décès) 1 RILD classique



Étude, Auteur, année, (réf) Schéma effectif	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥3)
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67) Série de cas rétrospective N=93	2 (1-6)	45 Gy (30-60) 3 à 4 fractions	25,6 mois (1,8-55,4)	1 an : 94,8 % [IC95% : NR] 3 ans : 92,1 % [IC95% : NR]	1 an : 86 % [IC95% : NR] 3 ans : 53,8 % [IC95% : NR]	<u>SSP intrahépatique</u> 1 an : 51,9 % [IC95% : NR] 3 ans : 32,4 % [IC95% : NR]  <u>SSP à distante</u> 1 an : 87,9 % [IC95% : NR] 3 ans : 72,2 % [IC95% : NR]	Aucune interruption de traitement pour toxicité Pas de toxicité GI Choc septique à la pose de fiduciaires chez un patient 2 cas de fractures de cotes à 12 et 18 mois, patients chez qui le PTV incluait les cotes (30 Gy et 45 Gy) 1 cas de sténose biliaire chez un patient dont la tumeur était localisée au niveau du segment 4 Élévations des EH ou de la bilirubine : 6 patients (6,5 %) dans les 3 mois de SBRT Altération du score CP > 2 points : 9 patients (9,7 %) dont 1 décédé 2 mois après traitement pour hyperbilirubinémie de grade 4 et insuffisance hépatique RILD Grade ≥ 3 : 6 (6,5 %)
Bujold <i>et al.</i> , 2013, (62) Prospective (compilation des données de deux études phase I et II) N=102	7,2 (1,4-23,1)	30 Gy (24-54) 6 fractions	31,4 [IC95% : 24,3-36,4]	1 an : 87 % [IC95% : 78-93]	1 an : 55 %	NR	Fatigue : 1 patient grade 3 Élévation EH grade 3 : 2 patients ont arrêté le traitement après 5 fractions Cholangite : 1 cas de grade 5 Gastrite / saignement GI : 1 cas de grade 3 Insuffisance hépatique : grade 3 chez 1 patient et grade 5 chez 5 patients (4,9 %)

Étude, Auteur, année, (réf) Schéma effectif	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥3)
							Nausées, vomissements : 1 cas de grade 3 Douleur (QSD / paroi thoracique) : 1 cas de grade 3
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64) Phase II N=47	2,9 (1,3-8)	57 Gy (42-60) 3 fractions	17 (6-38)	2 ans : 94,6 %	2 ans : 68,7 %	2 ans : 33,8 %	Chez 5 patients présentant des UGD identifiés avant SBRT. 3 patients (6,4 %) : développement de nouveaux ulcères grade 3 2 patients (4,3 %) : perforation d'ulcère préexistant (grade 4) 2 patients (8,5 %) : ascite grade 3 3 patients (4,3 %) : hyperbilirubinémie grade 3 5 patients (10,6 %) : thrombocytopenie grade 3 6 patients (12,8 %) : altération du score CTP de A à B
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) Série de cas rétrospective N=42	4,0 (1,7–14,5)	45 Gy (27–45) 3 fractions	15 mois* [IC95% : 12,4-17,5]	1 an : 89% [IC95% : 72-96] 2 ans : 89 % [IC95% : 72-96]	1 an : 72 % 2 ans : 42 %	1 an : 56 % 2 ans : 38 %	Toxicité duodénale : 3 patients (7,1 %) Hémorragie digestive : 1 patient (2,4 %) UGD : 3 patients (7,1 %) Décompensation cirrhose : 3 patients (7,1 %), 3 mois après traitement Toxicité gastrique : 1 patient (2,4 %) Douleur : 3 patients (7,1 %) Ictère : 1 patient (2,4 %) Asthénie : 3 patients (7,2 %) Anémie : 1 patient (2,4 %)

Étude, Auteur, année, (réf) Schéma effectif	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥3)
							ES lors de la pose des fiduciels : 7 patients (16,7 %) RIDL : 3 patients (7,1 %)

*CHC : Carcinome hépatocellulaire, CP : Child-Pugh ; EH : Enzymes hépatiques ; ES : événements secondaires ; GI : gastro-intestinal, RILD ou « hépatite radique » (en anglais, Radiation-induced liver disease ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; SSM : survie sans maladie ; UGD : Ulcère gastroduodénal ; TVPo : thrombose de la veine porte.*

Tableau 6. Conclusions des auteurs des études analysées

Auteurs, année de publication, (réf) Type d'étude, effectif pays	Conclusions des auteurs
Scorsetti <i>et al.</i> 2015 (63) Série de cas prospective N=43, Italie	La SBRT peut être considéré comme un traitement sûr chez les patients avec un CHC inéligible à d'autres traitements locaux curatifs. Elle présente une faible toxicité, un contrôle local soutenu et des taux de survie encourageants. D'autres études randomisées sont nécessaires pour comparer son efficacité et la sécurité à l'approche locale, comme RFA et TACE
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) Série de cas rétrospective N=77, France	La SBRT devrait être considérée comme une alternative aux autres traitements ablatifs des tumeurs non résecables, en particulier quand ils sont contre-indiqués (emplacement difficile pour une intervention chirurgicale ou ablation) ou après un échec. Des études prospectives sont en cours afin de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement unique ou en association avec d'autres modalités.
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68) Série de cas rétrospective N=185, Japon	Le traitement SBRT des CHC non opérables et non éligibles aux thérapies ablatives percutanées est sûr et procure d'excellents résultats que ce soit avec les doses de 35 Gy ou de 40 Gy délivrées en 5 fractions. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour évaluer les effets réels de ce nouveau traitement.
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66) Série de cas rétrospective N=53, Taiwan	Nos observations confirment la faisabilité de la SBRT en tant que traitement de sauvetage des CHC non opérables pour lesquels la TACE était inefficace ou techniquement irréalisable. Des efforts supplémentaires pour améliorer le taux de réponse et réduire les récurrences sont nécessaires. Ces résultats préliminaires peuvent justifier la réalisation d'une large étude prospective.
Bujold <i>et al.</i> , 2013, (62) Série de cas prospective N=102, Canada	Chez les patients inéligibles aux options de traitements locaux curatifs, la SBRT peut conduire à un contrôle local durable avec un faible risque de toxicité grave et des taux de survie plus élevés que chez les témoins historiques. Ces résultats fournissent un bon rationnel pour évaluer la SBRT des CHC dans le cadre d'un essai randomisé.
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67) Série de cas rétrospective N=93, Corée	Nos résultats montrent que la SBRT peut être une bonne alternative pour le traitement des petits CHC inéligibles à la résection chirurgicale ou la thérapie ablatif locale. Afin de déterminer avec précision son efficacité et son impact sur la survie globale par rapport à d'autres modalités locales, des études prospectives bien conçues sont nécessaires. En outre, d'autres essais sont également nécessaires pour évaluer l'efficacité de la combinaison de la SBRT avec d'autres agents pour le traitement des patients atteints de CHC récurrents.
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64) Étude de phase II N=47, Corée	La présente étude a démontré que la SBRT après TACE incomplète chez des patients avec des CHC non opérables, permet d'atteindre des taux de réponse et de contrôle local prometteurs. Toutefois, un suivi plus long est nécessaire pour confirmer cette constatation. Sur la base des résultats de cette étude, nous prévoyons une nouvelle étude de phase 2 multi-institutionnel pour réduire les toxicités gastro-intestinales et atteindre des résultats optimaux.
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) Série de cas rétrospective N=72, France	La question de la radiothérapie stéréotaxique comme alternative à d'autres traitements locaux, ainsi que son association à des traitements médicaux est maintenant envisageable dans le cadre d'une recherche clinique prospective et multidisciplinaire

#### 4.1.2 Rapport d'évaluation des technologies de santé

Deux types de rapports d'évaluations des technologies de santé (HTA) relatives au traitement des tumeurs hépatiques primaires et secondaires non résécables ont été identifiés et analysés dans ce rapport. Ceux dédiés à l'évaluation des thérapies locales de traitement en général (y compris la SBRT) et ceux spécifiquement dédiés à la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne (toutes indications confondues y compris les tumeurs du foie).

##### HTA dédiés à l'évaluation des thérapies locales des tumeurs hépatiques

###### *AHRQ 2013: Local Therapies for Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma*

L'agence américaine AHRQ a publié en 2013 (9) une revue systématique qui avait pour objectif de comparer l'efficacité (en termes de survie globale et de qualité de vie) et les effets secondaires des diverses thérapies hépatiques locales du CHC primaire non résécable chez les patients qui répondaient aux critères suivants :

- Absence d'extension extra-hépatique ;
- Absence d'invasion de la veine porte ;
- Child-Pugh de classe A ou B ;
- Statut ECOG  $\leq 1$  et / ou stade BCLC A ou B, ou équivalent.

Trois types de thérapies hépatiques locales ont été évalués : les thérapies ablatives (RFA, IPE, injection percutanée d'acide acétique (PAI), cryoablation, ablation par micro-ondes), l'embolisation (TACE, TAE, ablation transartérielle par éthanol, radioembolisation, ..) et la radiothérapie (RTC-3D, RCMI, SBRT, protonthérapie, curiethérapie intraluminale). Chaque thérapie a été comparée aux autres modalités de la catégorie d'intervention à laquelle elle appartient.

La méthode d'élaboration de cette revue systématique a reposé sur une recherche exhaustive de la littérature publiée sur les bases MEDLINE<sup>®</sup> et Embase<sup>®</sup> entre janvier 2000 et juillet 2012, elle a été complétée par une recherche de la littérature grise sur les bases de données réglementaires, les registres d'essais cliniques, les résumés et les documents de conférence, ainsi que des informations recueillies auprès des fabricants. La sélection des articles, l'extraction et l'analyse des données ont été réalisées en double, toutes les divergences ont été réglées par consensus. L'évaluation de la qualité et du risque de biais des études a été réalisée par deux évaluateurs indépendants selon des méthodes préétablies par l'AHRQ (61, 78, 79) en fonction de la nature des études.

Concernant la SBRT, seules 3 études de cas rétrospectives répondant aux exigences de qualité définies par l'AHRQ ont été décrites dans ce rapport (91 patients au total). Aucune étude comparant la SBRT à une autre technique de radiothérapie ou à une autre modalité de traitement n'a été identifiée. L'AHRQ en par conséquent conclut que « le niveau de preuves était insuffisant pour évaluer les résultats d'efficacité (survie globale, qualité de vie, durée avant progression, récurrence) et les événements indésirables de la SBRT dans le traitement des patients avec un CHC non résécable ».

##### HTA dédiés à l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne

###### *NHS 2010: Clinical Review of the Evidence for SBRT*

Le rapport anglais du NHS (2011) (20) a passé en revue les diverses indications de la SBRT dont les tumeurs primitives du foie. Ce rapport est présenté comme une revue d'évidence, mais aucune description de la méthode d'élaboration (i.e. recherche et sélection de la littérature, méthode d'analyse des résultats, limites des données recueillies...) n'est fournie. Les conclusions semblent au regard du tableau des données présentées dans le rapport reposer sur 9 séries de cas de très faible effectif (de 6 à 47 patients), l'ensemble totalisant 200 patients.

Les auteurs ont conclu que « la SBRT pouvait fournir un excellent contrôle local avec une toxicité minimale pour le traitement du CHC. Elle peut constituer une option de traitement appropriée pour

*les patients non éligibles à la chirurgie, ou réfractaires à la chimiothérapie et/ou à d'autres techniques ablatives. Pour les patients avec un bon statut de performance et une maladie limitée, le niveau de preuve soutient l'utilisation de la SBRT pour les cancers inopérables. Pour les patients avec un score Child-Pugh B et/ou une maladie étendue, le niveau de preuve de la SBRT est limité ».*

Si la SBRT a été admise comme modalité de traitement possible par le NHS, il a néanmoins été recommandé de la réaliser dans le cadre d'essais cliniques.

*« La SBRT des lésions hépatiques primaires étant une indication relativement nouvelle pour le Royaume-Uni, plusieurs questions doivent encore être résolues, il est recommandé que ce traitement soit réalisé dans un contexte d'essais cliniques bénéficiant d'une surveillance attentive ».*

Les conclusions issues de travail ont été reprises en 2011 sous forme de recommandations à l'intention des décideurs, des fournisseurs et des cliniciens (20) (cf. 4.1.4)

#### *AHRQ 2011 : Stereotactic Body Radiation Therapy*

L'agence américaine AHRQ a réalisé en 2011 (10) une analyse systématique de la littérature afin de dresser un état de l'art sur la SBRT des tumeurs malignes solides.

La méthode d'élaboration de cette revue a reposé sur une recherche exhaustive de la littérature publiée sur les bases Ovide, MEDLINE, EMBASE, la base de données Cochrane et la base de données des évaluations des technologies de la santé, de Janvier 2000 à Décembre 2010. Elle a été complétée par une recherche sur les sites [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov), [www.fda.gov](http://www.fda.gov), Windhover, actuel HC Nouvelles, The Wall Street Journal, Clinica, et le moteur de recherche Google. Toutes les études cliniques publiées en anglais, ont été recherchées quel que soit leur schéma ou leur effectif. Toutes les données relatives au :

- type de cancer ;
- critères d'inclusion des patients ;
- type de rayonnement, appareils et algorithmes utilisés ;
- conception de l'étude, effectif, comparateurs ;
- traitements antérieurs, durée du suivi, résultats d'efficacité et événements indésirables

ont été recueillies et synthétisées dans cette revue par deux évaluateurs indépendants.

Vingt et une études relatives aux cancers primaires et secondaires ont été identifiées dans ce rapport, il s'agit principalement de séries de cas observationnelles dont 7 rétrospectives et 14 prospectives. Aucune étude comparative contrôlée randomisée n'a été identifiée.

L'AHRQ a conclu que : *« cette revue systématique ne pouvait pas conclure sur l'efficacité et la sécurité de la SBRT en comparaison avec les autres méthodes de traitement et qu'il était nécessaire de réaliser des études prospectives comparatives contrôlées, de préférence randomisées pour établir l'efficacité et l'innocuité de la SBRT ».*

L'AHRQ a rajouté que *« des recherches futures pourraient aider à définir le nombre optimal de fractionnement de la dose, la dose minimale et maximale par fraction, le nombre maximal et le diamètre des lésions à traiter dans les diverses localisations ».*

#### *Washington State Health care Authority (WSHCA) 2012: Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy*

L'objectif de ce rapport du *Washington State Health care Authority* (71) était de fournir une analyse de l'évidence des données d'efficacité et de sécurité de la radiochirurgie (RT-STX en dose unique) et de la SBRT en comparaison aux autres techniques de radiothérapie externe. Divers cancers extracrâniens ont été évalués dont les tumeurs hépatiques.

La méthode d'élaboration de cette revue a reposé sur une recherche exhaustive de la littérature publiée sur les MEDLINE et Cochrane databases d'Avril 2002 à Avril 2012. Elle a été complétée

par les références cliniques issues du rapport AHRQ (10) présenté ci-dessus. Toutes les études cliniques publiées en anglais, ont été recherchées quel que soit leur schéma ou leur effectif. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents été réalisée par deux évaluateurs indépendants selon des méthodes standards définies par le Center for Evidence-based Policy<sup>37</sup> en fonction de la nature des études.

Dans ce rapport, le WSHCA a traité les tumeurs hépatiques en général sans distinction entre les tumeurs primaires et secondaires. Concernant les résultats d'efficacité et de sécurité de la SBRT, le WSHCA a analysé les données issues de 2 revues systématiques de très faible niveau de preuves (dont l'article de Tao *et al.* qui a été exclu de notre analyse, cf. annexe 10) et de 8 séries de cas jugées de très faible niveau de preuve par le WSHCA.

Le WSHCA a conclu « *que le niveau de preuves des études était très faible et que les conclusions issues de ces données étaient incertaines et ne pouvaient représenter un indicateur fiable des effets réels* ».

Les quatre rapports HTA analysés dont 3 dédiés à l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne et un quatrième dédiés à l'évaluation des thérapies locales des tumeurs hépatiques (y compris la SBRT) ont souligné le faible niveau de preuves des données disponibles et l'absence de données comparatives avec les autres thérapies locales des tumeurs hépatiques non résécables.

Ils ont tous conclu qu'il n'était pas possible de statuer sur l'efficacité (survie globale, qualité de vie, durée avant progression, récurrence) et/ou la sécurité de la SBRT et ont recommandé que ce traitement soit réalisé dans un contexte d'essais cliniques.

---

<sup>37</sup> Fondée en 2003 dans l'Oregon, il s'agit du chef de file national dans la prise des décisions fondées sur des données probantes et la conception des politiques de santé. Il travaille en collaboration avec les gouvernements fédéraux, provinciaux et locaux dans plus de 20 états afin d'utiliser des preuves de haute qualité pour guider les décisions, maximiser les ressources et améliorer les résultats de santé.

### 4.1.3 Recommandations de bonne pratique

Onze recommandations de bonne pratique ont été identifiées, elles sont présentées ci-dessous en fonction de leur position vis-à-vis de l'utilisation de la SBRT dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

#### *Recommandations qui ne citent pas la SBRT en tant que modalité de traitement du CHC*

Les sociétés professionnelles qui ne citent pas la SBRT comme modalité de traitement (curative ou palliative) possible dans leur algorithme de prise en charge des CHC, sont les suivantes :

- The Japan Society of Hepatology 2015 : « Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma : The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines) » (70) ;
- European Society of Medical Oncology (ESMO) et European Society of Disease Oncology (ESDO) 2012 : Hepatocellular carcinoma : « ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up » (13) ;
- European Association for the Study of the Liver (EASL)–European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2012 : « EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma » (14) ;
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2011 : « Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update » (15).

#### *Recommandations qui considèrent que la SBRT reste réservée au domaine de la recherche clinique*

- Les recommandations françaises du Thésaurus National de Chirurgie digestive relatives au CHC, publiées en juillet 2015 (17), classent la radiothérapie stéréotaxique dans les méthodes en développement. Il s'agit selon la définition des auteurs d'une « technique qui a été évaluée uniquement dans le cadre d'essais de phase II, la preuve de son efficacité n'a pas été démontrée et son emploi doit être réservé aux essais thérapeutiques, ou discuté en RCP de recours, dans des cas où aucun autre traitement validé n'est possible ».
- Les dernières recommandations canadiennes de l'Alberta (18), considèrent que la SBRT est un traitement expérimental, aucune comparaison avec les autres traitements n'a été conduite, ils concluent que de plus amples recherches sont nécessaires avant que la SBRT ne devienne une norme de soins reconnue pour le CHC.
- L'American College of Radiology<sup>38</sup> (ACR) a publié en 2015 (16) des recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique des tumeurs primaires et secondaires du foie par les techniques locales ablatives et les techniques d'embolisation (chimioembolisation et la radioembolisation). Dans ces recommandations établies par un panel d'experts, l'ACR a considéré que les expériences cliniques précoces avaient montré que la SBRT pouvait représenter une option de traitement primaire pour les métastases hépatiques mais que toutefois ce rôle devrait être évalué dans le cadre de recherches futures.
- La Canadian Association for the Study of the Liver (CASL) de 2015 (19) a organisé en 2014 une conférence de consensus sur la prise en charge du CHC. La CASL a bien précisé que le document issu de cette conférence n'était pas une recommandation de bonne pratique mais qu'il représentait la position des experts concernant les aspects de la prise en charge du CHC. Sur l'utilisation de la SBRT, les experts ont conclu que le traitement devait être réservé aux essais cliniques.
- En Angleterre, le NHS a publié fin 2011 des recommandations à l'intention des décideurs, des fournisseurs et des cliniciens (20). Celles-ci sont issues d'une revue des données (20) relatives à l'utilisation de la SBRT dans de multiples indications dont les tumeurs primitives et secondaires du Foie (cf. 4.1.3). Pour les tumeurs primaires du foie, il a été conclu que « *la SBRT était*

<sup>38</sup> Ces recommandations sont établies par un panel d'expert et portent sur les aspects d'imagerie diagnostique, de radiologie interventionnelle de radiothérapie oncologique.



*une option clinique à considérer, elle est recommandée dans un contexte d'essais cliniques bénéficiant d'une surveillance attentive ».*

*Recommandations qui considèrent que la SBRT, au même titre que les autres techniques conformationnelles de radiothérapie externe, constitue une modalité possible de traitement du CHC*

- Les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2015, relatives aux cancers hépatobiliaires (21) ont défini les principes de thérapies locorégionales pour le carcinome hépatocellulaire. Pour ce qui concerne la SBRT, le NCCN considère que :
  - Toutes les tumeurs quelle que soit leur localisation, pourraient se prêter à la radiothérapie externe : SBRT, RCMI ou RTC-3D.
  - *Il existe une évidence croissante quant à l'utilité de la SBRT dans le traitement des patients atteints de CHC, elle peut être considérée comme une alternative aux techniques d'ablation/d'embolisation ou lorsque ces thérapies ont échoué ou sont contre-indiquées.*
  - Le NCCN a également souligné les caractéristiques de la population pouvant être traitée par SBRT.
  - *la SBRT est souvent utilisé pour les patients porteurs de 1 à 3 tumeurs. La SBRT pourrait être envisagée pour des lésions plus importantes ou pour une maladie plus étendue, si le volume du foie sain est suffisant et que la tolérance du foie aux rayonnements est respectée. Il ne devrait exister aucune maladie extra-hépatique, ou celle-ci devrait être minime et traitée dans un plan de gestion complet.*
  - *La majorité des données sur la radiothérapie des CHC provient de patients avec une insuffisance hépatique légère de score Child-Pugh A. Les données de sécurité sont limitées pour les patients avec un score Child-Pugh B ou ceux avec ayant une fonction hépatique plus altérée. Les patients avec un score Child-Pugh B atteints de cirrhose peuvent être traités en toute sécurité, mais des modifications de dose et de contraintes de dose sont nécessaires. La sécurité de l'irradiation du CHC chez les patients atteints de cirrhose Child-Pugh C n'a pas été établie, les essais cliniques pour ces patients ne sont pas susceptibles d'être réalisés.*

La méthode d'élaboration de ces recommandations n'a pas été décrite par les auteurs (i.e. stratégie de recherche et critères de sélection de la littérature, mode de fonctionnement des groupes de travail et des comités d'experts). L'argumentaire scientifique n'est pas reporté et les conclusions semblent au regard des références citées, s'appuyer uniquement sur 4 articles dont 2 études de phase I (Cárdenes *et al.* (80) de 17 patients et Tse *et al.* (81) 41 patients) une revue générale narrative de Hoffe *et al.* (82) et une série de cas rétrospective de 60 patients publiée par Andolino *et al.* (83). Le faible nombre des études analysées, leurs schémas et leurs effectifs ne peuvent documenter clairement le lien avec les recommandations formulées, ce qui montre que ces dernières sont principalement fondées sur avis d'expert. Or, aucune description de la composition du groupe d'experts en termes d'effectif, de spécialités et de modalités de fonctionnement n'a été fournie.

Ces recommandations sont d'ailleurs classées par le NCCN comme de très faible niveau de preuve, il leur a attribué le grade « 2A » qui définit l'intervention comme étant « appropriée », mais qui signifie qu'elles sont basées sur un consensus uniforme d'experts et sur des études de faible niveau de preuve.

- Le Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG) et le National Cancer Center (NCC) (22), ont publié conjointement en 2015 des recommandations relatives à la prise en charge d'un CHC nouvellement diagnostiqué. À l'instar du NCCN, ils considèrent que la radiothérapie externe peut être réalisée sous certaines conditions :
  - effectuée chez les patients porteurs de CHC avec une fonction hépatique de score Child-Pugh A ou B et avec un volume total du foie irradié recevant une dose  $\geq 30$  Gy inférieur ou égal à 60 % (B1) ;
  - envisagée chez les patients porteurs de CHC non éligibles à la : résection chirurgicale, transplantation hépatique, RFA, IPE ou TACE (C1) ;
  - envisagée chez les patients porteurs de CHC avec une réponse incomplète à la TACE et lorsque les critères dose-volume de la Recommandation 1 sont remplis (B2) ;

- envisagée chez les patients HCC avec envahissement de la veine porte lorsque les critères dose-volume de la Recommandation 1 sont remplis (C1).

Le grade attribué à ces recommandations par les auteurs, conformément aux critères de la méthode GRADE (84), montre la faiblesse de leur niveau de preuves.

Sur le plan méthodologique, aucune description de la stratégie de recherche et des critères de sélection de la littérature, n'a été apportée. L'argumentaire scientifique traite de façon générique la « radiothérapie externe » en tant que traitement du CHC nouvellement diagnostiqué sans distinction aucune entre les types de techniques utilisées. L'analyse des références sur lesquelles s'est appuyé l'argumentaire scientifique a montré que les auteurs ont compilé les données issues de différentes études ayant utilisé soit la RTC-3D, soit la RCMI, soit la SBRT ou encore la protonthérapie. Les conclusions ne sont en conséquence pas claires quant à la technique de radiothérapie recommandée.

Sur les onze recommandations, relatives à la prise en charge thérapeutique du CHC, analysées :

- Quatre ne citent pas la SBRT comme modalité de traitement (curative ou palliative) possible dans leur algorithme ;
- Cinq considèrent que la SBRT reste réservée au domaine de la recherche clinique ;
- Deux de très faible niveau de preuve considèrent :
  - pour l'une, que la SBRT peut être considérée comme une alternative aux techniques d'ablation/d'embolisation ou lorsque ces thérapies ont échoué ou sont contre-indiquées ;
  - pour l'autre que la SBRT au même titre que les autres techniques de radiothérapie externe peut être envisagée pour les lésions non éligibles à la : chirurgie, à la RFA, à l'IPPE ou TACE et chez les patients avec une réponse incomplète à la TACE.

#### 4.1.4 Essais cliniques actuellement en cours

Vingt essais cliniques concernant le traitement des CHC par SBRT, ont été identifiés (cf. Annexe 7, Tableau 13) :

- PHRC français : NCT01165346 « Stereotaxic Irradiation of Hepatocellular Carcinoma (CKNO-HEP) », étude de phase II sur les patients porteurs d'un CHC, dont l'objectif primaire est de recueillir le taux de non-progression 18 mois après traitement. L'étude a prévu d'inclure 44 patients, la date du recueil des données relatives au critère de jugement primaire était prévue pour décembre 2015. La date prévue de fin d'étude est mars 2018 ;
- 19 études à l'international dont 3 études randomisées :
  - une étude européenne multicentrique, de phase II, randomisée NCT02470533 (TRENDY) « Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads (Standard Arm) Versus Stereotactic Body Radiation Therapy (Experimental Arm) for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Randomized Phase II Trial ». Compare chez des patients porteurs d'un CHC. Un traitement par chimioembolisation artérielle à un traitement par SBRT (48-54Gy). Le critère de jugement principal est le délai de progression défini comme la durée entre la randomisation et la progression radiologique. L'étude prévoit d'inclure 100 patients, la date prévue de fin d'étude est avril 2019.
  - une étude italienne de phase 3, multicentrique, contrôlée randomisée NCT02323360 « A Trial on SBRT After Incomplete TAE or TACE Versus Exclusive TAE or TACE For Treatment of Inoperable HCC ».

Compare l'efficacité de la SBRT chez les patients CHC inopérable avec une réponse incomplète après TACE ou TAE vs un traitement TACE ou TAE exclusif. Le critère de jugement principal est le contrôle local. L'étude prévoit d'inclure 80 patients, la date prévue de fin de recueil des données est novembre 2016. Date de fin d'étude mai 2018.

- ▶ une étude internationale, de phase III, contrôlée randomisée NCT01730937 « Sorafenib Tosylate With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Liver Cancer »  
Compare une stratégie de traitement associant la RT-STX au Sorafenib à un bras Sorafenib seul. Le critère de jugement principal est la survie globale définie de la date de randomisation jusqu'à la date du décès ou du dernier suivi, évalué à 1 an. L'étude prévoit d'inclure 368 patients, la date prévue de fin de recueil des données est juin 2016. la date prévue de fin d'étude n'est pas renseignée.

#### 4.1.5 Conclusion générale de l'analyse de la littérature

Les données cliniques analysées dans ce rapport sont toutes issues de séries de cas monocentriques, non comparatives de faible effectif.

La population la plus représentée dans les études correspond aux patients porteurs de CHC non opérables et souvent non éligibles aux autres thérapies locales. Une hétérogénéité existe entre les patients vis-à-vis, de l'étiologie du CHC, de la taille et de nombre de lésions, de l'état général, de la fonction hépatique, de la présence ou de l'absence de cirrhose ou de thrombose de la veine porte (TVPo) et des traitements antérieurs.

Les techniques de traitement, les modalités de délimitation des volumes cibles et de contraintes aux organes à risque, les doses et les schémas de fractionnement sont également très hétérogènes entre les études.

Aucune étude comparative contrôlée randomisée comparant la SBRT à autre technique de radiothérapie ou à une autre technique de traitement percutané n'a été identifiée. Ce qui ne permet pas d'évaluer avec précision les effets de la SBRT ni de la positionner dans la stratégie thérapeutique.

Les durées moyennes de suivi des patients n'excèdent pas 2 ans dans la majorité des études ce qui ne permet pas d'estimer l'efficacité et la toxicité à long terme.

Aucune conclusion générale ne peut par conséquent, être tirée des données issues des études analysées dans ce rapport.

Par ailleurs, les quatre rapports HTA publiés par les agences étrangères d'évaluation des technologies de santé ont également souligné le faible niveau de preuves des données disponibles, l'absence de données comparatives avec les autres thérapies locales des tumeurs hépatiques non résécables et ont conclu qu'il n'était pas possible de statuer sur l'efficacité (survie globale, qualité de vie, durée avant progression, récurrence) et/ou sécurité de la SBRT.

Sur les onze recommandations analysées dans ce rapport, seules deux de faible niveau de preuve, recommandent la SBRT en tant qu'alternative aux autres techniques locales lorsque ces thérapies ont échoué ou sont contre-indiquées.

En conclusion, les données issues des séries présentées dans ce rapport ne sont pas suffisamment probantes. Les experts étrangers qui ont élaboré les recommandations relatives au traitement du CHC et les agences étrangères d'évaluation des technologies de santé soulignent les mêmes faiblesses et recommandent que ce traitement soit réalisé dans un contexte d'essais cliniques. Les auteurs des études ont préconisé :

- pour les CHC non opérables, non éligibles aux thérapies ablatives percutanées, la réalisation d'études prospectives multicentriques bien conçues avec un plus grand effectif et une durée de suivi plus longue afin de démontrer les effets réels de la SBRT ;
- pour les CHC non opérables, la réalisation d'études contrôlées randomisées pour comparer l'efficacité et la sécurité de la SBRT à la RFA et à la TACE ;
- pour les patients atteints de CHC récurrents, l'évaluation de l'apport de la SBRT dans une stratégie de combinaison avec d'autres agents.

Vingt essais cliniques concernant le traitement des CHC par SBRT sont actuellement en cours. Parmi ces essais trois sont randomisés. Deux comparent une stratégie thérapeutique associant la SBRT (au Sorafenib ou TACE/TAE) et le troisième compare la SBRT à la TACE chez des patients inéligibles à la RFA.

## 4.2 Métastases hépatiques

### 4.2.1 Études cliniques

#### ► Présentation des études

Les 6 études analysées dans ce rapport (cf. Tableau 7) ont toutes rapporté des données de sécurité et/ou d'efficacité de la SBRT dans le traitement des patients porteurs de métastases hépatiques inopérables. Les critères d'inclusion des patients dans les études sont présentés en annexe 17 (Tableau 21).

Il s'agit en majorité d'études rétrospectives (5 études) et d'une étude prospective de phase II (75). Parmi les études rétrospectives, une a analysé rétrospectivement les données issues d'un registre observationnel prospectif (74) et une autre a comparé la SBRT à la RFA, le bras SBRT de cette étude a été analysé comme une série de cas.

L'effectif total des patients traités par SBRT et analysés dans ces études est de **438** patients.

**Tableau 7. Schéma et effectifs des études analysées**

Auteur, année, référence, pays	Schéma d'étude	Effectifs	Période de recrutement
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (75) Italie	Étude prospective de phase II	42	2010-2012
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74) USA	Données de registre observationnel prospectif	174	2008-2013
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76) Allemagne	Série de cas rétrospective comparative	30 traités par SBRT dose unique 30 traités par RFA	2005-2011
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38) France	Série de cas rétrospective	35	2010-2012
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77) USA	Série de cas rétrospective multicentrique	153 (dont seuls 85 ont été analysés)	2000-2010
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) France	Série de cas rétrospective	72	2007-2010

#### ► Caractéristiques des patients

##### Caractéristiques démographiques

- Les origines géographiques des patients étaient diverses, deux études sont américaines (74, 77), deux sont françaises (38, 65), une étude est italienne (75) et une est allemande (76) ;
- L'âge médian était compris entre 59 et 69 ans ;
- Le sex-ratio était très variable selon les études en raison de l'hétérogénéité des sites de cancer primaires chez les patients et de la différence de prévalence entre hommes et femmes selon le type de cancer. Dans les 2 études de Scorsetti *et al.* (75) et Stintzing *et al.* (76) qui ont inclus exclusivement des patients avec des métastases de CCR, la population masculine était prédominante avec un taux de 70 % environ.

##### Caractéristiques cliniques

- Tous les patients des six études analysées étaient porteurs de métastases hépatiques non résécables ;

- Dans les études de Scorsetti *et al.* (75) et de Dewas *et al.* (65) les patients étaient également non éligibles à la RFA et dans l'étude de Janoray *et al.* (38) à la fois non éligibles à la RFA et à la TACE ;
- Le site primitif du cancer était très hétérogène entre les patients d'une même série et entre les patients des différentes séries avec néanmoins une prédominance pour les métastases de CCR, 100 % dans les deux études de Scorsetti *et al.* (75) et Stintzing *et al.* (76) et un taux compris entre 50 et 70 % dans les autres séries (cf. Annexe 18, Tableau 23) ;
- La taille médiane des lésions était comprise entre 2,7 et 4,7 cm selon les séries ;
- Les patients porteurs d'une lésion unique étaient prédominants 65,7 % à 86,7 % dans 4 études. Dewas *et al.* (65) n'ont pas renseigné cette donnée et Berber *et al.* (77) ont présenté les résultats en termes de nombre médian de lésions par site primaire de la maladie sans préciser le taux de patients (cf. Annexe 18, Tableau 23) ;
- Le volume médian du foie sain n'a été renseigné que dans les deux études françaises, il était de 1386 ml dans l'étude de Janoray *et al.* (38) et de 1499 ml dans l'étude Dewas *et al.* (65) ;
- Le score clinique de fonction hépatique n'a pas été renseigné dans les études ;
- L'indice de performance des patients n'a été renseigné que dans trois études. La majorité des patients des deux études françaises avaient un score ECOG compris entre 0 et 1. Dans la série de Davis *et al.* (74) la valeur médiane de l'indice de Karnofsky était de 90 % (cf. Annexe 18, Tableau 23) ;
- La maladie métastatique extra-hépatique était présente chez 26 % des patients dans l'étude de Scorsetti *et al.* (75), cette donnée n'a pas précisé dans les autres études.

### Traitements antérieurs

Plusieurs traitements antérieurs à la SBRT ont été décrits dans les études, les plus fréquents sont la chimiothérapie et la chirurgie. Très peu de patients ont bénéficié d'une modalité thérapeutique locale telle que la RFA, la TACE ou encore la radiothérapie (cf. Annexe 18, Tableau 23).

- Chimiothérapie : 59,2 à 100 % des patients, seule l'équipe de Janoray *et al.* (38) ne rapporte pas cette donnée ;
- Chirurgie antérieure : comprise entre 35 % et 57 % dans 5 études, seule l'équipe de Davis *et al.* (74) a rapporté un taux de 12 % ;
- Radiofréquence : de 3 à 23 % selon les séries ;
- TACE : 4 études ont rapporté des taux relativement faibles, compris entre 0,6 % et 10 % selon les séries ;
- Radiothérapie : 4 % dans la série de Davis *et al.* (74), 2,8 % dans la série de Janoray *et al.* (38) et 1,4 % dans la série de Dewas *et al.* (65).

Aucun des auteurs n'a précisé pour les modalités thérapeutiques locales (chirurgie, RFA, TACE) si elles avaient été appliquées préalablement aux lésions traitées par SBRT ou à d'autres lésions non concernées par la SBRT. De même que pour la radiothérapie, il n'a pas été précisé si elle avait concerné le cancer primaire ou les lésions hépatiques métastatiques sauf dans l'étude de Scorsetti *et al.* (75), qui ont exclu les patients qui avaient reçu une radiothérapie antérieure au niveau de la zone cible.

### ► Caractéristiques du traitement SBRT

#### Techniques de traitement

- L'appareil de traitement le plus majoritairement utilisé dans les études était le Cyberknife (38, 65, 74, 76, 77). Une équipe (63) a utilisé un accélérateur linéaire avec une technique d'Arcthérapie dynamique (RapidArc<sup>®</sup>) et deux équipes dans l'étude multicentrique de Berber *et al.* (77), ont utilisé sur un accélérateur linéaire dédié (NOVALIS) ;
- Les logiciels de planification correspondaient en général aux systèmes de logiciels spécifiques à l'appareil de traitement utilisé (cf. Annexe 19, Tableau 254) ;

- Les dispositifs utilisés pour l'immobilisation corporelle et pour la compression abdominale étaient variables selon les études ;
- L'imagerie de planification de traitement a été réalisée en règle générale avec un scanner multiphasique et/ou IRM avec produit de contraste ou avec un scanner 4-D avec contraste (cf. Annexe 19, Tableau 254) ;
- Le contrôle du mouvement respiratoire, a été géré par des techniques différentes selon les études :
  - ▶ tracking : dans les 5 études utilisant le CyberKnife (38, 65, 74, 76, 77) ;
  - ▶ immobilisation du patient, compression abdominale et synchronisation respiratoire (scanner 4-D) dans les études de (63) ;
  - ▶ gating respiratoire, Implantation de fiduciels externes et surveillance du mouvement par 2 caméras infrarouge dans l'étude utilisant le Novalis (77) ;
- Le type d'IGRT utilisée pendant le traitement différait en fonction des appareils de traitement, dans les 5 études (38, 65, 74, 76, 77) qui ont utilisé le CyberKnife ou le NOVALIS, le système d'imagerie est associé à l'appareil de traitement. Scorsetti *et al.* (75) ont utilisé l'imagerie tomodensitométrie ;
- Aucune étude n'a rapporté de données sur l'expérience ou la formation des opérateurs.

### Doses et fractionnement

Les doses médianes totales étaient hétérogènes entre les études, elles étaient comprises entre 37,5 et 75 Gy délivrées en 3 à 5 fractions et les valeurs de l'isodose variaient entre 70 et 85 % selon les études. Stintzing *et al.* (76) ont réalisé une irradiation en dose unique de 24 à 26 Gy à l'isodose 70 %.

#### ► Critères d'évaluation

### Efficacité clinique

Les 6 études analysées, ont évalué l'efficacité clinique à partir des paramètres cliniques suivants : le contrôle local (contrôle LR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Sur les 5 études qui ont rapporté les données de contrôle tumorales, 3 études (38, 75, 77) ont évalué la réponse tumorale sur les imageries de suivi, conformément aux critères du *Response Evaluation Criteria for Solid Tumors RECIST 1.1*<sup>39</sup>. Dewas *et al.* (65) ont évalué la réponse tumorale selon des critères morphologiques basés sur l'imagerie et sur des critères de modification de la vascularisation tumorale conformément aux recommandations l'EASL. Stintzing *et al.* (76) n'ont pas renseigné la modalité d'évaluation de la réponse tumorale.

Le contrôle tumoral rapporté dans les 5 études (38, 65, 75-77) , représente le cumul des patients (en %) ayant une réduction et/ou une stabilité de la tumeur. Il a été exprimé en pourcentage en fonction de la durée moyenne de suivi des patients dans la série ou en termes de probabilités de contrôle local pour différentes durées de suivi (1 an, 2 ans, 3 ans..) estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

Les données de survie (survie globale, survie sans progression) ont été exprimées dans les études soit en termes de survie globale (taux de patients en vie au moment de l'analyse des données) ou de probabilités de survie par année, estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Stintzing *et al.* (76) n'ont pas renseigné le taux de survie mais la durée de survie.

Sur les six études analysées, seules deux études ont renseigné le point de départ de la période de suivi relative à l'évaluation de la survie. Pour Davis *et al.* (74), cette période débute à partir de la date de la première évaluation après SBRT et pour Stintzing *et al.* (76) elle débute au premier jour de traitement.

<sup>39</sup> Cf. Annexe 4.

## Sécurité clinique

Quatre études ont renseigné les données de toxicité (38, 65, 75, 77), seules les toxicités de grade  $\geq 3$  ont été consignées dans ce rapport.

Dans ces quatre études, la gravité des effets secondaires aigus et tardifs a été appréciée selon les critères du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>40</sup>.

La définition de ce qui est entendu par les auteurs comme une RILD n'a été renseignée que dans les deux études de Scorsetti *et al.* (75) et de Janoray *et al.* (38), la première a adopté les critères de Lawrence<sup>41</sup> et la deuxième a adopté deux définitions différentes :

- RILD définition 1 : coexistence de la une triade suivante : ascite, hépatomégalie, élévation des enzymes hépatiques avec un grade  $\geq 3$ , dans les trois premiers mois après le traitement ;
- RILD définition 2 : idem que la définition 1, mais ne comprend pas l'élévation de la Gamma Glutamyl Transférase

### ► Suivi des patients

Le suivi systématique des patients variait suivant les séries. Le plus souvent, un 1<sup>er</sup> contrôle a été réalisé 3 à 6 semaines après le traitement. Ensuite le suivi a été fait tous les 2 à 3 mois au moyen d'une imagerie de suivi qui utilisait soit le scanner ou l'IRM avec produit de contraste soit le PET-scan. La durée médiane de suivi des patients dans les études analysées était comprise entre 11 et 25 mois selon les études (cf. Tableau 7).

### ► Analyse méthodologique des études

#### Synthèse des principales limites méthodologiques identifiées dans les études

- Il s'agit dans la majorité des cas de séries de cas rétrospectives (5 études), 3 monocentriques et deux multicentriques, de faible effectif avec un risque important de biais de sélection des patients ;
- les objectifs dans les études ne sont pas clairement définis en termes d'objectifs primaires et secondaires ;
- les patients sont hétérogènes vis-à-vis, du site primaire du cancer, des caractéristiques des lésions, des approches thérapeutiques multidisciplinaires et multimodalités ;
- Dans les études multicentriques, il existe une hétérogénéité des protocoles thérapeutique entre les centres ;
- les études ne renseignent pas le point de départ de l'évaluation de la survie ;
- les patients perdus de vue ou n'ayant pas un suivi suffisant n'ont pas été renseignés dans les études, seule l'étude de Janoray *et al.* (38) a précisé que tous les patients avaient eu un suivi clinique et radiologique complet ;
- la précision de l'estimation des résultats (IC95 %) n'est pas documentée.

#### Difficulté de comparaison des données entre les études

Les comparaisons directes de l'efficacité et de la sécurité ne peuvent pas être réalisées à partir des données publiées du fait de l'absence d'études comparatives randomisées.

La comparaison ou la mise en commun des données issues des différentes études n'est pas possible du fait de :

- l'hétérogénéité qui existe en termes de site primaire du cancer, de caractéristiques et de nombre des lésions et des traitements antérieurs ;

<sup>40</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (cf. Annexe 3).

<sup>41</sup> Critères de Lawrence (cf. § 1.3.3).



- l'hétérogénéité des modalités et techniques de traitement : appareils d'irradiation, logiciels de planification, techniques d'imagerie de planification et de suivi, doses d'irradiations, schéma de fractionnement, doses par fraction ;
- l'hétérogénéité des modalités de suivi des patients ;
- l'existence de différents points de départ pour l'évaluation de la survie (à partir du diagnostic ou à partir du traitement) ;
- La nature des études analysées, les biais et hétérogénéités relevés, ne permettent pas de conclure à un niveau de preuves élevé.

## ► Résultats d'efficacité

### Étude prospective

Scorsetti *et al.* (75) ont analysé la faisabilité et l'efficacité de la SBRT chez des patients porteurs de métastase hépatique d'origine colorectale, inéligibles à la chirurgie et/ou à la RFA. Le critère primaire de jugement était le contrôle local. Les auteurs ont défini l'échec comme un taux de contrôle local (LC) < 60 % et le succès comme un taux de CL  $\geq$  80 %. Pour atteindre un objectif de 33 cas de contrôle local, 42 patients ont été inclus. La majorité des patients (81 %) étaient porteurs d'une lésion unique. Avant SBRT, tous les patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure, 40 % avaient eu une résection hépatique et 9,4 % un traitement par RFA.

La taille médiane des lésions était de 3,5 cm (1,1-5,4). Tous les patients ont reçu une dose de 75 Gy délivrée en 3 fractions (25 Gy). La durée médiane de suivi était de 24 mois (4-47). La durée de suivi en per protocole pour les patients restés en vie était de 18 mois.

Le taux de contrôle local actuariel était de 95 % [IC95 % : 89-100] à 1 an, de 91 % [IC95 % : 82-99] à 2 ans et de 85 % [IC95 % : 73-97] à 3 ans.

La récurrence locale a été observée chez 5 patients (12 %) avec un délai médian de 17 mois.

Les auteurs n'ont pas constaté de corrélation entre la taille des lésions et le risque de survenue d'une récurrence locale (lésion < 3cm vs >3 cm p=0,92).

La SG actuarielle à 24 mois était de 65 % [IC95 % : 50-80], la durée médiane de survie était de 29 $\pm$ 3,7 mois [IC95 % : 21,8-36,2].

La SSP actuarielle à 24 mois était de 48 % [IC95 % : 32-64], la durée médiane de SSP était de 12 $\pm$ 4,2 mois [IC95 % : 3,8-20,2].

### Séries de cas rétrospectives multicentriques

Berber *et al.* (77) dans une étude rétrospective multicentrique de 153 patients, ont analysé les résultats issus de 4 centres ayant utilisé deux techniques différentes de SBRT (*tracking* : 2 centres, *gating* : 2 centres). Les sites d'origine de la maladie métastatique étaient divers avec une incidence prédominante pour les métastases du CCR (53 patients, 34,6 %) et du cancer du sein (32 patients, 21 %). Les autres pathologies présentaient un effectif faible (de 6 à 16 patients).

En raison de ce faible effectif, seules ont été présentées dans ce rapport les données relatives au CCR et au cancer du sein, recueillies sur plus de 30 patients.

- **Métastases du CCR** : sur une série de 53 patients, avec un nombre médian des lésions par patient de 1,6 (1-6), un GTV moyen de 182 cm<sup>3</sup> (60-581), une dose médiane de traitement de 41 Gy et une durée médiane de suivi de 17 mois, le taux de récurrence était de 15 %, le taux de contrôle local à 1 an était de 60 % et le taux de survie à 1 an était de 56 %.

La comparaison de données en fonction la technique de traitement utilisée (*tracking* ou *gating*) a été réalisée pour ces patients. Pour les deux techniques, il n'y avait pas de différence significative entre les patients en termes de nombre de lésions, de GTV et de dose d'irradiation. Le taux de réponse objective était (58 vs 61 % respectivement pour la technique de *gating* et

*tracking*). Le nombre de fractions était en revanche significativement plus élevé pour la technique du gating  $10 \pm 2$  vs  $3 \pm 3$  ( $p < 0,05$ ).

- **Métastases du cancer du sein** : sur une série de 32 patients, avec un nombre médian des lésions par patient de 3,3 (1-5), un GTV moyen de  $44 \text{ cm}^3$  (10-85), une dose médiane de traitement de 38 Gy délivrée en 5 ( $\pm 3$ ) fractions et une durée de suivi médiane de 13 mois, le taux de contrôle local à 1 an était de 62 % et la survie à 1 an de 67 %.

Davis *et al.* (74) ont rapporté rétrospectivement les données de survie de 174 patients (avec 204 métastases hépatiques), recueillies dans le cadre du registre américain RSearch<sup>42</sup> multicentrique (39 centres). Dans cette série, la majorité des patients (50,5 %) avaient une maladie métastatique d'origine colorectale, 10,8 % des patients avaient pour site primitif le poumon et 8,8 % le sein. Tous les autres sites représentaient moins de 4,5 % de l'ensemble de l'effectif. Le nombre moyen des lésions était de 1 (1-4) et la taille médiane des lésions toutes origines confondues était de 2,7 cm (0,12-12,3). Les gammes de doses prescrites étaient très hétérogènes de 10 à 61 Gy (dose médiane 45 Gy) délivrées en 1 à 5 fractions. La durée de suivi médiane était de 11 mois (1-59).

La durée moyenne de survie était de 22 mois. La SG actuarielle était de 91 % à 6 mois, de 69 % à 12 mois et de 60 % à 18 mois. La SSP locale était de 94 % à 6 mois, de 76 % à 12 mois et de 70 % à 18 mois. La SSP à distance était de 77 % à 6 mois, de 53 % à 12 mois et de 37 % à 18 mois. La durée médiane avant une progression à distance était de 14 mois.

#### Séries de cas rétrospectives monocentriques

Dewas *et al.* (65), ont rapporté les données de 72 patients traités pour des métastases hépatiques inéligibles à la chirurgie ou à la radiofréquence. Dans cette série, la majorité des patients (70,8 %) avaient une maladie métastatique d'origine colorectale, 6 % des patients avaient pour site primitif le sein et 20,8 % des patients diverses autres origines. La majorité des patients (94,4) avaient un indice de performance ECOG de 0-1 et avaient eu dans 91,7 % des cas un traitement antérieur.

La taille médiane des lésions était de 4,7 cm (0,8–15,9), le nombre de lésions par patient n'a pas été précisé. La dose médiane de traitement était de 45 Gy (27–45) délivrée en 3 fractions (9-15 Gy). La durée médiane de suivi était de 15,5 mois.

La récurrence locale a été observée chez 20,2 % des patients avec un délai médian de 8 mois. Le taux de contrôle local actuariel était de 81 % [IC95 % : 70-88] à 1 an et de 72 % [IC95 % : 59-82] à 2 ans. La probabilité de survie était de 91 % à 1 an et de 65 % à 2 ans. La probabilité de SSP intrahépatique était de 25 % à 1 an et de 8 % à 2 ans, la probabilité de SSM était de 23 % à 1 an et de 24 % à 2 ans.

Janoray *et al.* (85) ont rapporté les données de 35 patients avec des métastases hépatiques inéligibles à la chirurgie, à la radiofréquence ou à la TACE. Dans cette série, le site primitif de la maladie était en majorité (65,7 %) d'origine colorectale. 11,4 % des métastases avaient une origine pulmonaire et pour les diverses autres origines, l'incidence était de moins de 6 %.

La majorité des patients (97 %) avaient un indice de performance ECOG de 0-1, 83 % étaient porteurs d'une lésion unique de taille médiane de 2,7 cm (0,9–7,2), 48,5 % avaient reçu un traitement antérieur. Pour 89 % des patients, la dose médiane de traitement était de 45 Gy (27-45) (3 fractions de 15 Gy) et pour 6 patients (11 %) elle était de 60 Gy (3 fractions de 20 Gy) pour. La durée médiane de suivi était de 14 mois (1,5-30).

Le contrôle local à 1 an était de 53 %, le délai médian avant progression était de 7,2 mois (2,5-12,5). La SG actuarielle a été présentée en compilant les patients avec métastases hépatiques et les patients porteurs de CHC, elle n'a pas été rapportée dans ce rapport.

<sup>42</sup> Registre géré par la Société américaine de radiochirurgie (Radiosurgery Society).

### Étude comparative rétrospective SBRT vs RFA

Stintzing *et al.* (76) ont comparé selon un schéma rétrospectif deux groupes des patients porteurs de métastases hépatiques de CCR traités pendant la même période, le premier par radiochirurgie (RC) (30 patients, SBRT en dose unique de 24 à 26 Gy) et le second par RFA (30 patients, dont 8 ont reçu 2 traitements).

Les patients des deux groupes étaient comparables en termes de taille et de nombre de lésions traitées (cf. Annexe 17, Tableau 20). Ils étaient dans la majorité des cas prétraités par chimiothérapie (RC 67 % et RFA 77 %) et par chirurgie hépatique (RC 67 % et RFA 47 %). La durée médiane de suivi était de 23,3 mois pour les deux groupes.

- Le taux de récurrence était de 67 % pour le groupe RC vs 63 % pour la RFA ( $p > 0,99$ ) ;
- Le taux de contrôle local (CL) à 1 an était de 85 % pour la RC vs 65 % pour la RFA ( $p = 0,09$ ), le taux de CL à 2 ans était de 80 % pour la RC vs 61 % pour la RFA ( $p = 0,20$ ) ;
- La durée de survie globale était de 34,4 mois [IC95 % : 19,9-48,9] pour la RC vs 52,3 mois [IC95 % : 31,1-73,6] pour la RFA ( $p = 0,06$ ) ;
- La durée de SSP locale était de 34,4 mois [IC95% : 3,4-65,4] pour la RC vs 6 mois [IC95% : 1,9-10] pour la RFA ( $p < 0,001$ ) ;
- La durée de SSP à distance était de 11,4 mois [IC95 % : 7,9-14,9] pour la RC vs 7,1 mois [IC95 % : 1,8-12,4] pour la RFA ( $p = 0,25$ ).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux traitements en termes de taux de récurrence, de contrôle local, de durées de survie globale et de survie sans progression à distance. Seule, la durée de la SSP locale était significativement plus longue dans le groupe traité par radiochirurgie.

#### Contrôle local

Cinq études (38, 65, 75-77) ont rapporté le taux de contrôle local actuariel par année, la présentation des résultats était hétérogène, le taux de contrôle local à 1 an a été renseigné dans toutes les études. Trois études ont rapporté les données à 2 ans (65, 75, 76) et une étude (75) les données à 3 ans.

- **Contrôle local à 1 an** était compris dans les 5 études entre 62 % et 95 % ;
- **Contrôle local à 2 ans** était compris dans 3 études entre 72 % et 91 % ;
- **Contrôle local à 3 ans** dans l'étude de Scorsetti *et al.* (75) était de 85 %.

#### Survie Globale

Cinq études (38, 65, 74, 75, 77) ont présenté les données de survie en termes de survie par année, calculée par la méthode de Kaplan Meyer.

- **SG à 6 mois** était de 91 % dans l'étude de Davis *et al.* (74) ;
- **SG à 1 an** était comprise entre 56 % et 91 % dans les 5 études ;
- **SG à 18 mois**, était de 60 % dans l'étude de Davis *et al.* (74) ;
- **SG à 2 ans**, était de 65 % dans les études de Scorsetti *et al.* (75) et Dewas *et al.* (65).

Stintzing *et al.* (76) n'ont pas renseigné le taux de survie globale mais la durée moyenne de survie.

#### Survie sans progression

Seules 3 études ont rapporté des données de survie sans progressions (SSP). Deux études ont présenté les données de SSP locale et de SSP à distance confondues. Dans l'étude de Dewas *et al.* (65), la SSP à 1 an était de 25 % et la SSP à 2 ans de 8 %. Dans l'étude de Scorsetti *et al.*, la SSP le taux à 2 ans était de 48 % [IC95 % 32-64].

Dans l'étude de Davis *et al.* (74), les taux de SSP locale à 6 mois, 12 mois et 18 mois étaient respectivement de 64 %, 76 % et 70 % et les taux de SSP à distance à 6 mois, 12 mois et 18 mois étaient respectivement de 77 %, 53 % et 37 %.

### ► Résultats de sécurité

Les données de toxicité sont rares, seules les 2 études françaises de Dewas *et al.*, 2012 (65) et Janoray *et al.*, 2014 (38) ont rapporté différents événements observés dans leurs séries (cf. Tableau 8). En règle générale, l'incidence de ces événements ne dépassait pas les 5 %.

Scorsetti *et al.*, 2015 (75), n'ont observé aucune toxicité aiguë ou tardive de grade  $\geq 3$ , ni aucune RILD, et Berber *et al.*, 2013 (77), ont observé une toxicité de grade  $\geq 3$  chez 3 % des patients mais les auteurs n'ont pas renseigné la nature des événements.

### ► Conclusion de l'analyse des études

Les 6 études portant sur le traitement par SBRT des métastases hépatique, analysées dans ce rapport, sont pour la plupart de séries de cas rétrospectives (5 études et une série prospective). Les données rapportées dans ces études concernent principalement l'efficacité clinique (contrôle local, survie globale et survie sans progression). De rares données relatives à la toxicité (grade  $\geq 3$ ) ont été décrites.

La population de ces études (438 patients) était constituée de patients avec des métastases hépatiques non opérables de taille médiane comprise entre 2,7 et 4,7 cm, majoritairement porteurs d'une lésion unique (65,7 % à 86,7 % des cas). Les sites primitifs des métastases hépatiques étaient très divers avec néanmoins une prédominance pour les cancers d'origine colorectale (302 patients, soit 69 %). Le score de performance des patients n'a été rapporté que dans 3 études.

Les techniques de traitement, les modalités de délimitation des volumes cibles et les contraintes de doses appliquées aux organes à risque étaient très hétérogènes entre les études de même que la dose de traitement et le schéma de fractionnement. En général, les doses étaient comprises entre de 37,5 et 75 Gy délivrées en 3 à 5 fractions.

Le suivi médian des patients était compris entre 11 et 25 mois selon les études.

En général, les données issues des séries présentées dans ce rapport sont de nature exploratoire. Elles doivent être interprétées à la lumière : des biais de sélection importants dus à la nature rétrospective de recueil des données, du faible effectif des séries, de l'hétérogénéité des types cancéreux primitifs, des approches multidisciplinaires et multi-modalités de traitement des patients et de leur courte durée de suivi.

Les auteurs de toutes ces études ont souligné ces limites et conclu à la nécessité de réaliser des études prospectives multicentriques bien conçues avec un plus grand effectif et une durée de suivi plus longue afin de démontrer les effets réels de la SBRT dans le traitement des métastases hépatiques non opérables.

Aucune étude comparative contrôlée randomisée n'a été identifiée comparant la SBRT à autre technique de radiothérapie ou à une autre technique de traitement percutané. Ces études sont nécessaires pour positionner la SBRT dans la stratégie thérapeutique. La comparaison de l'efficacité et la sécurité de la SBRT à la RFA et à la TACE dans le cadre d'essais contrôlés randomisés a été recommandée par plusieurs auteurs.

Tableau 8. Données d'efficacité et de sécurité du traitement par SBRT des lésions métastatiques du foie

Étude, Auteur, année, (réf) Schéma Effectif Pays	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (% patients)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥ 3)
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (75) Étude de phase II N=42 Italie	3,5 (1,1-5,4)	CTV : 74,3 ± 5,8 Gy (45,6-85,7)  PTV : 71,4±6,3 (45,0-78,5) Gy en 3 fractions	24 (4-47)	43,5±1,9 %  <u>CL actuariel</u> 1 an : 95 % [IC95 % : 89-100] 2 ans : 91 % [IC95 % : 82-91] 3 ans : 85 % [IC95 % : 73-97]	<u>SG médiane</u> 29,0 ± 3,7 [IC95 % : 1,8-36,2]  <u>SG actuarielle à 2 ans</u> 65 % [IC95 % 50-80]  <u>Durée moyenne de survie</u> 29 mois ± 3,7 [IC95 % : 21,8-36,2]	<u>SSP médiane</u> 12±4,2 [IC95 % : 3,8-20,2]  <u>SSP actuarielle à 2 ans</u>  48 % [IC95 % : 32-64]	Aucune toxicité aiguë ou tardive de grade ≥ 3 Aucune RILD
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74) Registre prospectif multicentrique N=174 USA	2,7 (0,12-12,3)	45 Gy (10-61) en 3 fractions (1-5)	11 (1-59)	NR	<u>SG actuarielle</u>  6 mois : 91 % [IC95 % : NR]  12 mois : 69 % [IC95 % : NR]  18 mois : 60 % [IC95 % : NR]	<u>SSP locale actuarielle</u> 6 mois : 94 % [IC95 % : NR] 12 mois : 76 % [IC95 % : NR] 18 mois : 70 % [IC95 % : NR]  <u>SSP à distance :</u> 6 mois : 77 % [IC95 % : NR] 12 mois : 53 % [IC95 % : NR] 18 mois : 37 % [IC95 % : NR]	NR

Étude, Auteur, année, (réf) Schéma Effectif Pays	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (% patients)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥ 3)
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38) Série de cas rétrospective N=56 (dont 41 patients MH) France	2,7 cm (0,9-7,2)	45 Gy en (3 x15 Gy) : 89 % des patients  60 Gy en (3 x 20 Gy) : 11 % des patients	14 (1,5-30)	<u>CL actuariel</u> 1 an : 64 % [CI95 % : 48,2 à 76,5 %]	<u>SG actuarielle</u> 1 an : 89 % [IC95 % : 76-95]	NR	<u>Toxicité hépatique aiguë</u> Élévation de GGT : 2 patients (5,7 %) RILD : 0 % selon la définition 2 ou 9 % selon la définition 1 (cf. Tableau 20) résorption spontanée <u>Autres toxicités</u> : 3 (5,35 %) pneumothorax suite à la pose des fiduciels 2 patients (3,6 %) : ulcère peptique 1 cas (1,8 %) : gastrite 1 cas (1,8 %) : fracture de côte
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76) Cohorte prospective comparative N=60 (30 RC+30 RFA) Allemagne	RC vs RFA 3,4 cm (0,7–5,3) vs 3,3 cm (0,8–5,3)  p=0,64	24-26 Gy en 1 dose unique pour la RC	RC vs RFA 23,3 vs 23,3 mois	RC vs RFA 1 an : 85 % vs 65 % p=0,09  2 ans : 80 % vs 61 % p=0,20	<u>Durée de survie globale RC vs RFA</u> 34,4 mois [IC95 % : 19,9-48,9] vs 52,3 mois [IC95 % : 31,1-73,6] p=0,06	<u>Durée de SSP locale</u> RC vs RFA 34,4 mois [IC95 % : 3,4-65,4] vs 6 mois [IC95 % : 1,9-10] p<0,001  <u>Durée de SSP à distance</u> RC vs RFA 11,4 mois [IC95 % : 7,9-14,9] vs 7,1 mois [IC95 % : 1,8-12,4] p=0,25	NA (l'objectif de l'étude était la comparaison des données d'efficacité)

Étude, Auteur, année, (réf) Schéma Effectif Pays	Taille des lésions (cm)	Dose médiane (Gy) N fractions	Suivi médian (mois)	Contrôle local (% patients)	Survie globale (%)	Survie sans progression (%)	Effets secondaires (grade ≥ 3)
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77) Série de cas rétrospective N=153 USA	NR	37,5 ± 8,2 Gy en 5 ± 3 fractions	Suivi moyen 25,2 ± 5,9	<u>CL actuariel</u> 1 an : 62 % [IC95 % : NR]	<u>SG actuarielle</u> 1 an : 51 % [IC95 % : NR]	NR	toxicité de grade ≥ 3 : 3 % des patients (événements non renseignés par les auteurs)
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) Série de cas rétrospective N=120 (dont 72 patients MH) France	4,5 (0,8–15,9)	45 (27–45) en 3 à 4 fractions de 15 Gy (9–15)	15 <sup>a</sup> [IC95% : 12,4-17,5]	<u>CL actuariel</u> 1 an : 81 % [IC95 % : 70-88] 2 ans : 72 % [IC95 % : 59-82]	<u>SG actuarielle</u> 1 an : 91 % [IC95 % : NR] 2 ans : 65 % [IC95 % : NR]	<u>SSP</u> : 1 an : 25 % [IC95 % : NR] 2 ans : 8 % [IC95 % : NR]  <u>SSM</u> : 1 an : 23 % [IC95 % : NR] 2 ans : 24 % [IC95 % : NR]	Toxicité duodénale : 2 patients (2,8 %) Hémorragie digestive : 1 patient (2,4 %) UGD : 3 patients (4,2 %) Toxicité gastrique : 2 patients (2,8 %) Douleur : 1 patient (1,4 %) Dermatite : 1 patient (1,4 %) Toxicité lors de la pose des fiduciels : 5 patients (6,9 %) RIDL Total : 2 (1,7 %)

CL : contrôle local ; CTV : volume cible anatomoclinique ; ES : événements secondaires ; GGT : Gamma Glutamyl Transférase ; RILD « hépatite radique » ; NR : non renseigné ; PTV : volume cible prévisionnel planifié ; RC : Radiochirurgie ; RFA : radiofréquence ; SG : survie globale ; SSM : survie sans maladie ; SSP : survie sans progression ; UGD : ulcère gastroduodénal.

<sup>a</sup> : pour tous les patients de l'étude, 120 patients dont 72 avec métastases hépatiques.

Tableau 9. Conclusions des auteurs des études portant sur les métastases hépatiques

Auteurs, année de publication, (réf) Type d'étude, effectif pays	Conclusions des auteurs
Scorsetti et al., 2015 (75) Italie	Des données de suivi de plus long terme et des études contrôlées randomisée de phase III sont nécessaires pour définir le rôle de la SBRT dans le traitement des métastases hépatiques non opérables du cancer colorectal.
Davis et al., 2013 (74) USA	Les informations contenues dans ce registre, obtenues dans un contexte clinique de « vraie vie », peuvent compléter les données issues des essais cliniques randomisés. Ils peuvent être utiles pour identifier de nouveaux facteurs de risque et/ou les caractéristiques des tumeurs qui peuvent bénéficier de la SBRT ou de la radiochirurgie. De futures études axées sur les résultats des patients de ce registre ont été lancées et seront rapportés dans une analyse ultérieure.
Stintzing et al., 2013 (76) Allemagne	Nos données montrent que la RFA et RC sont les deux méthodes possibles et efficaces pour traiter les métastases hépatiques du CCR. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux cohortes en termes de contrôle local. En revanche les résultats de survie sans progression locale sont significativement en faveur de la RC. Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour évaluer de façon globale les effets de la RC, de la RFA et de la chirurgie sur la survie à long terme chez les patients avec des oligométastases hépatiques.
Janoray et al., 2014 (38) France	La SBRT semble être sans danger pour le traitement des tumeurs hépatiques non résécables. Des études prospectives sont nécessaires pour mettre en évidence d'autres facteurs cliniques prédictifs de la maladie du foie induite par le rayonnement (RILD), pour confirmer la dose optimale de traitement et pour comparer aux autres traitements validés pour une lésion du foie non résécable, telles que la chimioembolisation ou la radiofréquence.
Berber et al., 2013 (77) USA	Cette série descriptive doit être interprétée à la lumière de son faible effectif, de la multiplicité des disciplines et des modalités de traitement. Des études prospectives de phase II et III sont nécessaires pour mieux définir le rôle de SBRT dans le traitement des métastases hépatiques.
Dewas et al., 2012 (65) France	La question de la radiothérapie stéréotaxique comme alternative à d'autres traitements locaux, ainsi que son association à des traitements médicaux est maintenant envisageable dans le cadre d'une recherche clinique prospective et multidisciplinaire.

#### 4.2.2 Rapport d'évaluation des technologies de santé

##### *Rapport AHRQ 2011: Stereotactic Body Radiation Therapy*

Ce rapport (10) est présenté en § 4.1.2, il a analysé 21 études relatives aux cancers primaires et secondaires du foie, principalement des séries de cas observationnelles, dont 7 rétrospectives et 14 prospectives. Aucune étude comparative contrôlée randomisée n'a été identifiée.

L'AHRQ a conclu : « *cette revue systématique ne peut conclure sur l'efficacité et la sécurité de la SBRT en comparaison avec les autres méthodes de traitement, il est nécessaire de réaliser des études prospectives comparatives contrôlées, de préférence randomisées afin d'établir l'efficacité et l'innocuité de la SBRT* ».



*AHRQ 2012 : Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver from Unresectable Colorectal cancer*

La revue systématique de l'agence américaine AHRQ, réalisé en 2012 (60) avait pour objectif de comparer, en termes de survie, de qualité de vie et de toxicité, plusieurs thérapies locales (ablation, embolisation et radiothérapie externe) de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale chez deux populations distinctes :

- patients inopérables réfractaires à la chimiothérapie systémique ;
- patients inopérables traités par une thérapie locale en complément d'une chimiothérapie systémique.

La méthode d'élaboration de cette revue a reposé sur une recherche exhaustive de la littérature en langue anglaise publiée sur les bases MEDLINE, EMBASE entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 27 juin 2012. Elle a été complétée pour la littérature grise par une recherche sur les bases de données réglementaires, les registres d'essais cliniques, les abstracts publiés et les informations des constructeurs. La sélection des articles et l'extraction des données a été réalisée par deux évaluateurs indépendants.

Concernant la SBRT, seules 3 séries de cas, dont 1 prospective et 2 rétrospectives, ont été analysées dans ce rapport. Aucune comparaison directe de la SBRT avec les autres techniques de radiothérapie ou avec une autre technique locale n'a été identifiée.

Les principales limites soulignées par l'AHRQ dans ce rapport sont :

- manque de données comparatives ;
- majorité des études observationnelles, rétrospectives, avec un seul bras ;
- hétérogénéité clinique entre les patients des études (caractéristiques du patient et des tumeurs) ;
- faible nombre de patients dans les études.

Le rapport a conclu, « *en raison de l'absence de données comparatives, la preuve est insuffisante pour tirer des conclusions sur l'efficacité comparative des thérapies locales des métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale. Un registre de suivi des patients pourrait être un outil pour la recherche future, il permettrait de générer des hypothèses pour des essais cliniques ou pour le recueil des données observationnelles sur l'efficacité comparative des thérapies hépatiques locales en général* ».

*Rapport du National Institute for Health Research (NIHR) 2014 : The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases : systematic review and economic evaluation (45)*

Il s'agit d'une revue systématique des données relatives aux techniques locales disponibles et utilisées pour traiter les métastases du foie. L'objectif était d'évaluer leurs efficacités cliniques et leurs coût-efficacité. Les différentes techniques évaluées dans ce rapport sont : la radiofréquence, l'ablation par micro-ondes, la cryoablation, l'ablation par laser, les ultrasons focalisés, l'ablation électrolytique, l'injection percutanée d'éthanol, la chimio-embolisation et la radio-embolisation.

Le NIHR n'a pas considéré la SBRT dans la panoplie des techniques à évaluer.

*Rapport du Washington State Healthcare Authority 2012*

Ce rapport (71) est présenté en § 4.1.2, il évalué la SBRT toutes indications confondues. Les données des tumeurs hépatiques ont été analysées sans distinction entre les tumeurs primaires et secondaires.

Le WSHCA a conclu : « *que le niveau de preuves des études était très faible et que les conclusions issues de ces données étaient incertaines et ne pouvaient représenter un indicateur fiable des effets réels* ».

Sur les quatre rapports d'évaluation technologiques analysés, trois ont évalué le traitement des métastases hépatiques non résécables par SBRT et ont souligné le faible niveau de preuves des données disponibles et l'absence de données comparatives avec les autres thérapies locales. Ils ont conclu qu'il n'était pas possible de statuer sur l'efficacité (survie globale, qualité de vie, durée avant progression, récurrence) et/ou la sécurité de la SBRT et ont recommandé que ce traitement soit réalisé dans un contexte d'essais cliniques.

Le quatrième rapport qui a évalué les traitements ablatifs des métastases hépatiques n'a pas considéré la SBRT dans la panoplie des techniques à évaluer.

### 4.2.3 Recommandations de bonne pratique

Une seule recommandation de bonne pratique a été identifiée pour les métastases hépatiques.

L'*American College of Radiology* (ACR) a publié en 2015 (16) des recommandations<sup>43</sup> relatives à la prise en charge thérapeutique des tumeurs primaires et secondaires du foie par les techniques locales ablatives et les techniques d'embolisation (chimioembolisation et la radioembolisation). Dans ces recommandations établies par un panel d'experts, l'ACR a considéré que les expériences cliniques précoces avaient suggéré que la SBRT pouvait représenter une option de traitement primaire pour les métastases hépatiques mais que toutefois ce rôle devrait être évalué dans le cadre de recherches futures.

### 4.2.4 Essais cliniques actuellement en cours

Neuf essais cliniques portant sur l'efficacité et la sécurité de la SBRT dans le traitement des métastases hépatiques ont été identifiés sur le site de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (cf. annexe 7, tableau 15).

Parmi ces essais, deux sont contrôlées randomisées :

- Une étude danoise de phase III, contrôlée randomisée NCT01233544 « Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Radiotherapy in Colorectal Liver Metastases (RAS01) », Compare l'ablation par radiofréquence à la RT-STX dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal. Le critère de jugement principal est la survie sans progression locale sur 3 ans. L'étude prévoit d'inclure 300 patients, la date prévue de fin d'étude est décembre 2016. Les inclusions sont actuellement en cours ;
- La deuxième étude randomisée NCT01867918, évalue l'efficacité d'une stratégie thérapeutique associant une chimiothérapie standard pour le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale à un traitement ablatif local (radiofréquence, micro-ondes, radiothérapie) associé à. La technique de radiothérapie utilisée n'est pas précisée.
- Un PHRC français : NCT01318447 « CyberKnife<sup>®</sup> for Hepatic Metastases From Colorectal Cancer », étude de phase II dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la toxicité du traitement par CyberKnife des métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal. Cet essai ayant débuté en janvier 2011 a été arrêté en 2013.

### 4.2.5 Conclusion générale de l'analyse de la littérature

Les données cliniques analysées dans ce rapport sont issues de séries de cas pour la plupart rétrospectives (5 études et une série prospective), non comparatives de faible effectif, elles concernent principalement l'efficacité clinique (contrôle local, survie globale et survie sans progression). De rares données relatives à la toxicité (grade  $\geq$  3) ont été décrites.

<sup>43</sup> Ces recommandations sont établies par un panel d'expert et portent sur les aspects d'imagerie diagnostique, de radiologie interventionnelle de radiothérapie oncologique.

La population de ces études était constituée de patients avec des métastases hépatiques non opérables de taille médiane inférieure à 5 cm, majoritairement porteurs d'une lésion unique. Les sites primitifs des métastases hépatiques étaient très divers (avec néanmoins une prédominance pour les cancers d'origine colorectale) ce qui introduit une hétérogénéité dans les approches multidisciplinaires et multi-modalités de traitement des patients.

Les techniques de traitement par SBRT, les modalités de délimitation des volumes cibles et de contraintes aux organes à risque, les doses et les schémas de fractionnement étaient également très hétérogènes entre les études.

Le suivi médian des patients n'excède pas 2 ans dans la majorité des études ce qui ne permet pas d'estimer l'efficacité et la toxicité à long terme.

Aucune conclusion générale ne peut par conséquent, être tirée des données issues des études analysées dans ce rapport.

Par ailleurs, 3 rapports HTA publiés par les agences étrangères d'évaluation des technologies de santé ont également souligné le faible niveau de preuves des données disponibles pour le traitement par SBRT des métastases hépatiques non résécables de même que l'absence de données comparatives avec les autres thérapies locales. Ils ont conclu qu'il n'était pas possible de statuer sur l'efficacité (survie globale, qualité de vie, durée avant progression, récurrence) et/ou la sécurité de la SBRT.

Une seule recommandation de bonne pratique a été identifiée, les experts ont considéré que la SBRT pouvait représenter une option de traitement primaire pour les métastases hépatiques mais que toutefois ce rôle devrait être évalué dans le cadre de recherches futures.

En conclusion, il apparaît que les données issues des séries présentées dans ce rapport sont de nature exploratoire. Les recommandations de bonne pratique de même que les rapports des agences étrangères d'évaluation des technologies de santé préconisent que la SBRT des métastases hépatiques non résécables soit réalisée dans un contexte d'essais cliniques.

Les auteurs des études ont souligné les limites de leurs études et conclu à la nécessité de réaliser :

- des études prospectives multicentriques afin de démontrer les effets réels de la SBRT dans le traitement des métastases hépatiques non opérables ;
- des essais contrôlés randomisés pour comparer la SBRT à la RFA et à la TACE et positionner la SBRT dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, afin de mieux définir les indications et mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement, il serait pertinent d'évaluer l'intérêt de la SBRT des métastases hépatiques par site primitifs et non pour tous types cancéreux confondus.

Neuf essais cliniques concernant le traitement des métastases hépatiques par SBRT sont actuellement en cours. Parmi ces essais un est contrôlé randomisé, il compare l'ablation par radiofréquence à la RT-STX dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal.

## 5. Position des parties prenantes

### Préambule

Le recueil de l'opinion des 10 parties prenantes sur le traitement des tumeurs hépatiques par SBRT a été réalisé au moyen d'un questionnaire à compléter. Ce questionnaire comprenait 17 questions dont 10 relatives aux aspects cliniques, 4 relatives aux aspects de radiophysique et de radioprotection et 3 questions d'ordre général.

Les parties prenantes ont répondu aux questions qu'ils estimaient relever de leur champ de compétences. L'ensemble des questionnaires complétés figurent en annexes (22-31). La Société française de Radioprotection (SFRP) a communiqué ses commentaires généraux relatifs à la radioprotection par courrier (cf. Annexe 31) considérant que le questionnaire était centré sur des aspects cliniques et très techniques.

Le CNPCVD a sollicité les représentants de la chirurgie hépato biliaire qui n'ont pas n'a pas transmis leurs réponses.

Une synthèse des principaux éléments issus de cette consultation sont rapportés ci-dessous.

### 5.1 Données de pratique

#### 5.1.1 Degré de diffusion, recul avec cette technique, existence d'un registre national, ...

Interrogés sur leur connaissance du degré de diffusion en France du traitement des tumeurs hépatiques par SBRT, les quatre parties prenantes (CNPOM, CNPHGE, SFPM, SFRO) qui ont renseigné cette information ont confirmé qu'il n'existait pas de données autres que celles de l'observatoire national de radiothérapie. La SFPM a toutefois souligné que ces données basées sur une participation déclarative des centres étaient exposées à un recueil « *parcellaire* ».

La SFRO a précisé, en se référant aux données publiées en mai 2015 par l'INCa, que 31 centres (70 %), principalement des CRLCC et CHU, avaient réalisé des irradiations stéréotaxiques hépatiques chez 384 patients, mais que toutefois la distinction entre les traitements des CHC et les traitements des métastases hépatiques n'était pas possible.

Le recul dont on dispose aujourd'hui en France avec la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs hépatiques est estimée à 5 ans par la SFRO. Les autres parties prenantes (CNPOM, SFPM, SFR) qui ont renseigné cet item situent ce recul entre 5 et dix ans.

Une majorité des parties prenantes interrogées (CNPOM, CNPHEG, SFR, SFCO, SFPM) n'ont pas connaissance de l'existence d'un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique des tumeurs hépatiques. La SFCO, a par ailleurs indiqué qu'il faudrait obligatoirement que tout patient traité soit déclaré dans une Data base prospective à l'instar des études de phase I en chirurgie. La SFRO a quant à elle, signalé qu'un registre était actuellement en cours de construction et que le dossier allait être soumis par la SFRO en partenariat avec la SFPM à la plateforme des registres de la FSM<sup>44</sup>. L'enregistrement des données pourrait, si le dossier était accepté débiter dans un an. Il pourrait permettre, selon la SFRO, de vérifier le respect des recommandations et de réaliser une analyse des résultats avec une puissance suffisante pour évaluer le service médical rendu, dans les situations où des essais contrôlés ne pourront pas être conduits.

#### 5.1.2 Indications

Les indications ne sont pas totalement homogènes selon les parties prenantes qui ont répondu à la question. Ainsi :

<sup>44</sup> Fédération des spécialités médicales.

La SFR, a indiqué qu'il n'existe pas de critères consensuels d'éligibilité à la SBRT pour le CHC et les métastases hépatiques et que les indications sont posées au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La CNPOM a précisé que les critères d'éligibilité concernent en particulier le volume des cibles ainsi que leur position (proximité des organes creux) et la dose reçue par le foie sain. Pour la CNPOM, la décision est généralement prise en RCP.

La SFCO considère que la lésion parahilaire jouxtant la voie biliaire droite ou gauche ou les deux constituait la meilleure indication théorique pour les métastases hépatiques. Cette localisation constituant une contre-indication à la chirurgie ou à l'ablation thermique. Une seconde indication serait l'approche palliative en complément du traitement systémique pour autoriser des pauses de celui-ci (vacances thérapeutiques ou chronicisation).

La SNFGE a établi les critères suivants d'éligibilité pour les tumeurs hépatiques :

- tumeurs de moins de 6 cm ;
- nombre de lésions inférieur ou égal à 3 ;
- fonction hépatique suffisante Child A ou B7 ;
- volume de foie sain > 700 cm<sup>3</sup>.

Elle ne considère pas la proximité avec les voies biliaires ou les gros vaisseaux comme une contre-indication, contrairement à la proximité avec les structures digestives (duodénum, estomac). Par ailleurs, la SNFGE a précisé que les critères de taille dépendaient néanmoins de la technique utilisée pour limiter les marges liées aux mouvements respiratoires (et donc de l'appareil utilisé).

La SFRO fait référence aux critères retenus dans les recommandations RECORAD<sup>45</sup> qui sont en cours de publication, ils concernent :

- nombre de lésions inférieur ou égal à 3 ;
- taille des tumeurs ne dépassant pas 5 cm ;
- parenchyme de foie sain soit d'au moins 700 cm<sup>3</sup>.

### 5.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Six parties prenantes ont défini la place de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques. Les positions ne sont pas totalement homogènes néanmoins, sur la base des pratiques actuelles, il se dégage un point de convergence pour réserver la SBRT à un traitement en ultime recours pour les CHC. Pour les métastases hépatiques plusieurs situations ont été citées.

Le CNPOM considère que ce traitement s'adresserait principalement aux CHC de petits volumes non opérables et aux métastases lorsqu'elles sont peu nombreuses. Sur la base des expériences chinoise ou japonaise, la question de son utilisation en association avec la chirurgie ainsi qu'en présence d'une thrombose portale mais avec des protocoles adaptés, serait soulevée.

Selon le CNPHGE, la SBRT est proposée en dernière intention lorsque la chirurgie ou la radiofréquence ne sont pas possibles. Dans le cas du CHC, elle peut constituer un traitement d'attente avant la greffe hépatique (bridge to transplant). Pour les métastases hépatiques, elle s'intègre régulièrement dans une stratégie comportant également chirurgie et RF (soit en cas de récurrence sur un site de RF, soit dans le cadre de traitement de plusieurs métastases dont certaines seront accessibles en RF et d'autres en SBRT).

Selon la SFR, la SBRT est utilisée comme traitement de recours lorsque les autres traitements locaux (chirurgie, radiofréquence, cryothérapie, chimio-embolisation, radio-embolisation, alcoolisation, ...) ne sont pas adaptés à la prise en charge du patient. La SBRT fait partie de l'arsenal thé-

---

<sup>45</sup> Seconde édition du guide des procédures de Radiothérapie, guide établi selon un consensus nommé RECORAD car il déclinera des **RECo**mmandations pour la **RAD**iothérapie.

rapeutique disponible pour la prise en charge de ces lésions. La SFR considère que lorsque plusieurs approches sont possibles, le positionnement des différentes techniques de destruction locale les unes par rapport aux autres devrait faire l'objet d'études prospectives (études de stratégie) incluant des évaluations médico-économiques.

La SFCO estime que la place de la SBRT dans la stratégie thérapeutique du CHC est très limitée. La SBRT vit surtout des contre-indications des autres techniques ce qui n'est pas très bon pour développer une technique. Pour les métastases, elle peut constituer un complément à la chirurgie et à l'ablation pour les tumeurs centro-hilaires ou un traitement palliatif en cas de chronicisation de la maladie.

La SFPM, a bien rappelé que cette question était hors du champ de leurs compétences, néanmoins elle constate que la SBRT était souvent proposée comme une véritable alternative quand les autres techniques n'étaient pas possibles.

Pour la SFRO, la SBRT doit être considérée comme un outil thérapeutique majeur dans la prise en charge de la maladie oligométastatique hépatique, à l'instar de son positionnement dans la maladie oligométastatique pulmonaire. Si une dose équivalente biologique suffisante est délivrée son efficacité et sa faible morbidité la placeraient au même niveau que les techniques plus invasives comme la radiofréquence, avec des résultats récents supérieurs<sup>46</sup>. La SFRO a insisté sur le fait que les objectifs à considérer pour les métastases étaient la survie sans traitement systémique et la toxicité pour apprécier qualité de vie des patients et non l'amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence hors de la zone traitée.

Concernant le CHC, la SFRO, considère que la SBRT permettrait d'obtenir le contrôle chez des patients chez qui aucune thérapeutique curative ne peut être proposée, elle est moins invasive que les autres techniques réalisées à visée palliative. Toutefois, la SFRO estime que des études contrôlées sont nécessaires pour définir le positionnement de cette technique dans les autres situations.

#### **5.1.4 Toxicité de la SBRT**

Interrogées sur les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT, les parties prenantes ayant répondu à cette question (CNPOM, CNPHGE, CPRF SFR, SFCO et SFRO) ont, en règle générale, cité les événements observés dans la littérature analysée dans le rapport. Aucun événement secondaire particulier, qui serait imputable à la SBRT et non répertorié dans la littérature n'a été rapporté par les parties prenantes.

Le CNPOM a cité : la toxicité hépatique, le risque de perforation en cas d'irradiation à fortes doses des organes creux, la thrombopénie et le risque de complications postopératoires en cas de protocole associant la radiothérapie et la chirurgie. Le CNPOM estime que le volume traité et la fonction hépatique sont d'une importance majeure dans la prédiction de la toxicité attendue.

Pour le CNPHGE, les effets secondaires les plus fréquents sont : l'asthénie, les nausées, les douleurs abdominales et une élévation transitoire des transaminases. Les effets rares mais graves sont les ulcères gastriques ou duodénaux, l'hémorragie digestive. La décompensation hépatique survient dans moins de 6 % des cas, et plutôt chez des patients porteurs de CHC avec foie cirrhotique Child B.

Le CPRF, SFR et la SFCO n'ont pas d'informations supplémentaires par rapport à celles déjà présentes dans le rapport. La SFCO a néanmoins précisé que les risques principaux concernaient moins le foie que les tubes creux (ulcères et perforations).

La SFRO a précisé que si les indications étaient bien posées et les contraintes aux organes à risque respectées, les effets secondaires sont majoritairement de grade 1 et 2. Des perturbations du bilan hépatique transitoires, des gastrites ou duodénites pour les lésions proches du tube diges-

<sup>46</sup> La SFRO n'a cependant pas indiqué la référence des études qui montrent ces résultats.

tif ont été relevées. Des complications aiguës liées à la pose de fiduciaires peuvent également être observées.

## 5.2 Modalités et protocoles de traitement des tumeurs hépatiques

### 5.2.1 Hétérogénéité des protocoles de traitement

Les parties prenantes qui ont répondu à la question ont dans leur ensemble, indiqué l'absence de protocoles de traitement standard.

La SFPM a confirmé la très grande hétérogénéité voire la disparité dans les protocoles de traitement. Elle a néanmoins indiqué la prochaine publication d'un rapport de l'*International Commission on Radiation Units* (ICRU), qui détaillera des modalités de prescription des traitements par irradiation en conditions stéréotaxiques et leur *reporting*.

Le CNPOM a également confirmé l'absence de protocole standard. L'hétérogénéité de prescription selon le CNPOM doit prendre en compte l'isodose de prescription, éventuellement le volume et le siège (en cas de proximité d'organe creux : modification de la dose pour réduire le risque de complication) et l'analyse de la relation dose-efficacité qui doit être établie pour ces fractionnements non conventionnels.

Le CNPHGE a mentionné que les schémas publiés<sup>47</sup> en France préconisaient des séquences de 3 x 15 Gy ou 3 x 20 Gy pour les CHC ou les métastases hépatiques. Le CNPHGE a néanmoins précisé qu'il était possible de fractionner plus la dose si les contraintes de dose aux organes à risque ne pouvaient être respectées en 3 ou 4 fractions.

LA SFCO dit ne pas avoir connaissance d'un protocole de traitement commun.

Selon la SFRO, les prochaines recommandations RECORAD<sup>48</sup> ont pour objectif **d'homogénéiser** les pratiques. Elles indiquent que les protocoles préconisés sont 45 Gy en 3 fractions ou 60 Gy en 3 ou 4 fractions en respectant les contraintes aux organes à risque. En cas de parenchyme altéré ou d'organe à risque altéré à proximité, des doses quotidiennes et totales plus faibles sont recommandées.

### 5.2.2 Modalité de traitement par dose unique : radiochirurgie

Pour les quatre parties prenantes qui ont répondu à la question, il s'agit d'une modalité qui reste à documenter.

Selon le CNPOM, la modalité de traitement en dose unique est probablement une voie à explorer. Cette question n'est pas propre aux tumeurs hépatiques primitives ou secondaires mais concerne toutes les stratégies de radiothérapie hypofractionnée, particulièrement en situation palliative.

Pour la SFPM, dans l'absolu l'irradiation en dose unique est possible (a été fait dans le cadre d'essais cliniques), elle s'adresse généralement à des volumes de petite taille (quelques cm<sup>3</sup>). Une des problématiques de la dose unique est la toxicité associée aux tissus et organes sains, notamment ici le foie.

Pour le CNPHGE, Il n'y a actuellement pas assez de recul pour proposer la radiochirurgie dans cette indication.

Pour la SFRO, cette modalité n'est pas recommandée.

<sup>47</sup> Sans indiquer les références.

<sup>48</sup> Seconde édition du guide des procédures de Radiothérapie, guide établi selon un consensus nommé RECORAD, car il déclinera des **RECo**mmandations pour la **RADi**othérapie.

## 5.3 Exigences de la SBRT

Selon leurs spécialités, différentes parties prenantes ont décrit les exigences spécifiques à la SBRT. Elles concernent les aspects réglementaires, techniques, d'assurance et contrôle qualité.

### 5.3.1 Exigences réglementaires

L'ASN a rappelé que les exigences relatives à la radioprotection des patients pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques ont fait l'objet quelle que soit la localisation prise en charge, d'une délibération du Collège de l'ASN en août 2011 (59). Ainsi, l'ASN considère que le traitement de lésions intra ou extracrâniennes par une dose unique ou fractionnée de rayonnements ionisants en conditions stéréotaxiques est un acte de radiothérapie. De ce fait, il doit être soumis aux règles d'autorisation, d'assurance de qualité et critères d'agrément applicables à la radiothérapie externe.

### 5.3.2 Exigences techniques

Le CNPHGE, considère que les enjeux techniques de la radiothérapie stéréotaxique hépatique sont complexes, ils comportent :

- l'installation d'une contention permettant un repositionnement précis du patient ;
- la délimitation précise du volume cible sur un scanner sans injection (nécessaire à la dosimétrie) réalisé en 4D pour tenir compte des mouvements du foie liés à la respiration. La tumeur n'étant en général pas visible sur un scanner sans injection, cette délimitation suppose la fusion avec un scanner injecté ou une IRM (en particulier pour les CHC) ;
- la prise en compte des mouvements respiratoires :
  - réalisation d'un scanner 4D prenant en compte la position de la tumeur suivant les différentes phases respiratoires, aboutissant à des marges nécessaires de l'ordre de 2 cm dans l'axe supéro-inférieur (tête-pieds) ;
  - limitation des mouvements respiratoires (compression abdominale) ou technique de *gating* (irradiation uniquement dans une phase respiratoire) : ces techniques permettent de réduire le volume de foie sain irradié ;
  - ou suivi en temps réel par la machine de traitement de la cible (à l'aide de fiduciaires préalablement implantés) possible avec le Cyberknife ;
- le contrôle de positionnement du patient et de la cible à chaque séance de traitement.

### 5.3.3 Exigence de formation des professionnels

Étant donné la complexité de la technique, ainsi que le degré d'exactitude et de précision qu'elle impose, l'ASN considère qu'au-delà de la formation initiale, une formation complémentaire théorique et pratique en radiothérapie stéréotaxique est nécessaire pour les professionnels concernés (oncologues radiothérapeutes, personnes spécialisées en radiophysique médicale, neurochirurgiens, manipulateurs en électroradiologie médicale).

La SFRO considère par ailleurs que la formation des professionnels est plus importante que les équipements.

### 5.3.4 Exigence de contrôle qualité

L'exigence de contrôle qualité a particulièrement été soulignée par la SFPM et l'ASN.

La SFPM, considère que pour une prise en charge sécurisée, une organisation extrêmement rigoureuse doit être mise en place, tant au niveau médical que technique ; dès le choix de la technique jusqu'au suivi des patients. Pour les centres souhaitant mettre en œuvre cette technique de traitement un audit dosimétrique très proche des conditions cliniques devrait être exigé avant le premier traitement et régulièrement réévalué. Une évaluation (traçabilité) des patients au niveau national ou interrégional comprenant les prérequis cliniques apparaît indispensable.



L'ASN estime également qu'il conviendrait de définir les modalités spécifiques de contrôle de qualité interne et externe des équipements et dispositifs, en incluant les différentes modalités d'imagerie associées, dont l'imagerie par résonance magnétique, nécessaires à la mise en œuvre de l'acte de radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

L'ASN recommande que soit élaboré un guide de bonnes pratiques concernant l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée.

Dans cette optique la SFPM a annoncé la publication en 2016 d'un document destiné à aider les équipes de physique médicale et de radiothérapie de dans la mise en place d'un programme d'assurance de la qualité portant sur les irradiations en conditions stéréotaxiques (intra et extra crâniennes). De même elle produira en 2016 des « recommandations » professionnelles concernant les ressources humaines en physique médicale adaptées en particulier pour les techniques d'irradiations en conditions stéréotaxiques, comme cela est suggéré dans les recommandations issues du rapport du GP MED ASN.

## **5.4 Inconvénients et limites de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques**

Concernant les inconvénients et limites, l'ASN considère que l'impact d'une erreur lors d'un traitement par irradiations hypofractionnées en conditions stéréotaxiques est bien plus significatif que pour les autres traitements radiothérapeutiques. Cette spécificité est liée notamment aux doses élevées délivrées à chaque fraction ou à des forts gradients de dose entre volume tumoral et organes à risque.

L'ASN renvoie ainsi au bulletin n°9 sur la sécurité du patient consacré aux « Irradiations hypofractionnées de haute précision »<sup>49</sup>, publié en juin 2016. Il montre qu'une forte proportion des événements survenus au cours d'irradiations hypofractionnées de haute précision en conditions stéréotaxiques, et déclarés à l'ASN, ont été classés au niveau 2 ou plus sur l'échelle ASN / SFRO<sup>50</sup>, ce qui signifie qu'ils ont eu ou sont susceptibles d'avoir des conséquences cliniques pour le patient. À l'inverse des irradiations hypofractionnées, les événements survenus au cours des autres types de traitements sont quasiment tous classés à un niveau 0 ou 1 et sont donc sans conséquence clinique pour le patient.

L'IRSN au même titre que l'ASN souligne essentiellement les risques liés à l'hypofractionnement et renvoie également à ce même Bulletin N°9 « La sécurité du patient » consacré aux « Irradiations hypofractionnées de haute précision » publié par l'ASN en mai 2016.

Pour la SFRO, les exigences et les inconvénients sont ceux de toute irradiation hypofractionnée à forte dose par fraction sur des cibles mobiles avec la respiration. Ces exigences et inconvénients sont bien connus par les centres qui réalisent des irradiations du foie car tous ont une expérience de traitement des lésions pulmonaires primitives ou secondaires.

La SFRO considère que dans le cadre des recommandations cliniques actuelles, il n'existe pas de limites. Pour elle, les limites que connaissent les radiologues interventionnels pour la radiofréquence ne sont pas des limites en SBRT, mais elle n'a pas donné plus d'explications.

---

<sup>49</sup> <http://professionnels.asn.fr/Activites-medicales/Radiotherapie/Bulletin-La-securite-du-patient/9-Irradiations-hypofractionnees-de-haute-precision>.

<sup>50</sup> <http://www.asn.fr/Media/Files/Echelle-ASN-SFRO-pour-la-prise-en-compte-des-evenements-de-radioprotection-affectant-des-patients-dans-le-cadre-d-une-procedure-de-radiotherapie>.

## 5.5 Technique ou matériel recommandé pour le traitement des tumeurs hépatiques par SBRT

Les parties prenantes ont été interrogées sur la technique ou le matériel qu'ils considéraient comme les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques.

Selon le CNPOM, la question est plus celle de la maîtrise du matériel et de l'ensemble du processus de traitement, que celle du matériel en soi. Cela implique la maîtrise de la dosimétrie, de la définition des volumes, du contrôle de la position de la cible, ...

La SFPM considère qu'il n'est pas possible dans l'absolu de répondre simplement à cette question. Elle estime que l'importance de l'expertise pratique du centre de radiothérapie est plus déterminante que l'équipement lui-même, dans la sélection stricte des indications, dans la maîtrise rigoureuse de l'ensemble des processus particuliers à la SBRT, dans l'évaluation du soin et dans la sécurité du traitement.

Selon l'IRSN, les matériels de radiothérapie stéréotaxique qui ont les caractéristiques les plus appropriés sont les appareils dédiés. Ils intègrent un système d'imagerie RX avec gestion des mouvements intra fraction (*tracking*) permettant une très bonne précision balistique. Leurs débits de dose limités (< 10 Gy/minute) et leur technologie (pas de variation du débit intra-fraction, de la vitesse du bras...) limitent les risques induit par une technologie mal maîtrisée.

Le CNPHGE considère également que compte-tenu des spécificités des tumeurs hépatiques (visualisation à l'imagerie, et mouvements respiratoires), un appareil permettant le *tracking* semblerait plus approprié. Néanmoins il s'agit, selon le CNPHGE, d'un sujet très polémique et les avis sur ce point sont partagés : dans la majorité des cas, une technique de *gating* permettrait de traiter aussi bien, avec des marges de foie sain un peu plus importantes mais sans conséquences cliniques.

Selon la SFRO, il n'y a aucun argument pour conclure que les machines dédiées soient plus appropriées que les machines non dédiées au regard de la sécurité et de la finalité du traitement. C'est la maîtrise du processus de préparation et de traitement par les différents intervenants en tenant compte des avantages et des inconvénients de chaque technique et matériel qui permet de répondre aux exigences de sécurité. La formation est donc plus importante que les équipements.

## 5.6 Aspects de radioprotection

Sur le plan de la radioprotection, l'ASN en complément des éléments relatifs à l'amélioration de la radioprotection lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, présentés dans la délibération n° 2011-DL-0025 du 30 août 2011, l'ASN a demandé au Président du GPMED que soient établies des recommandations sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie et des pratiques associées, en se basant sur les meilleures pratiques existantes en France et à l'étranger, et que soit lancée une réflexion sur le cadre réglementaire applicable à la mise en place de ces techniques. Sous le terme générique de « nouvelles techniques et pratiques » sont notamment inclus les irradiations en conditions stéréotaxiques ;

Pour l'ASN, les **12 recommandations (5)** établies par le groupe de travail et énumérées dans l'avis du GPMED ouvrent des perspectives pour améliorer l'accompagnement des centres qui proposent ces nouvelles techniques ou qui envisagent de les acquérir ou de développer de nouvelles pratiques à partir de techniques existantes.

Parmi elles, l'ASN souligne en particulier :

- la mise en place d'audits cliniques par les pairs ;
- l'adaptation des moyens humains lors de la mise en place et de l'utilisation de techniques innovantes ou spéciales, en particulier en matière de physique médicale ;

- la prise en compte, dans les formations initiales et continues, des évolutions des techniques et des pratiques qui leur sont associées, et ceci dès leur émergence ;
- le développement du recueil prospectif des données concernant les patients bénéficiant de nouvelles techniques en radiothérapie ainsi que l'analyse de ces données ; cette recommandation, qui figurait déjà dans les conclusions de la conférence internationale de Versailles organisée par l'ASN en décembre 2009<sup>51</sup>, pose la question de la justification des nouvelles pratiques avant leur validation.

Selon le CNPOM, le développement de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques doit répondre aux exigences techniques de radioprotection et d'organisation telle que le propose l'ASN.

La SFPM en considérant la radioprotection dans un plan large et en se rapportant uniquement au patient, à propos de la partie technique qui est prépondérante pour ces techniques de traitement, a annoncé la publication en 2016 de deux documents (cf. 5.3.4), relatifs à l'assurance qualité et à la définition des ressources humaines adaptées pour la physique médicale.

Dans la même lignée, La SFRO qui participe aux sessions de travail du GPMED mentionne qu'elle doit organiser la mise en place d'un audit par les pairs dans le cadre d'un accompagnement des équipes qui souhaitent mettre en œuvre les nouvelles techniques de radiothérapie.

La SFRP, souligne que l'étape qui semble être la plus critique est celle du repositionnement. La SFRP considère que la caractéristique principale de la radiothérapie stéréotaxique réside dans sa précision millimétrique ; la garantie de cette précision passe par l'utilisation de moyens de contention élaborés et des techniques de compression abdominale qui permettent l'immobilisation parfaite du patient et de l'organe.

## 5.7 Position générale des parties prenantes

Il a été demandé aux parties prenantes de décliner leur position générale quant au traitement des tumeurs hépatiques par SBRT, (L'ASN, l'IRSN et la SFRP n'ont pas répondu à cette question).

Le CNPOM considère que la poursuite d'études dans ce domaine est indispensable pour en préciser les indications et les modalités optimales.

Pour le CNPHGE, sous réserves que les indications soient bien posées et que la technique soit bien maîtrisée (les enjeux de prise en compte des mouvements liés à la respiration sont déterminants), la stéréotaxie hépatique est une technique ablatrice non invasive et sûre et présente de très bons résultats.

Le CPRF SFR, considère que la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs hépatiques est un traitement utilisé en pratique et qui a déjà trouvé sa place, en particulier lorsque les autres traitements destructeurs locaux ne sont pas réalisables. Le CPRF SFR, précise néanmoins que ce traitement doit être réalisé dans le cadre strict d'équipes expérimentées disposant d'une technologie adaptée et mettant en œuvre des processus d'assurance qualité, d'évaluation des pratiques, dans un contexte pluridisciplinaire.

La SFCO estime que la SBRT pourrait, pour les métastases, compléter l'arsenal thérapeutique pour les lésions para-hilaires ou en cas de chronicisation de la maladie. Pour les CHC, la SFCO estime que la SBRT a assez peu de place et que des études sont nécessaires.

Selon la SFPM, l'irradiation en conditions stéréotaxiques du foie est proposée à des patients qui ne pouvaient pas être traités en radiothérapie précédemment. La SFPM considère que la SBRT permet d'élargir l'offre des soins possibles aux patients et qu'elle a sa place parmi les techniques de traitement ablatives non chirurgicales. Pour la SFPM ces traitements apportent une solution

---

<sup>51</sup> <http://www.french-nuclear-safety.fr/ASN/Professional-events/International-Conference-on-Modern-Radiotherapy-2-4-December-2009>.

efficace pour le patient au niveau de la qualité de vie dans le contexte de leur maladie (réduction du nombre de séances, toxicité).

La SFRO est très favorable au développement de la radiothérapie stéréotaxique hépatique, par des équipes qui ont suivi la formation proposée par son organisme de DPC en collaboration avec la SFPM (AFCOR, actuellement 32 binômes médecins-physiciens formés) qui respecteront les recommandations RECORAD et qui enregistreront leurs données dans le registre s'il est accepté par la FSM.

## Conclusion

Les parties prenantes ont indiqué que la SBRT était déjà réalisée en pratique. Si les indications ne semblent pas être totalement homogènes, les critères d'éligibilité semblent néanmoins concerner la taille des lésions, leurs nombres et le volume de foie sain.

Concernant la place de la SBRT dans la stratégie thérapeutique, les positions des parties prenantes ne sont pas homogènes notamment pour les métastases hépatiques où la SBRT a été positionnée dans plusieurs situations :

- en tant que traitement de recours quand les autres thérapies ne sont pas possibles ;
- en concurrence avec les autres techniques ablatives notamment la radiofréquence ;
- en tant que traitement de sauvetage en cas de récurrence ;
- ou encore s'intégrerait dans une stratégie thérapeutique en complément de la chirurgie ou des autres techniques ablatives.

Pour le CHC, sur la base des pratiques actuelles, il se dégage un point de convergence pour réserver la SBRT en « ultime recours » aux lésions de petites tailles ( $\leq 5$  cm), inopérables et inéligibles aux autres thérapies locales.

En règle générale, les indications sont posées au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il n'existe pour l'instant pas de critères d'éligibilité consensuels ni de protocoles standards de traitement.

Selon le CNPOM des études sont nécessaires pour définir précisément les indications et les parties prenantes dans leur ensemble ont noté le besoin de données, lorsque plusieurs modalités thérapeutiques sont possibles afin de définir la stratégie thérapeutique optimale.

Concernant le traitement en dose unique, la position des parties prenantes était convergente sur le besoin d'explorer plus avant cette modalité qui ne peut actuellement être recommandée dans la pratique clinique.

Les parties prenantes ont rappelé les limites de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques. Elles concernent toute irradiation hypofractionnée en conditions stéréotaxiques sur des cibles mobiles (respiration), l'impact d'une erreur est bien plus significatif que pour les autres traitements de radiothérapie.

Les parties prenantes ont ainsi indiqué, compte tenu des doses élevées par fraction et des forts gradients de dose entre volume tumoral et organes à risque, les exigences liées à l'utilisation de la SBRT en termes de contention et de maîtrise de la définition de la cible pour garantir une précision balistique.

De façon unanime les parties prenantes ont rappelé les obligations de se conformer aux exigences de radioprotection et d'organisation proposées par l'ASN et ont mis en avant les besoins de formations.

La SFPM et la SFRO ont présenté les mesures entreprises par leur organisme pour satisfaire notamment aux recommandations de l'ASN.

La SFRO a précisé que la seconde édition du guide des procédures de Radiothérapie nommé « RECORAD » était actuellement en cours d'élaboration et que le document déclinera des recommandations visant à homogénéiser les pratiques. La publication devrait intervenir en 2016. De même, elle a signalé son projet de mettre en place en partenariat avec la SFPM un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique des tumeurs hépatiques. Un tel registre n'existe pas aujourd'hui ainsi que l'ensemble des parties prenantes l'ont indiqué.

La SFPM produira en 2016 deux documents relatifs aux techniques d'irradiations en conditions stéréotaxiques, le premier permettra aux équipes de physique médicale et de radiothérapie de mettre en place un programme d'assurance qualité et le deuxième concernera les « recommandations » relatives aux ressources humaines en physique médicale adaptées à ces techniques.

Enfin, les parties prenantes n'ont pas identifié d'études cliniques, de recommandations ou de rapports d'évaluation technologiques répondant aux critères de sélection adoptés dans cette évaluation et qui n'auraient été pris en compte.

## 6. Synthèse

Dans le cadre du Plan cancer 2009-2013<sup>52</sup> (mesure 22.3), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) a déposé à la HAS une demande d'évaluation de la radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques (SBRT) dans le traitement des tumeurs primitives et secondaires non opérables de localisation hépatique, en vue de son inscription à la CCAM.

Pour rappel, en 2006 une première évaluation technologique de la radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques a été réalisée par la HAS et portait sur sept indications. Un avis favorable a été rendu pour l'inscription de cet acte dans les indications suivantes : tumeurs du rachis et certaines tumeurs broncho-pulmonaires.

Pour les tumeurs hépatiques non opérables, la HAS avait considéré, que le service attendu était indéterminé et avait préconisé l'inscription de l'acte en phase de recherche clinique avec un objectif de recueil des données suivantes :

- données de tolérance et de contrôle locorégional ;
- suivi à long terme des patients (contrôle local) ;
- précision du type, du volume et de la topographie de la tumeur concernée ;
- positionnement de l'acte par rapport aux thérapeutiques existantes ;

L'objectif du présent rapport était de faire un état des lieux de la littérature actuellement disponible, d'analyser les données d'efficacité et de sécurité et de recueillir tous les éléments susceptibles de permettre une définition de l'indication et de la place de l'acte dans la stratégie thérapeutique.

À l'issue de l'analyse de la littérature, il apparaît que les données cliniques sont issues pour la plupart de séries de cas, monocentriques, non comparatives, majoritairement rétrospectives présentant des hétérogénéités et biais multiples. Les données recueillies ne peuvent par ailleurs ni être compilées ni être comparées en raison de l'hétérogénéité des études en termes de caractéristiques des patients et des traitements.

Ainsi, les résultats de l'analyse de la littérature ne permettent, ni de définir l'indication, ni de conclure de façon formelle à l'efficacité et à la sécurité du traitement du CHC et des métastases hépatiques par SBRT, ni de positionner la SBRT par rapport aux autres thérapeutiques locales du fait de l'absence de données comparatives. Les auteurs des études analysées, les agences d'évaluation des technologies de santé et les experts étrangers qui ont élaboré les recommandations relatives au traitement du CHC et des métastases hépatiques soulignent les limites des données publiées et recommandent, la réalisation d'études cliniques prospectives avec un effectif et des durées de suivi appropriés afin de pouvoir statuer sur les effets réels de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques.

L'interrogation des parties prenantes a permis de documenter un certain nombre de points.

Les parties prenantes reconnaissent l'absence de recommandations permettant de standardiser les indications, les critères d'éligibilité ainsi que les protocoles de traitement.

Elles s'accordent toutefois, pour le carcinome hépatocellulaire, sur le fait que la SBRT s'adresserait aux petites tumeurs inopérables dans les situations où aucun autre traitement local (chirurgie, radiofréquence, cryothérapie, chimio-embolisation, radio-embolisation, alcoolisation ...) n'est adapté. Pour les métastases hépatiques, les positions des parties prenantes ne sont pas totalement homogènes, la SBRT a été proposée dans plusieurs situations.

<sup>52</sup> Ministère de la santé et des sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan Cancer 2009-2013. Mesure 22.3 : actualiser les recommandations de bonnes pratiques concernant les techniques de traitement en radiothérapie et leurs indications. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer ; 2009.  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_plan\\_cancer\\_2009\\_2013.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_plan_cancer_2009_2013.pdf)

La définition de la place dans la stratégie thérapeutique et le positionnement des différentes techniques de destruction locale les unes par rapport aux autres doit selon les parties prenantes faire l'objet d'études prospectives comparatives incluant des évaluations médico-économiques.

Par ailleurs, les prochaines recommandations RECORAD<sup>53</sup> vont, selon la SFRO, définir les indications et les protocoles de traitements afin de permettre une homogénéisation des pratiques en France<sup>54</sup>.

Les parties prenantes ont également souligné les risques et limites de cette modalité de traitement hypofractionnée (forte dose par fraction) notamment sur les cibles hépatiques mobiles (respiration). Une erreur lors d'un traitement par SBRT est bien plus significative que pour les autres traitements.

Ainsi, les exigences spécifiques de cette modalité de traitement hypofractionnée en termes de radioprotection et d'assurance qualité ont été reconnues par les parties prenantes qui ont en règle générale préconisé la maturité des centres en termes : d'expérience, de ressources suffisantes, de compétences spécifiques et d'organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité.

La SFRO et la SFPM s'inscrivent dans les recommandations issues du rapport du GPMED ASN relatif aux conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie et des pratiques associées et ont mis en perspective, plusieurs mesures pour y satisfaire, notamment :

- un document d'aide à la mise en place d'un programme d'assurance de la qualité portant sur les irradiations en conditions stéréotaxiques (SFPM, publication prévue pour 2016) ;
- des « recommandations » professionnelles concernant les ressources humaines en physique médicale adaptées en particulier pour les techniques d'irradiations en conditions stéréotaxiques (SFPM, publication prévue pour 2016) ;
- la mise en place d'une organisation pour réaliser des audits par les pairs dans le cadre d'un accompagnement des équipes qui souhaitent mettre en œuvre les nouvelles techniques de radiothérapie (SFRO) ;
- la mise en place d'un registre de recueil des données (procédure en cours partenariat SFRO et SFPM). L'enregistrement des données pourrait alors débuter dans un an.

Au regard de ces éléments, la HAS considère qu'il est prématuré de valider la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs hépatiques pour une utilisation en routine et pour une prise en charge par la collectivité. Elle préconise son utilisation dans le cadre strict de la recherche clinique par des centres expérimentés possédant de ressources suffisantes, des compétences spécifiques et une organisation garantissant le respect des procédures d'assurance qualité.

---

<sup>53</sup> Seconde édition du guide des procédures de Radiothérapie, guide établi selon un consensus nommé RECORAD car il déclinera des RECommandations pour la RADiothérapie.

<sup>54</sup> Depuis l'interrogation de la SFRO, les RECORAD relatives à la radiothérapie des tumeurs hépatiques ont été publiées (juillet 2016). Ces recommandations définissent le protocole de traitement (volume cible, dose total de traitement, fractions de doses...) et les techniques de radiothérapie possibles et recommandées pour les tumeurs hépatiques. Elles confirment par ailleurs les données relatives aux indications citées par les parties prenantes dans leurs réponses aux questionnaires.

## Annexe 1. Aspects réglementaires

### ► Réglementation relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux

Seuls les dispositifs médicaux marqués CE par leurs fabricants au titre de la directive européenne 93/42/CEE<sup>55</sup>, sont susceptibles de pouvoir être achetés en vue de constituer une installation de radiothérapie ou un élément de cette installation (86). Les équipements utilisés en radiothérapie sont aujourd'hui des dispositifs médicaux classe IIb<sup>56</sup>.

### ► Réglementation relative à l'autorisation d'utiliser des dispositifs de radiothérapie externe

L'utilisation des dispositifs de radiothérapie externe émettant des rayonnements ionisants nécessite une double autorisation (86) :

- L'autorisation d'activité de traitement du cancer accordée par l'agence régionale de santé en vertu de l'article L. 6122-1 du code de la santé publique, dans les conditions prévues aux articles R. 6123-86 à R. 6123-89, R. 6123-93 et D. 6124-133 du même code ;
- L'autorisation d'utilisation d'accélérateurs d'électrons à usage médical prévue par l'article L. 1333-4 du code de la santé publique. Cette autorisation est délivrée par l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) dans les conditions prévues par les articles R. 1333-23 et suivants du même code.

### ► Réglementation applicable en matière de contrôle de qualité et de contrôle de radioprotection des dispositifs

Les installations de radiothérapie externe sont soumises à un double régime de contrôle. Celui prévu par l'article L. 5212-1 du code de la santé publique et les articles R. 5212-25 à R. 5212-35, en vertu de l'arrêté du 3 mars 2003 sur l'ensemble des dispositifs médicaux utilisés pour la réalisation des actes de radiothérapie<sup>57</sup>.

Ce contrôle est à la fois, **interne**, réalisé par l'exploitant des dispositifs ou sous sa responsabilité par un prestataire externe de son choix et **externe**, réalisé par un organisme de contrôle indépendant agréé par l'ANSM. Dans les 2 cas les contrôles sont réalisés selon des modalités fixées par décisions du directeur général de l'ANSM. Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux a pour objet le contrôle des caractéristiques et performances de ces dispositifs.

L'installation de radiothérapie externe est également soumise aux contrôles de radioprotection prévus par l'article R. 231-84 du code du travail (86).

### ► Réglementation applicables en matière de matériovigilance et de radioprotection

- La déclaration d'événement significatif de radioprotection (ESR) survenus en radiothérapie à l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), ainsi qu'au Directeur général de l'Agence Régionale de Santé dès lors qu'un patient impliqué: articles L.1333-3 et R.1333-109 du CSP ;
- La déclaration des incidents de matériovigilance mettant en cause un dispositif médical de radiothérapie à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : articles L.5212-2 et R.5212-14 du CSP.

<sup>55</sup> Conseil des communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. Journal Officiel des Communautés Européennes 1993 : L 169/1-43.

<sup>56</sup> L'annexe IX de la directive 93/42/CEE définit les critères de classification des DM en 4 classes, en fonction du caractère invasif, de la durée d'exposition du patient et de la localisation anatomique. Cette classification a vocation à proportionner le niveau de contrôle avant mise sur le marché.

<sup>57</sup> Arrêté du 3 mars 2003 fixant les listes des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité mentionnés aux articles L. 5212-1 et D. 665-5-3 du code de la santé publique. Journal officiel 2003 ;19 mars :4848-9.



- L'outil de télé-déclaration des événements significatifs de radioprotection à l'ASN et de signalement à l'ANSM pour la radiothérapie est le site <https://vigie-radiotherapie.asn.fr/>, il s'inscrit dans le cadre du portail unique de déclaration mis en place par le Ministère de la Santé.
- L'ordonnance n° 2016-128 du 10 février 2016 portant diverses dispositions en matière nucléaire (pas encore en vigueur en juin 2016) et notamment son article L.1333-13 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032003979&categorieLien=id>).

## Annexe 2. Scores et classifications

### Score de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (17)

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40

Score total	Classe
5 et 6	A
7 à 9	B
10 à 15	C

Le score CTP est obtenu par addition des points de chaque paramètre (17).

### Score MELD (Model for end-stage liver disease)

Le score de MELD permet de grader la sévérité de l'insuffisance hépatique selon des valeurs de laboratoire objective : le taux de créatinine (fonction rénale), l'INR (mesure de la coagulation) et le taux de bilirubine (fonction métabolique du foie). Ce score qui peut s'échelonner de 0 à > 50 points est indicatif du risque de décès sans transplantation hépatique.

La formule qui permet de calculer le score MELD est la suivante :

$$(0,957 \times \log_e \text{ créatinine (mg/dl)} + 0,378 \times \log_e \text{ bilirubine (mg/dl)} + 1,12 \times \log_e \text{ INR} + 0,643) \times 10$$

<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>.

### Classification BCLC

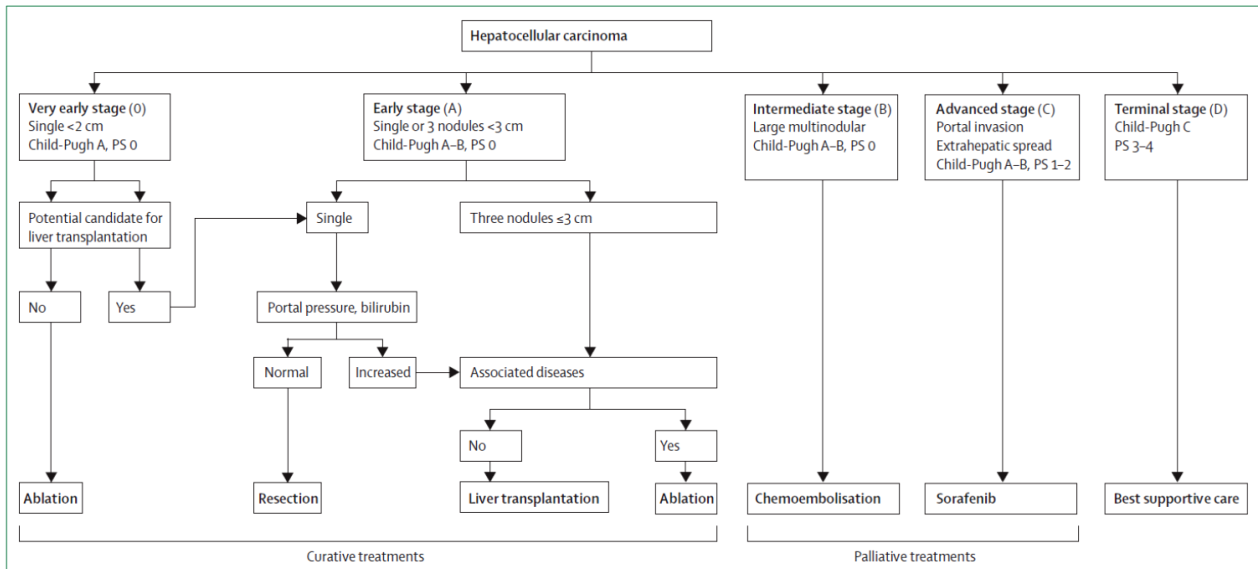
La classification BCLC a identifié 5 catégories différentes de patients en associant l'indice de performance, les caractéristiques de la tumeur, la fonction hépatique (selon la classification de Child-Pugh) et les symptômes liés au cancer. Les décisions relatives au traitement se basent ensuite sur ces catégories.

- **Stade 0 (très précoce)** : indice de performance 0, tumeur unique de moins de 2 cm, pas de hausse de la pression dans la veine porte et taux normal de bilirubine (Child-Pugh A) ;
- **Stade A (précoce)** : indice de performance 0, tumeur unique de moins de 5 cm, ou au plus 3 tumeurs mesurant toutes moins de 3 cm. Pas de hausse de la pression dans la veine porte, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;
- **Stade B (intermédiaire)** : indice de performance 0, grosse tumeur multifocale, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;

- **Stade C (avancé)** : indice de performance (PS 1 ou 2), tumeur envahissant les vaisseaux sanguins ou cancer s'étant propagé vers d'autres emplacements, fonction hépatique (Child-Pugh A ou B) ;
- **Stade D (ultime)** : insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ou indice de performance (PS 3 ou 4).

<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/liver/staging>

### Classification BCLC et stratégie de traitement



D'après Forner et al. 2014, Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Alejandro Forner, Marine Gilibert, Jordi Bruix, Jean-Luc Raoul Nature Reviews Clinical Oncology 11, 525–535, 2014.

### Annexe 3. Échelle de toxicité CTCAE

La sévérité des toxicités peut être classée en fonction de l'intensité de leurs conséquences : il existe des échelles ou des scores validés sur un plan international, utilisés notamment dans le cadre de la recherche clinique et qui peuvent être adaptés à l'assurance qualité et à la gestion des risques.

Le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) V4.0<sup>58</sup>, système très largement validé et utilisé, reconnaît cinq niveaux de sévérité des toxicités et complications aiguës ou tardives.

- **Grade 1 (légère)** : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement ;
- **Grade 2 (modérée)** : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite le plus souvent un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement par irradiation ;
- **Grade 3 (sévère)** : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours ;
- **Grade 4 (très sévère)** : menace le pronostic vital. Impose des mesures de réanimation ;
- **Grade 5 (décès)** : complication mortelle.

<sup>58</sup> La version la plus récente (v 4.03), mais non traduite, peut se trouver suivant le lien : National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0, Bethesda : NCI ; 2009. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

## Annexe 4. Critères d'évaluation de la réponse tumorale

**Ce document provient du site InfoCancer : [www.infocancer.org](http://www.infocancer.org).**

<http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/essais-therapeutiques-recherche-clinique/les-criteres-de-jugement.html>

### RECIST

#### LE PRINCIPE

Les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable pour que les critères RECIST puissent s'appliquer.

#### Les lésions cibles

Elles sont choisies et identifiées lors de l'examen avant le début du traitement et seront utilisées tout au long du suivi. Ce sont des lésions mesurables, avec un maximum de dix lésions par patient et de cinq lésions par organe.

Le choix initial est laissé à l'appréciation du premier spécialiste qui choisira d'abord les plus volumineuses et les plus facilement mesurables, ensuite, il échantillonne, s'il en a la possibilité, différents organes et régions anatomiques.

La somme des plus grandes longueurs (SPGL) de toutes les lésions cibles est calculée et sert de référence au cours du suivi

#### Les lésions non cibles

Ce sont toutes les autres lésions, c'est-à-dire les lésions mesurables non incluses dans les lésions cibles et les lésions non mesurables.

### LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉPONSES

#### La réponse des lésions cibles

Elle est évaluée par le pourcentage de modification de la SPGL.

- La réponse complète (CR) c'est la disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines. En pratique, c'est l'équivalent d'une rémission ;
- La réponse partielle (PR) c'est la diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines ;
- La progression tumorale (PD) c'est l'augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions ;
- La stabilité tumorale (SD) c'est la diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

#### La réponse des lésions non cibles

Elle est estimée subjectivement par le médecin et trois types de réponse sont possibles :

- La réponse complète (CR) correspond à une disparition de toutes les autres lésions et la normalisation des marqueurs tumoraux
- La réponse incomplète/stabilité tumorale (SD) lorsque persiste une ou de plusieurs autres lésions et/ou persiste une valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales

- La progression tumorale (PD) c'est l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou une progression franche des autres lésions existantes.

#### **L'apparition de nouvelle(s) lésion(s)**

Elle est notée « non », s'il n'y a pas de nouvelle lésion, ou « oui », s'il apparait de nouvelles lésions.

#### **La réponse globale**

C'est une combinaison des différents types de réponses. Toute progression dans une des catégories fait classer la réponse globale comme une progression (PD).

## Annexe 5. Stratégie de recherche bibliographique sur la base Medline

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le tableau 10 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline.

Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est 468.

**Tableau 10. Stratégie d'interrogation documentaire dans la base de données Medline**

	Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période
	<b>Recommandations radiothérapie stéréotaxique du foie dans les tumeurs hépatiques</b>	<b>01/2009 – 02/2016</b>
Étape 1	("Liver Neoplasms/radiotherapy" OR "Carcinoma, Hepatocellular/radiotherapy")/de AND ("Stereotaxic Techniques"/de OR radiosurg*/ti,ab OR stereota*/ti,ab) OR ("Liver" AND ("Carcinoma/radiotherapy" OR "Neoplasms/radiotherapy" OR "Neoplasm Metastasis/radiotherapy"))/de OR ("Radiosurgery"/de OR (radiosurg* OR "stereotactic radiosurgery" OR "stereotactic body radiation therapy")/ti,ab OR ((stereota*/ti,ab OR "Stereotaxic Techniques"/de) AND (radiotherap*/ti,ab OR "Radiotherapy"/de OR "radiation therapy"/ti,ab))) AND ("Liver Neoplasms"/de OR hepatocarcinom*/ti,ab OR ("Liver"/de OR (liver* OR hepat*/ti) AND ((neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma* OR metastas*)/ti,ab OR "Carcinoma"/de))	
ET		
Tape 2	Health Planning Guidelines/de OR (recommendation* OR guideline*)/ti OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt	
	<b>Recommandations sur la radiothérapie stéréotaxique (sans indication)</b>	<b>01/2009 – 02/2016</b>
Tape 3	"Radiosurgery"/de OR radiosurg*/ti OR "stereotactic radiosurgery"/ti OR "stereotactic body radiation therapy"/ti OR ((stereota*/ti OR "Stereotaxic Techniques"/de) AND (radiotherap*/ti OR "Radiotherapy"/de OR "radiation therapy"/ti))	
ET		
Tape 2		
	<b>Recommandations sur les tumeurs hépatiques</b>	<b>01/2009 – 02/2016</b>
Tape 4	"Liver Neoplasms"/de OR hepatocarcinom*/ti OR ("Liver"/de OR liver*/ti OR hepati*/ti OR hepato*/ti) AND (neoplasm*/ti OR tumor*/ti OR tumour*/ti OR cancer*/ti OR carcinoma*/ti OR "Carcinoma"/de OR metastas*/ti))	

Type d'étude / sujet Termes utilisés		Période
ET		
Tape 2		
	Radiothérapie stéréotaxique du foie dans les tumeurs hépatiques	01/2009 – 02/2016
Tape 1		
ET		
Étape 5	(metaanalysis OR meta-analysis OR "meta analysis")/ti OR (meta-analysis OR "cochrane database syst rev")/pt OR ("systematic review"[title/abstract] OR "systematic overview"[TIAB] OR "systematic literature review")/ti,ab OR ("random allocation" OR "double-blind method" OR "single-blind method" OR "cross-over studies")/de OR "randomized controlled trial"/pt OR ("cohort studies" OR "longitudinal studies" OR "follow-up studies"] OR "prospective studies")/de OR (cohort stud* OR prospective stud* OR longitudinal stud* OR follow-up stud*)/ti OR ("Comparative Study" OR "Clinical Trial")/pt OR ("Clinical Trials as topic" OR "Case-Control Studies" OR "Retrospective Studies")/de OR (clinical trial* OR retrospective stud* OR comparative stud* OR versus OR clinical stud*)/ti OR Review/ti OR review/pt	

de: descripteur    ti: titre    ti, ab: titre/résumé    pt: type de document    \*:troncature



## Annexe 6. Recherche sur les sites internet

### ► Sites internet

Sont recherchés ici les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonnes pratiques publiées par différents organismes (agence d'éducation, société savante, ministère de la santé, ...).

### ► Liste des sites consultés

- Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
- Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
- Alberta Health Services - AHS
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
- Alberta Medical Association
- American Association for the Study of Liver Diseases - AASLD
- American College of Physicians - ACP
- American College of Radiology - ACR
- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology - ASTRO
- American Society of Clinical Oncology - ASCO
- Association Française pour l'Étude du Foie - AFEF
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical - ASERNIP
- Autorité de sûreté nucléaire - ASN
- Bibliothèque médicale Lemaniessier
- Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center - BCBS
- BMJ Clinical Evidence - BMJ CE
- British Columbia Cancer Agency - BC Cancer
- California Technology Assessment Forum - CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
- Canadian Liver Foundation
- Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC
- Cancer Care Ontario - CCO
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- Centre for Clinical Effectiveness - CCE
- CISMef
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
- CRD databases
- ETSAD (l'évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision)
- European Association for the Study of the Liver - EASL
- Euroscan
- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - FNCLCC
- GIN (Guidelines International Network)
- Government of South Australia
- Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
- Guidelines Finder (National Library for Health)
- Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
- Horizon Sanning - HS
- Horizon Scanning Centre
- Institut National du Cancer - INCa
- Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI

- Institute for Health Economics Alberta - IHE
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESS
- International RadioSurgery Association - IRSA
- Medical Services Advisory Committee - MSAC
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse - NGC
- National Health and Medical Research Council - NHMRC
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
- New Zealand Guidelines Group - NZGG
- Oncoline
- Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
- Oregon Health & Science University - OHSU
- Royal College of Radiologists - Coin Guidelines - RCR
- Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines - PHAC
- Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Société Française de Médecine Générale - SFMG
- Société Française de Physique Médicale - SFPM
- Société Française de Radiologie - SFR
- Société Française de Radiothérapie Oncologique - SFRO
- Société Nationale Française de Gastro-Entérologie - SNFGE
- Society of Radiographers - SOR
- State of the art Oncology in Europe - START
- Technology Assessment Unit of the MUHC
- The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care - SBU
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA

### ► Résultats des sites consultés

Cette recherche s'est faite en juillet 2015. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en février 2016 (la veille est effectuée jusqu'au passage en commission).

Les tableaux 11 et 12 présentent la liste des documents identifiés par cette recherche sur les sites français et étrangers

**Tableau 11. Documents identifiés par la recherche sur les sites Internet français**

Organisme	Type de document	Titre (année)
Association Française pour l'Étude du Foie	Diaporama AFEF internes 2015	Carcinome hépatocellulaire et cyberknife. 2015
Autorité de sûreté nucléaire	recommandations	Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie (2014)
Institut National du Cancer	recommandations	Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal (Label métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal - Synthèse) (2011)

Organisme	Type de document	Titre (année)
Institut National du Cancer	recommandations	Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal (Label métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal - Rapport intégral) (2011)
Institut National du Cancer	rapport d'enquête	Observatoire national de la radiothérapie - Situation fin 2013 et évolution depuis 2009 (2015)
Société Française de Radiothérapie Oncologique		Livre blanc de la radiothérapie en France Edition 2013
Société Française de Radiothérapie Oncologique	guide des procédures	Le Guide des procédures de Radiothérapie Externe 2007
Société Nationale Française de Gastro-Entérologie	référentiel	Carcinome hépatocellulaire : cancer primitif du foie (2014)

Tableau 12. Documents identifiés par la recherche sur les sites Internet étrangers

Organisme	Type de document	Titre (année)
Agency for Healthcare Research and Quality	rapport de technologie de santé	Local Therapies for Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma (2013)
Agency for Healthcare Research and Quality	rapport de technologie de santé	Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer (2012)
Agency for Healthcare Research and Quality	rapport de technologie de santé	Stereotactic Body Radiation Therapy (2011)
Alberta Health Services	recommandations	Treatment Guidelines : Hepatocellular Carcinoma (2015)
American Association for the Study of Liver Diseases	recommandations	Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update (2011)
American College of Radiology	recommandations	ACR–ASTRO Practice Parameter for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy (2014)
American College of Radiology	recommandations	Radiologic Management of Hepatic Malignancy - Narrative & Rating Table (2011)
American College of Radiology	tableaux d'évidence	Radiologic Management of Hepatic Malignancy - Evidence Table (2011)
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology	recommandations	Quality and Safety Considerations in Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (SRS/SBRT) (2011)
Canadian Liver Foundation	rapport de conférence de consensus	Hepatocellular Carcinoma : Consensus, controverses and future directions: A report from the Canadian Association for the Study of the Liver Hepatocellular Carcinoma Meeting (2015)
Canadian Liver Foundation	recommandations	Multidisciplinary Canadian Consensus Recommendations for the Management and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2011)
Centre fédéral d'expertise des soins de santé	rapport d'évaluation médico-économique	Innovative radiotherapy techniques : a multicentre time-driven activity-based costing study (2013)

Organisme	Type de document	Titre (année)
Cochrane Library	protocole	External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma (protocol) 2014
European Association for the Study of the Liver	recommandations	EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma (2012)
European Association for the Study of the Liver	recommandations	Erratum to: “EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma” (2012)
Government of South Australia	guide de parcours de soins	South Australian hepatocellular cancer pathway (2012)
Health Services Technology Assessment Text	rapport de technologie de santé	Local Therapies for Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma (AHRQ 2013)
Health Services Technology Assessment Text	rapport de technologie de santé	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases : systematic review and economic evaluation (2014)
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	note informative	Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe) (2014)
National Comprehensive Cancer Network	recommandations	NCCN guideline : Hepatobiliary Cancers (2015)
National Guideline Clearinghouse	recommandations	Management of hepatocellular carcinoma: an update. (American Association for the Study of Liver Diseases) (2010)
National Health Service (NHS)	rapport de technologie de santé	Stereotactic Body Radiotherapy Clinical review of the evidence of SBRT(2010)
National Health Service (NHS)	rapport de technologie de santé	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation (2014)
National Institute for Health and Clinical Excellence	guide de parcours de soins	Liver cancers overview (Nice pathway) (2015)
Washington State Health Care Authority	rapport de technologie de santé	Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (2012)

## Annexe 7. Sources de recherche des essais cliniques

### ► Liste des sources consultées

Les essais cliniques prévus ou en cours ou non encore publiés, évaluant l'efficacité et/ou la sécurité de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques primitives et secondaires, ont été recherchés en février 2016 sur :

- la base *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> ;
- la liste des programmes PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) et STIC (programme de soutien aux innovations couteuses) du ministère et de l'Institut national du cancer (INCa) :
  - <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/CKNO-HEP-Essai-de-phase-2-évaluant-l-efficacite-et-la-tolerance-d-une-radiotherapie-stereotaxique-chez-des-patients-ayant-un-carcinome-hepatocellulaire.-essai-clos-aux-inclusions> ;
  - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165346>.

### ► Résultats

La liste des essais identifiés et leurs caractéristiques sont présentées (tableaux 13, 14 et 15).

Un seul PHRC en cours a été identifié : « CKNO-HEP : Essai de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance d'une radiothérapie stéréotaxique, chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire ».

### Essais cliniques portant sur le traitement des tumeurs hépatiques primitives par SBRT

Dix-sept essais cliniques en cours ont été identifiés sur la base *ClinicalTrials.gov*, les principales caractéristiques sont décrites ci-dessous (Tableau 13).

Tableau 13. Essais cliniques portant sur le traitement du CHC

référence clinicaltrials.gov Pays	titre	Schéma, effectif prévu, objectif État d'avancement de l'étude
NCT01730937 Internationale (USA, Canada, Hong Kong, Corée)	Sorafenib Tosylate With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Liver Cancer	- <b>Étude de phase III contrôlée randomisée</b> - 368 patients - déterminer si la SBRT améliore la survie globale chez les patients porteurs d'un (CHC) traités par Sorafenib (sorafenib tosylate). - recrutement des patients en cours
NCT02239900 USA	Ipilimumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Advanced Solid Tumors	- Étude de phase I/II - 120 patients - déterminer la dose maximale tolérable de l'Ipilimumab en association avec la SBRT. - recrutement des patients en cours
NCT01918683 USA	TACE With or Without SBRT as Bridging Therapy for Pre-transplant HCC Patients	- Étude pilote - 40 patients - déterminer si la combinaison de la SBRT à la TACE est une thérapie de transition efficace pour les patients porteurs d'un CHC en attente de transplantation

référence clinicaltrials.gov Pays	titre	Schéma, effectif prévu, objectif État d'avancement de l'étude
		- recrutement des patients en cours
NCT02507765 USA	Stereotactic Body Radiation Therapy and Transarterial Chemoembolization in Treating Patients With Liver Cancer That Cannot Be Removed by Surgery	- Étude pilote - 15 patients - établir la faisabilité de l'association d'un traitement SBRT suivi par RACE dans un délai de 2 jours chez les patients porteurs d'un CHC non opérable - recrutement des patients en cours
NCT01347333 USA	Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors	- Étude de phase IV - 50 patients - évaluer le taux de contrôle local et les taux de toxicité aiguë et à la fin de la SBRT pour le traitement des métastases hépatiques et les tumeurs hépatiques primitives (CHC et cholangiocarcinome intrahépatique) inopérables - statut de recrutement inconnu, l'information n'a pas été renseignée récemment
NCT02264886 USA	Adaptive MRI-Guided SBRT for Unresectable Primary or Oligometastatic Central Thorax and Abdominal Malignancies	- Étude prospective ouverte - 30 patients - évaluer la faisabilité et l'efficacité de la SBRT guidée par IRM - recrutement des patients en cours
NCT02363218 Chine	Study on Effectiveness and Safety of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With CyberKnife	- Étude de phase II multicentrique - 117 patients - évaluer l'efficacité et la sécurité de la SBRT par CyberKnife chez les patients porteurs d'un CHC - recrutement des patients en cours
NCT02470533 Belgique, France, Pays-Bas, Suisse	Transarterial Chemoembolization Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma (TRENDY)	- <b>Étude prospective, randomisée, ouverte</b> - 100 patients - Évaluer le temps de progression chez une population comparable de patients traités soit par TACE-DEB, soit par SBRT, pour un CHC inéligible à la chirurgie ou à l'ablation par radiofréquence - recrutement des patients en cours
NCT00777894 Pays-Bas, Suisse	Radiation Therapy in Treating Patients With Liver Cancer That Cannot Be Removed by Surgery	- Étude multicentrique de phase I / II. - 73 patients - évaluation des effets secondaires et définition de la dose optimale de radiothérapie externe (RTC-3D, RCMI et SBRT) dans le traitement de patients atteints d'un CHC inéligible à la chirurgie - étude en cours, mais ne recrute pas de participants
NCT00914355 Canada	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Hepatocellular Carcinoma (COLD 2)	- Étude de phase II - 47 patients - déterminer si la SBRT peut réduire la taille de la tumeur, ralentir la progression de la maladie,

référence clinicaltrials.gov Pays	titre	Schéma, effectif prévu, objectif État d'avancement de l'étude
		<p>prolonger la survie et améliorer la qualité de vie des patients atteints d'un CHC non résécable et non éligible à la thérapie ablativ par radiofréquence ou à la TACE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>
NCT02323360 Italie	A Trial on SBRT After Incomplete TAE or TACE Versus Exclusive TAE or TACE For Treatment of Inoperable HCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Étude de phase 3, multicentrique, contrôlée randomisée</b></li> <li>- 80 patients</li> <li>- évaluer l'efficacité de la SBRT chez les patients CHC inopérable avec une réponse incomplète après TACE ou TAE<sup>59</sup> vs un traitement TACE ou TAE exclusif</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT02221778 Brésil	SBRT for Hepatocellular Carcinoma Patients With Partial Response to TACE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude pilote</li> <li>- 10 patients</li> <li>- évaluer la sécurité et l'efficacité de la SBRT chez des patients porteurs d'un CHC ayant répondu partiellement à un premier traitement par TACE</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT02513199 USA	Combination Chemoembolization and Stereotactic Body Radiation Therapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II non randomisée</li> <li>- 17 patients</li> <li>- Évaluer l'efficacité de l'association de la TACE et de la SBRT pour le traitement des CHC non opérables</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT01853618 USA	A Pilot Study of Tremelimumab - A Monoclonal Antibody Against CTLA-4 in Combination With Trans-Arterial Catheter Chemoembolization (TACE), Radiofrequency Ablation (RFA), Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) or Cryoablation in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase I</li> <li>- 100 patients</li> <li>- tester l'efficacité et la sécurité du Tremelimumab avec TACE ou RFA pour le cancer avancé du foie</li> <li>- Recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT01850667 Corée	Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II, multicentrique</li> <li>- 71 patients</li> <li>- évaluer la sécurité et l'efficacité de la SBRT chez des patients porteurs d'un CHC ayant répondu partiellement à un premier traitement par TACE</li> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>

<sup>59</sup> TAE : embolization transartérielle.

référence clinicaltrials.gov Pays	titre	Schéma, effectif prévu, objectif État d'avancement de l'étude
NCT01910909 Corée	Stereotactic Body Radiotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II</li> <li>- 60 patients</li> <li>- évaluer l'efficacité et la sécurité de la SBRT chez des patients avec une lésion unique de CHC de moins de 3 cm, sans lésion extra-hépatique ni atteinte vasculaire</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT01850368 Corée	Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma With Major Portal Vein Invasion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II,</li> <li>- 28 patients</li> <li>- évaluer l'effet SBRT avec 40 Gy en 4 fractions pour les CHH avec une thrombose importante de la veine porte</li> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>
NCT01825824 Corée	Multicenter Phase II Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma ≤ 5 cm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II</li> <li>- 54 patients</li> <li>- évaluer l'effet SBRT avec 60 Gy en 3 fractionnements pour le CHC de taille inférieure ou égale à 5 cm et situé à 3 cm de distance du tractus gastro-intestinal.</li> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>
NCT01850316 Canada	Hepatocellular Carcinoma Using Stereotactic Body Radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II</li> <li>- 20 patients</li> <li>- évaluer la faisabilité, l'efficacité et la sécurité de l'Arctherapie dynamique pour le traitement par SBRT de patients porteurs d'un CHC &gt; 5 cm et inéligibles à toute autre thérapie</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT00243841 USA	Dose Escalation Study for Primary Hepatocellular Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- étude de phase I/II multicentrique</li> <li>- 60 patients</li> <li>- déterminer la dose maximale de rayonnement tolérée, délivrée en un nombre limité de fractions à haute dose, afin de parvenir à un traitement biologiquement efficace chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire primaire, non éligibles aux thérapies standard</li> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>



## Essais cliniques portant sur le traitement des tumeurs hépatiques métastatiques par SBRT

Neuf essais cliniques en cours ont été identifiés sur la base *ClinicalTrials.gov*, les principales caractéristiques sont décrites ci-dessous (tableau 15).

**Tableau 14. Essais cliniques portant sur le traitement des tumeurs hépatiques métastatiques**

référence clinicaltrials.gov Pays	titre	Schéma, effectif prévu, objectif État d'avancement de l'étude
NCT01233544 Danemark	Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Radiotherapy in Colorectal Liver Metastases (RAS01)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase III, contrôlée randomisée</li> <li>- 300 patients</li> <li>- évaluer l'efficacité de l'ablation par radiofréquence (RFA) et de la radiothérapie stéréotaxique corps (SBRT) dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal.</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT02185443 Brésil	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Unresectable Liver Metastases	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II</li> <li>- 43 patients</li> <li>- évaluer l'efficacité de la SBRT dans le traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux chez des patients non éligibles à la chirurgie</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT01847495 USA	Evaluation of Low-dose Irinotecan and Cyberknife® SBRT to Treat Colorectal Cancer With Limited Liver Metastasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude prospective ouverte</li> <li>- 41 patients</li> <li>- évaluer l'efficacité de la SBRT par CyberKnife en combinaison avec la chimiothérapie par Irinotecan sur les métastases hépatiques des patients atteints d'un cancer du côlon ou du rectum avec métastases hépatiques</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT01360606 USA	A Phase I Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Liver Metastases	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase I</li> <li>- 18 patients</li> <li>- étude de tolérance, escalade de dose, évaluation de 3 doses d'irradiation (50 Gy, 60 Gy et 75 Gy) délivrés en 5 fractions sur 2 semaines</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT02228356 Belgique	Non-interventional Observational Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Oligometastatic Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude prospective observationnelle</li> <li>- 50 patients</li> <li>- déterminer si le taux de contrôle local à 1 an peut être amélioré à 70 %, en utilisant un CT en corrélation avec la respiration afin de tenir compte des mouvements de la tumeur</li> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT01867918 Norvège	A Randomized Study With Palliative Chemotherapy With or Without Local Treatment of Liver Metastases in Patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude randomisée (1 seul groupe)</li> <li>- 80 patients</li> <li>- évaluer l'efficacité d'un traitement ablatif</li> </ul>

référence clinicaltrials.gov Pays	titre	Schéma, effectif prévu, objectif État d'avancement de l'étude
	With Colo-rectal Cancer (LOTCOL)	<p>local (radiofréquence, micro-ondes, radiothérapie<sup>60</sup>) associé à une chimiothérapie standard pour le traitement des métastases hépatiques de patients avec un cancer colorectal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recrutement des patients en cours</li> </ul>
NCT00914615 Canada	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Liver Metastasis (COLD 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II</li> <li>- 23 patients</li> <li>- déterminer si la SBRT peut réduire la taille de la tumeur, ralentir la progression de la maladie, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie chez des patients porteurs de métastases hépatiques de cancer colorectal</li> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>
NCT01239381 USA	Phase II Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase II</li> <li>- 110</li> <li>- déterminer si la SBRT avec des protons prévient la croissance tumorale et réduit les effets secondaires dans le traitement des métastases hépatiques</li> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>
NCT01162278 USA		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de phase I</li> <li>- 60 patients</li> <li>- étude de tolérance, escalade de dose de 35 à 50 Gy par incrément de 5 Gy</li> <li>- étude en cours, mais ne recrute pas de participants</li> </ul>

<sup>60</sup> Il n'est pas précisé de quelle technique de radiothérapie il s'agit.

## Annexe 8. Grille AMSTAR

	Questions	Réponses
1	<p><b>A-t-on fourni un plan « à priori » ?</b> La question à l'étude et les critères d'inclusion devraient être établis avant l'exécution de l'examen systématique</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
2	<p><b>Y avait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ?</b> Il devrait y avoir au moins deux extracteurs de données indépendants et un mécanisme pour arriver à un consensus dans les cas de divergences</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
3	<p><b>A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ?</b> La recherche devrait porter sur au moins deux sources électroniques. Le rapport doit inclure les années et les bases de données utilisées (ex. : Central, EMBASE et MEDLINE). Les auteurs doivent fournir les mots clés et/ou les termes de la chaîne utilisés et, lorsque cela est possible, la stratégie de recherche. Toutes les recherches doivent être complétées par une consultation des contenus courants, des revues, des manuels, de registres spécialisés ou de spécialistes du domaine à l'étude, et par une revue des références contenues dans les études</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
4	<p><b>Est-ce que la nature d'une publication (ex. : littérature grise) a servi de critère d'inclusion ?</b> Les auteurs devraient déclarer qu'ils ont cherché des rapports d'études sans égard au type de publication. Ils devraient aussi dire s'ils ont exclu des rapports à cause de la nature de la publication, de sa langue, etc.</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
5	<p><b>Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues</b> Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
6	<p><b>Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?</b> Présentées sous une forme condensée comme un tableau, les données de l'étude originale devraient inclure les participants, les interventions et les résultats. L'étude devrait rendre compte des différentes caractéristiques de toutes les études analysées (ex. : âge, race, sexe, données socioéconomiques pertinentes, état de la maladie, durée, sévérité ou autres maladies)</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
7	<p><b>La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ?</b> Les méthodes d'évaluation a priori devraient être fournies (pour les études d'efficacité si l'auteur a choisi de n'inclure que les études aléatoires, les essais à double insu, les essais comparatifs avec placebo, ou l'allocation dissimulée utilisée comme critère d'inclusion) ; pour d'autres types d'études, des éléments différents pourront être pertinents</p>	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
8	<p><b>La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions ?</b> Les résultats au chapitre de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique devraient être pris en compte dans l'analyse et</p>	Oui Non Ne peut répondre

	Questions	Réponses
	les conclusions de l'examen systématique, et devraient être mentionnés explicitement dans la formulation des recommandations	Sans objet
9	<p><b>Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?</b></p> <p>Lorsqu'on regroupe des résultats, on devrait d'abord vérifier si les études sont combinables en appliquant un test d'homogénéité (p. ex. : le test I2 qui détermine l'homogénéité des données). S'il existe de l'hétérogénéité, on devrait utiliser un modèle d'analyse des effets aléatoires et/ou considérer la pertinence de regrouper les résultats des études (est-il approprié de les regrouper ?)</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
10	<p><b>A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?</b></p> <p>L'analyse d'un biais de publication devrait inclure des représentations graphiques (p. ex., graphique en entonnoir ou autres tests disponibles) et/ou des analyses statistiques (p. ex. : le test de régression de Egger)</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>
11	<p><b>A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?</b></p> <p>Les sources potentielles de soutien devraient être clairement reconnues dans les examens systématiques et dans les études incluses dans ces examens</p>	<p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Ne peut répondre</p> <p>Sans objet</p>

D'après la grille publiée par le CCNMO (Centre de Collaboration Nationale des Méthodes et Outils) dernière mise à jour 27 mars 2012.  
<http://www.nccmt.ca/index-fra.html>

## Annexe 9. Lecture critique d'une série de cas d'après les critères de Carey et Borden 2003

Critères	Oui	Non	Commentaires
<b>Schéma d'étude</b>			
Formulation claire de l'objectif			
Schéma en adéquation avec l'objectif <sup>a</sup>			
<b>Description de la population étudiée</b>			
Définition claire de la maladie étudiée (critères cliniques et radiologiques ....)			
Critères d'inclusion décrits et adéquats			
Critères d'exclusion décrits et adéquats			
Caractéristiques démographiques (âge, sexe...)			
Caractéristiques cliniques des patients (stade de la maladie, comorbidités....)			
Nombre de patients			
Description du type de recrutement			
Nombre de patients exclus et raisons d'exclusion			
Durée de suivi cohérente			
<b>Description précise de l'intervention</b>			
Procédure décrite dans le détail ou renvoyant à une référence publiée			
<b>Analyses statistiques appropriées<sup>b</sup></b>			
<b>Bonne description des résultats.</b>			
Données obtenues avec des critères valides			
Période de suivi			
Nombre de patients perdus de vue et raisons			
Nombre de patients ayant interrompu le traitement et raisons			
Nombre de patients décédés et raisons			
<b>Discussion / conclusions</b>			
La conclusion est soutenue par les données de l'étude.			
<b>Les limites sont explicitement décrites.</b>			
<b>les informations utilisées pour étayer les conclusions, sont explicitement déclarées et référencées</b>			

A Critical Guide to Case Series Reports. Timothy S. Carey, MD, MPH,\* and Scott D. Boden, MD†, SPINE Volume 28, Number 15, pp 1631–1634.

a : Pour les études de séries de cas, la question doit être adaptée à la conception de l'étude. Autrement dit, la question de l'étude ne devrait pas être formulée en termes de comparaison d'un traitement par rapport à un autre, ou en termes d'efficacité d'un traitement pour une maladie particulière.

b : Tous les tests statistiques, tout en reconnaissant que ces tests sont généralement inappropriés dans une série de cas, doivent tenir compte du fait que les comparaisons sont multiples.

## Annexe 10. Articles exclus lors de la sélection bibliographique

Auteur, année référence	motif exclusion/commentaires
Tao <i>et al.</i> , 2012 (87)	<p><b>Revue systématique</b> de très faible qualité méthodologique, sur l'ensemble des 11 critères de la grille AMSTAR, 10 ne sont pas remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le protocole d'élaboration n'est pas fourni ;</li> <li>• la sélection des études de même que l'extraction des données n'a pas été faite par deux personnes ;</li> <li>• la recherche documentaire n'est pas exhaustive, la période de recherche documentaire n'a pas été précisée ;</li> <li>• la liste des études exclues n'est pas fournie ;</li> <li>• les caractéristiques des études incluses sont décrites très sommairement ;</li> <li>• la qualité scientifique des études incluses n'a pas été évaluée ;</li> <li>• la formulation des conclusions ne tient pas compte de la qualité scientifique des études incluses dans la revue ;</li> <li>• les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études ne sont pas décrites. Les données présentées ne permettent pas de différencier entre les patients porteurs d'une tumeur primitive du foie et les patients porteurs de métastases hépatiques ;</li> <li>• la probabilité d'un biais de publication n'a pas été évaluée ;</li> <li>• la présence ou l'absence de conflits d'intérêts n'ont pas été déclarées.</li> </ul> <p>De plus, la majorité des études incluses compilent les données des métastases hépatiques et du CHC sans aucune distinction entre les deux.</p>
Wahl <i>et al.</i> , 2015 (72)	<p>Série de cas rétrospective dont l'objectif était de recueillir et de comparer les caractéristiques des patients et les résultats cliniques obtenus avec la SBRT (63 patients) et la RFA (161 patients) pour les CHC non résécables et non métastatiques. L'hypothèse de l'étude supposait que des facteurs spécifiques aux tumeurs ou aux patients, y compris la taille de la tumeur, pourraient prédire de façon différentielle l'échec local par RFA et par SBRT.</p> <p>L'étude est de très faible qualité méthodologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les critères d'inclusion et d'exclusion des patients ne sont définis a priori ;</li> <li>• les biais de sélection des patients ne sont pas documentés ;</li> <li>• période de suivi plus courte dans le groupe SBRT (13 vs 20 mois, p:0,01) ;</li> <li>• taux de patients avec cirrhose &gt; dans le groupe RFA (96 % vs 78 %, p&lt;0,001) ;</li> <li>• patients traités par RFA avaient moins de traitements antérieurs que les patients traités avec SBRT (médiane, 0 vs 2 ; p : 0,001) ;</li> <li>• les différences en termes de localisation des tumeurs entre les deux groupes ne sont pas pris en compte ce qui selon les auteurs pourrait expliquer l'avantage de la SBRT par rapport à la RFA pour les larges tumeurs.</li> </ul>
Jacob <i>et al.</i> , 2015 (73)	<p>Série de cas rétrospective dont l'objectif était de comparer les résultats obtenus par traitement TACE seule (124 patients) à ceux obtenus par traitement SBRT après TACE (37 patients) chez des patients atteints d'un CHC non résécable de diamètre <math>\geq</math> 3 cm. L'hypothèse de l'étude supposait que la survie serait supérieure chez les patients traités avec une combinaison de TACE et SBRT par rapport à celle des patients traités par TACE seule.</p> <p>De nombreuses limites méthodologiques rendent les résultats de cette étude incertains :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• conception rétrospective du protocole de l'étude ;</li> <li>• critères d'inclusion et d'exclusion des patients ne sont pas décrits ;</li> <li>• biais important de sélection des patients ;</li> <li>• durée moyenne de suivi pour les deux groupes n'est pas renseignée ;</li> <li>• faible effectif pour les patients traités par TACE+SBRT, 37 patients vs 124 patients</li> </ul>

Auteur, année référence	motif exclusion/commentaires
	traités par TACE seule ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• modalités de traitement préalable par TACE variable selon les patients (1 TACE : 18 patients ou 2 TACE 15 patients) ;</li> <li>• doses d'irradiation pour la SBRT hétérogènes entre les patients.</li> </ul>
Scorsetti <i>et al.</i> 2015, (88)	Compile les résultats de tous les patients oligométastatiques quel que soit le site de traitement, poumon, foie ou abdomen
Comito <i>et al.</i> 2014 (89)	Les résultats de la même série de patients (phase II), plus récents et plus complets sont décrits par Scorsetti <i>et al.</i> 2015 (75)
Yamashita <i>et al.</i> 2014 (90)	Série de cas rétrospective, données multicentriques, de très faible qualité méthodologique, beaucoup de biais et d'hétérogénéité entre les patients et les interventions
Takeda <i>et al.</i> 2014 (91)	Même série de cas rétrospective que celle de Sanuki <i>et al.</i> 2014 (68), mais décrit uniquement le sous-groupe de patients avec une lésion CHC non préalablement traitée
Scorsetti <i>et al.</i> 2013 (92)	Les résultats de la même série, plus récents et plus complets sont décrits par le même auteur, Scorsetti <i>et al.</i> 2015 (75)
Jang <i>et al.</i> 2013 (93)	Regroupe les résultats de la série prospective de Kang (94) avec 23 autres patients ayant refusé de participer à l'étude prospective de phase II
Habermehl <i>et al.</i> , 2013 (95)	Aucune définition a priori des critères d'inclusion des patients dans cette étude. Risque très important de biais de sélection des patients. Critères d'évaluations de la toxicité et de la réponse tumorale non renseignés. Modalités de suivi des patients non renseignés.
Bibault <i>et al.</i> 2013 (96)	uniquement à titre informatif, descriptif
Bae <i>et al.</i> 2013 (97)	Même série de patients que celle présentée dans l'étude de phase II de Kang <i>et al.</i> , 2012 (64) décrit le sous-groupe de patients avec une lésion CHC BCLC-C
Jung (98)	Même série rétrospective que Yoon <i>et al.</i> 2013 (67), décrit uniquement les facteurs prédictifs
Eriguchi <i>et al.</i> 2013	Même série que Sanuki <i>et al.</i> 2014 Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68) mais décrit uniquement deux cas de toxicité biliaire
Fumagalli <i>et al.</i> 2012 (99)	Séries de cas rétrospective, résultats qui proviennent de la même série que celle décrite par Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65), plus des résultats relatifs aux patients avec métastases pulmonaires
Dewas <i>et al.</i> 2012 (100)	Même série de cas rétrospective que celle de Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65), décrit les facteurs prédictifs
Huang <i>et al.</i> 2012 (101)	Séries de cas rétrospectives décrit présente une partie des patients de la série de Lo <i>et al.</i> 2014 (66)

## Annexe 11. Recommandations et rapports HTA exclus lors de la sélection bibliographique

Auteur, année référence	Titre	motif exclusion/commentaires
<p>Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESS) 2014 (11)</p>	<p>Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe)</p>	<p>Il s'agit d'une note informative<sup>61</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne dans la prise en charge des cancers pulmonaires, abdominaux et pelviens.</p> <p>La recherche documentaire n'est pas exhaustive, elle a été limitée à la consultation des principaux sites Web, en français et en anglais, propres à l'oncologie et à l'évaluation des technologies et des modes d'intervention d'après le guide sur les revues systématiques du Centre for Reviews and Dissemination du Royaume-Uni.</p> <p>Elle a repris essentiellement les conclusions issues des rapports de la HAS 2006, du NHS 2010, de l'AHRQ 2011 du NCCN 2015 par ailleurs décrits dans le présent rapport.</p>
<p>Société Française de chirurgie digestive (SFCD et Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT) 2011 (102)</p>	<p>Prise en Charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal</p>	<p>Ces recommandations avaient pour objectif d'optimiser la prise en charge initiale des patients atteints de cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones. L'élaboration de ces recommandations a reposé sur une analyse exhaustive de la littérature selon la méthode RPC (Recommandation pour la Pratique Clinique) de la HAS.</p> <p>Ces recommandations ont défini la stratégie de prise en charge de la tumeur primitive colique mais pas celle des métastase hépatiques non résécables.</p>

<sup>61</sup> La note informative est une synthèse des données disponibles concernant certains aspects spécifiques du sujet évalué (description, efficacité, innocuité, utilité ou tout autre élément demandé par le requérant). Elle est destinée à informer et à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux).



# Carcinome hépatocellulaire

## Annexe 12. Présentation des études portant sur le CHC

Tableau 15. Objectifs des études et critères d'inclusion et d'exclusion des patients porteurs de CHC

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Type d'étude / période de recrutement	Objectifs	Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients	Limites méthodologiques
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (63) N=42 Italie	Étude prospective  2010-2014	Évaluer la faisabilité et l'efficacité de la SBRT dans le traitement des CHC non opérables pour lesquels les autres les thérapies standard locorégionales sont inappropriées	Score de performance ECOG 0-2 CHC primaire pour lesquels les autres les thérapies standards locorégionales sont inappropriées Score Child-Pugh : A ou B ; BCLC stade A, B ou C 1 à 3 lésions inopérables ≤ 6 cm espérance de vie minimale : 3 mois volume de foie sain > 1000 cm <sup>3</sup> Pas de radiothérapie antérieure à la SBRT Aucune extension extra-hépatique de la maladie	NR	Étude monocentrique Faible effectif Durée de suivi médian très courte (8 mois) Conflit d'intérêt pour l'un des auteurs
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) N=77 France	Série de cas rétrospective  2007-2013	Décrire l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie stéréotaxique corps (SBRT) pour le traitement du carcinome hépatocellulaire inopérable.	Score ECOG ≤ 2, Diagnostic histologique du HCC ou diagnostic radiologique selon les critères de l'AASLD moins de 3 lésions synchrones un diamètre max de la tumeur maximale < 6 cm Child-Pugh (CP) de A5 à B8 Tumeurs inopérables (patients inéligibles à la chirurgie ou contre-indication liée à la tumeur), traitements antérieurs acceptés. Scan CT spiralé abdominal ou IRM	NR	Biais importants du fait de la nature rétrospective du recueil des données

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Type d'étude / période de recrutement	Objectifs	Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients	Limites méthodologiques
			multiparamétrique hépatique avant traitement Examen de sang complet avec mesure de l'alpha-fœtoprotéine		
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68) N=185 Japon	Série de cas rétrospective  2005-2012	Évaluer rétrospectivement les résultats des patients traités avec deux niveaux de dose : 35 Gy et 40 Gy délivrés en 5 fractions.	Lésion unique ou récurrente de CHC Taille des lésions ≤ 5cm Score Child-Pugh : A ou B patients inéligibles à la chirurgie et aux thérapies ablatives percutanées Dose d'irradiation aux intestins < 25 Gy (en 5 fractions)	Patients avec extension ganglionnaire et métastatique.	Biais importants du fait de la nature rétrospective du recueil des données
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66) N=53 Taiwan	Série de cas rétrospective  2008-2011	Évaluer les résultats à long terme chez des patients traités par CyberKnife pour des CHC inopérables, non éligibles à la TACE ou en échec d'un premier traitement de TACE. Définir les facteurs pronostiques chez ce groupe de patients.	Âge > 20 ans; ECOG ≤ 2 Child-Pugh : A ou B CHC inopérables ou patient inopérable Échec de traitement par TACE ou inéligibilité à la TACE du fait d'une thrombose veineuse porte (TVPo)	NR	Biais importants du fait de la nature rétrospective du recueil des données
Bujold <i>et al.</i> , 2013, (62)  N=102  Canada	Compilation de données issus de deux études de phase I et phase II  2004-2010	Description des données d'efficacité et de sécurité de la SBRT des CHC localement avancés, recueillies dans le cadre de deux études prospectives de phases I et II.	Âge > 18 ans Score de performance ECOG ≥ 2 diagnostic de CHC établi patients non éligibles à la chirurgie, TACE, RFA, ou à l'ablation par l'alcool volume de foie sain ≥ 700 cm <sup>3</sup> espérance de vie > 12 semaines élévation alpha-fœtoprotéine > 200	ascite clinique, encéphalopathie, hépatite active, saignement de l'estomac, du duodénum, ou des varices dans les 2 mois avant inclusion. radiothérapie	Données issues d'études monocentriques Faible effectif dans les deux études (phase I : 50 patients, phase II : 52 patients) Les modalités d'imagerie et de planification sont

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Type d'étude / période de recrutement	Objectifs	Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients	Limites méthodologiques
			nmol/L dans un contexte de cirrhose ou d'hépatite B Bilirubine < à 4 x la limite supérieure de la normale AST ou ALT moins de 6 x la limite supérieure Hémoglobine ≥ 90 g/l plaquettes ≥ 50,109/L	préalable	différentes entre les deux essais Deux auteurs ont des conflits d'intérêt majeurs identifiés
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67) N=93 Corée	Série de cas rétrospective	Évaluer l'efficacité à long terme et la sécurité de la RT-STX dans le traitement petits CHC non résécables	CHC inopérable Localisation des lésions CHC qui ne permet pas la réalisation des thérapies ablatives percutanées en toute sécurité; CHC confiné au foie sans métastases extra-hépatiques; plus grand diamètre des lésions < 6 cm, et nombre des lésions ≤ 3 Pas d'invasions vasculaires majeures; Child-Pugh de classe A ou B volume de foie résiduel > 700 cc distance suffisante (> 2 cm) entre le CHC et les organes adjacents à risque (duodénum, estomac, côlon et moelle épinière) réponse incomplète après TACE ou patients inéligibles à la TACE	antécédents de radiothérapie externe	Biais importants du fait de la nature rétrospective du recueil des données.
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64)  N=50	Étude de phase II  2008-2011	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la RT-STX en tant que traitement local de sauvetage après TACE, pour les CHC inopérables.	Âge > 18 ans ; ECOG 0 ou 1 CHC primaire ou récurrent lésion unique ou multiples, y compris en cas de thrombose veineuse porte (TVPo)	radiothérapie abdominale antérieure lésion non contrôlée à tout	Étude monocentrique Faible effectif Durée de suivi courte : 17 mois L'analyse finale est

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Type d'étude / période de recrutement	Objectifs	Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients	Limites méthodologiques
Corée		<p>Critère de jugement principal Taux de réponse objective, défini comme la somme de RC et RP, obtenu à 1, 3 et 6 mois</p> <p>Critères de jugement IIaires : CL, taux de SG, SSM, récurrence, à 2 ans toxicité, facteurs pronostiques</p>	<p>taille tumorale &lt; 10 cm Score Child-Pugh A ou maladie B7 ; réponse incomplète après 1 à 5 tentatives de TACE tumeur inopérable ou refus du patient de subir une chirurgie inélégibilité à la RFA ou PEI numération leucocytaire <math>\geq 2000/l</math>, le taux d'hémoglobine <math>\geq 8,0</math> g/dL plaquettes <math>&gt; 50\ 000/l</math>, nombre absolu de neutrophiles <math>\geq 1500/l</math> niveaux d'aspartate et d'alanine aminotransférase <math>&lt; 5</math> fois la limite normale supérieure, bilirubine <math>\leq 3,0</math> mg/dL, et rapport normalisé international du temps de prothrombine <math>\leq 2,3</math></p>	autre site	<p>réalisée sur 27 patients (64 %) restés en vie Les biais de sélection des patients ne sont pas documentés Les biais de mesures ne sont pas décrits Non prise en compte des 3 patients sortis d'études dans l'analyse finale</p>
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N=120  France	Série de cas rétrospective descriptive	Rapporter l'expérience du centre Oscar-Lambret dans le traitement de lésions primitives et secondaires hépatiques	<p>Diagnostic confirmé par histologie et/ou faisceau d'éléments clinico-biologiques et imagerie</p> <p>Patients non opérables, non résécables ou en échec de TACE ou de RFA (patients atteints de thrombose portale ou d'hypertension portale sévère) avec pronostic défavorable.</p> <p>Radiothérapie proposée en tant que traitement palliatif</p>	NR	Biais importants du fait de la nature rétrospective du recueil des données

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases ; ALT : alanine aminotransferase ; AST : Aspartate aminotransferase ; BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification ; CHC : Carcinome hépatocellulaire ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; TACE : Chimioembolisation Transartérielle ; RFA : ablation par radiofréquence.

## Annexe 13. Caractéristiques des patients et des traitements pour les CHC

Tableau 16. Caractéristiques des patients

Auteur, année, référence Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (%)	Score de performance ECOG	Volume médian du foie sain (ml)	Classification pronostique	Étiologie des lésions	Nombre moyen de lésions par patient	Taille moyenne des lésions (cm)
Scorsetti <i>et al.</i> 2015 (63) N=43  Italie	72 (46-87)	H : 73,80 % F : 26,2 %	De 0 à 2 (le taux de répartition n'est pas renseigné)	NR	<u>Child-Pugh</u> A : 53 % B : 47 % <u>BCLC</u> A : 44 % B : 36 % C : 20 %	VHB : 4 % VHC : 64 % Alcool : 20 % Autres : 28 %	1 : 24 (57 %) 2 : 15 (34 %) 3 : 4 (9 %)  TVPo 20 % des patients	4,8 (1-12,5)
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) N=77 France	71 (44-91)	H : 75,3 % F : 21,6 %	0 : 29 (37,7 %) 1 : 41 (53,2 %) 2 : 6 (7,8 %) 3 : 1 (1,3 %)	1770 (909 ; 3056)	<u>Child-Pugh</u> A5 : 64,9 % A6 : 20,8 % B7 : 10,4 % >B7 : 3,9 % <u>BCLC</u> A : 45,5 % B6 : 7,8 % C : 46,7 % <u>CLIP score</u> 0 : 68,8 % 1 : 27,3 % 2 : 3,9 % <u>Score d'Okuda</u> 1 : 87 % 2 : 13 % <u>MELD</u>	Alcool : 42,9 % Virales : 27,3 % NASH : 9,1 % Autres : 16,9 %	1 : 67 (87 %) 2 : 10 (13 %)	2,4 (0,7-6,3)

Auteur, année, référence Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (%)	Score de performance ECOG	Volume médian du foie sain (ml)	Classification pronostique	Étiologie des lésions	Nombre moyen de lésions par patient	Taille moyenne des lésions (cm)
					9,79 (6,4-25,26) < 9 : 29,9 % 9-19 : 67,5 % 19-29 : 2,6 %			
Bujold <i>et al.</i> , 2013, (62) N=102 Canada	69,4 (40,4-90,3)	H : 78,4 % F : 21,6 %	0/1 : 83,3 % 2 : 0,8 % NA : 5,9 %	1257 (766,5-3966,8)	<u>TNM</u> T1 : 12,8 % T2 : 13,7 % T3 : 65,7 % T4 : 7,8 % <u>Child-Pugh</u> 5 : 71,6 % 6 : 28,4 % <u>BCLC</u> A/B : 34,3 % C : 65,7 % <u>CLIP score</u> 0-1 : 49 % 2-4 : 51 %	VHB : 38,2 % VHC : 38,2 % Alcool : 24,5 % Autres : 13,7 %	60,8 % des patients ont des lésions multiples mais le nombre moyen des lésions n'est pas précisé  TVPo 54,9 % des patients  Maladie extra-hépatique 11,8 % des patients	7,2 (1,4-23,1)
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64) N=50 Corée	NR	H : 78,7 % F : 21,3 %	0 ou 1 d'après les critères d'inclusion mais les proportions ne sont pas précisées	NR	<u>TNM</u> T1 : 68 %* T2 : 17 %* T3 : 15 %* <u>Child-Pugh</u> A : 87 %* B : 13 %* <u>BCLC</u> A : 17 %* B : 66 %*	VHB : 68 %* VHC : 12,8 %* Autres : 18,2 %*	1 lésion : 39 (83 %)* 2 lésions : 7 (15 %)* 3 lésions : 1 (2 %)* TVPo 10 % des patients	2,9 cm (1,3-8)

Auteur, année, référence Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (%)	Score de performance ECOG	Volume médian du foie sain (ml)	Classification pronostique	Étiologie des lésions	Nombre moyen de lésions par patient	Taille moyenne des lésions (cm)
					C : 17 %* <u>CLIP score</u> 0 : 57,5 %* 1 : 34 %* 2 : 8,5 %* <u>Score d'Okuda</u> I : 85 %* II : 15 %			
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68)  N=185  Japon	<u>Groupe 35 Gy</u> 73 (40-86)  <u>Groupe 40 Gy</u> 74 (48-89) (p=0.69)	<u>Groupe 35 Gy</u> H : 67 % F : 33 %  <u>Groupe 40 Gy</u> H : 64 % F : 36 %  p=0.56	NR	<u>Groupe 35 Gy</u> 1052,4 (563,7-2776,2)  <u>Groupe 40 Gy</u> 1117,93 (646,0-1752.5)  (p=0.64)	<u>TNM</u> <u>Groupe 35 Gy</u> T1 : 83 % T2 : 15 % T3 : 2 % <u>Groupe 40 Gy</u> T1 : 85 % T2 : 10 % T3 : 5 % (p<0.001) <u>Child-Pugh</u> <u>Groupe 35 Gy</u> A : 48 % B : 52 % <u>Groupe 40 Gy</u> A : 99 % B : 1 % (p<0,001)	<u>Groupe 35 Gy</u> VHB : 10 % VHC : 60 % Alcoolique : 10 % NASH : 0 Autres : 13 %  <u>Groupe 40 Gy</u> VHB : 9 % VHC : 75 % Alcoolique : 8 % NASH : 3 % Autres : 5 % (p=0,35)	1 lésion : 100 %	<u>Groupe 35 Gy</u> 2,7 (1-5) <u>Groupe 40 Gy</u> 2,4 (0,8-5) p : 0,09



Auteur, année, référence Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (%)	Score de performance ECOG	Volume médian du foie sain (ml)	Classification pronostique	Étiologie des lésions	Nombre moyen de lésions par patient	Taille moyenne des lésions (cm)
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66) N=53 Taiwan	Âge moyen ± ES 63,2 ±12,1 (36-86)	H : 81 % F : 19 %	0 : 14 (26,5 %) 1 : 31 (58,5 %) 2 : 8 (15 %)	NR	<u>TNM</u> I : 19 %* II : 20,7 %* IIIA : 24,5 %* IIIB : 35,8 %* <u>Child-Pugh</u> A : 79 %* B : 21 %)* <u>BCLC</u> A : 5,7 %* B : 11,3 %* C : 83 %* <u>CLIP score</u> 0 : 11,3 %* 1 : 41,5 %* 2 : 28,3 %* 3 : 15,1 %* 4 : 3,8 %* 8 patients (15%) diagnostic initial 45 (85 %) des patients maladie récurrente <u>TVPo</u> : 19 patients (35,85 %)	VHB : 69,85 % VHC : 20,75 % VHB-VHC : 1,9 % Autres : 7,5 %	NR	4,3 (1,1–13)  ≤ 5 cm : 41,5 % > 5 cm : 58,5 %
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67) N=93	61 (42-86)	H : 80,6 % F : 19,4 %	0-1 : 89 (96,7 %) 2 : 3 (3,3 %)	1159,2 (488,3–1907,1)	<u>Child-Pugh</u> A : 74,2 % B : 25,8 %	VHB : 75 % VHC : 12,9 %	1 : 89,2 % 2 : 10,8 %	2 (1-6)

Auteur, année, référence Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (%)	Score de performance ECOG	Volume médian du foie sain (ml)	Classification pronostique	Étiologie des lésions	Nombre moyen de lésions par patient	Taille moyenne des lésions (cm)
Corée						Autres : 12,9 %		
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N=42 France	69 (43–85)	H : 76,2 % F : 23,8 %	0 : 31 (73,8 %) 1 : 11 (26,2 %)	1614 (908–2611)	Child-Pugh A : 87 %* B : 13 %*	NR	NR	4,0 (1,7–14,5)

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification, CHC : Carcinome hépatocellulaire, CLIP score : Cancer of the Liver Italian Program ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ES : Erreur standard ; F : femmes ; H : hommes ; NASH : stéatohépatite non alcoolique ; NR : non renseigné ; TNM : tumor nodes metastasis ; VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C ; TVPo : Thrombose de la veine porte ; \*Calculé à partir des données brutes.

Tableau 17. Présentation des interventions thérapeutiques chez les patients porteurs de CHC

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Volume moyen traité CTV, PTV (cm <sup>3</sup> )	Dose totale (Gy), fractions	Dose par volume (Gy)	Suivi médian en mois	Autres traitements (% de patients)
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (63) N=43, Italie	PTV=169,7 ± 234,3 CTV=97,4 ± 159,3	51 % des patients (lésions < 3 cm) : 48-75 Gy en 3 fractions  49 % des patients (lésions 3-6 cm) : 36-60 Gy en 6 fractions	NR	8 (3-43)	Traitements antérieurs : Chirurgie : 8 % RFA : 12 % TACE ou TAE : 41 % PEI : 4 %
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) N=77, France	GTV=11,7 (0,7-120)	45 Gy (15-60) 3 fractions sur l'isodose 80 %	NR	12 (NR-NR)	Traitements antérieurs Aucun : 84,4 % TACE : 10,4 % Chirurgie : 2,6 % RFA : 2,6 %

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Volume moyen traité CTV, PTV (cm <sup>3</sup> )	Dose totale (Gy), fractions	Dose par volume (Gy)	Suivi médian en mois	Autres traitements (% de patients)
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68)  N=185 (N1=48 Groupe 35 Gy et N2=137 et Groupe 40 Gy) Japon	<u>Groupe 35 Gy</u> GTV=8,9 (1,5–58,5) PTV=40,4 (12,5–148,7)	35 Gy (x 5 fractions)	NR	<u>Groupe 35 Gy</u> 31 (3-80)	<u>Groupe 35 Gy</u> Traitements antérieurs : 30 (63 %) RFA : 8 (17 %) TACE : 21 (44 %) Chirurgie : 5 (12 %)
	<u>Groupe 40 Gy</u> GTV=7,2 (1,5–65,3) PTV=37,1 (10,2–153,0)	40 Gy (x 5 fractions)	NR	<u>Groupe 40 Gy</u> 23 (3-78)	<u>Groupe 40 Gy</u> Traitements antérieurs : 96 (70 %) RFA : 28 (20 %) TACE : 41 (30 %) Chirurgie : 20 (15 %)
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66)  N=53, Taiwan	NR	40 Gy (28-60) en 4 à 5 fractions	NR	13,1 (0,5-41)	Traitements antérieurs par TACE : 46 (86,8 %)
Bujold <i>et al.</i> , 2013, (62)  N=102, Canada	PTV=283,5 (10,9-2467,3) GTV=117,0 (1,3-1913,4)	36 Gy (30,0-54,0) 6 fractions	PTV=30,0 (1,6-53,8)  Foie=15,9 (4,3-21,4)	31,4 [IC95% : 24,3-36,4]	Traitement antérieur : 53 patients (52 %) Chirurgie : 8,8 % RFA: 34,3 % TACE : 21,6 % IPE : 15,7 % Autres : 8,8 %
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67)  N=93, Corée	GTV=8,6 (0,6–125,3) PTV=40,8 (11,9–296,9)	30 Gy x 3 fractions ou 40 Gy x 4 fractions : 31 (33,7 %) 45 Gy x 3 fractions ou 48 Gy x 4 fractions : 38 (41,3 %) 60 Gy x 3 fractions ou 60 Gy x 4 fractions : 23 (25 %)	Dose médiane au foie sain D 33 %* (Gy) : 7,3 (0,31–28,4) D 50 %† (Gy) : 3,9 (0,2–16,3)	25,7 (1,8-55,4)	Aucun : 1 (1,1) TACE : 47 (51,1) TACE + RFA : 21 (22,8) TACE + IPE : 4 (4,3) TACE + RFA + IPE : 2 (2,2) Résection 1 : (1,1) Résection + TACE : 11 (11,9) Résection +TACE + RFA 2 (2,2) Résection + TACE + IPE 1 (1,1) RFA : 2 (2,2)

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Volume moyen traité CTV, PTV (cm3)	Dose totale (Gy), fractions	Dose par volume (Gy)	Suivi médian en mois	Autres traitements (% de patients)
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64)  N=50, Corée	NR	21 patients : 60 Gy en 3 fractions 18 patients : 57 Gy en 3 fractions 8 patients : 42 à 48 Gy en 3 fractions	NR	17 (6-38)	Traitements antérieurs TACE : 100 % des patients Délai entre le TACE et la RT-STX=1 à 2 mois
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65)  N =120, France	GTV= 47,5 (1,4–499) PTV= 138,2 (9–664)	Dose totale : 45 (27–45) Dose fraction : 15 (9–15) N fractions : 3 à l'isodose 80 %	NR	13,7 (NR-NR)	Traitements antérieurs : 19 (45,2 %) RFA : 2 (4,8 %) Chirurgie : 4 (9,5 %) TACE : 6 (14,3 %) Radiothérapie : 1 (2,4 %) Chimiothérapie : 6 (14,3 %)

CTV : *clinical target volume* (volume cible anatomoclinique) ; GTV : *Gross tumor volume* (volume tumoral macroscopique) ; IPE : *Injection percutanée d'éthanol* ; PTV : *Planning target volume* (volume cible prévisionnel planifié) ; RFA : *ablation par radiofréquence* ; TACE: *chimioembolisation transartérielle* ;  
£ : les données présentées par les auteurs en jours ont été converties en mois ; \* dose reçue par 33 % du foie sain ; † dose reçue par 50 % du foie sain.

## Annexe 14. Présentation des techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les patients porteurs de CHC

Tableau 18. Techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les CHC

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
<b>Séries prospectives</b>								
Scorsetti et al., 2015 (63) N=43 Italie	RapidArc <sup>®</sup> , Varian TrueBeam <sup>™</sup> : accélérateur linéaire / avec table de positionnement robotisée 10MV Débit de dose 2400 MU/min	NR	Coque corporelle thermoplastique Système Styrofoam pour la compression abdominale	CT-scan triphasique avec et sans contraste Chez 13 patients Scanner 4D + IRM chez la majorité des patients	Image guided radiation therapy Mégavoltage Cone Beam CT  Imagerie suivi : CT-scan ou PET-scan (54 % des patients) tous les 3 mois	Immobilisation du patient et compression abdominale	GTV=CTV Chez les patients qui ont eu un CT-4D ITV=l'ensemble des GTV de toutes les phases de la respiration PTV=GTV+5 mm ou PTV=ITV+5 mm	Patients dose 48-75 Gy foie : V15 Gy > 700 cm <sup>3</sup> moelle épinière : V18 Gy < 0,1 cm <sup>3</sup> rein : V15 Gy <35 % estomac, duodenum, œsophage, intestin grêle, gros intestin : V21 Gy : <1cm <sup>3</sup> cœur : V30 Gy < 1 cm <sup>3</sup> Patients dose 36-60 Gy foie : V21 Gy >700 cm <sup>3</sup> moelle épinière : V27

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
								Gy < 0,1 cm <sup>3</sup> rein : V15 Gy : < 35 % estomac, duodenum, œsophage, intestin grêle, gros intestin : V36 Gy < 1 cm <sup>3</sup> cœur : V30 Gy < 1 cm <sup>3</sup>
Bujold <i>et al.</i> , 2013 (62) N=102 Canada	SBRT conformationnelle (appareil NR) 5 à 10 faisceaux non opposés, non coplanaires 6 à 18 MV	NR	Coussin sous vide personnalisé ou table Med-Tec (Siemens AG, Munich, Germany) Compression abdominale	CT-scan Multiphasique fluoroscopie IRM	IGRT par scanner à faisceau conique et/ou fluoroscopie orthogonale	contrôle actif de la respiration chez 49 % des patients dispositif (Elekta Oncology Systems, Crawley, UK) Compression abdominale : 51 % des patients	GTV=volume de contraste visible sur le scan ou l'IRM CTV1=GTV CTV2=GTV + (5 mm pour l'essai I) et + (8 mm pour l'essai II) PTV1=CTV1 + marge ≥ 5 mm PTV2=CTV2 + marge ≥ 5 mm	estomac, duodenum, œsophage, intestin grêle : V30 Gy=0,5 cm <sup>3</sup> moelle épinière : V27 Gy=0,5 cm <sup>3</sup> Cœur : V40 Gy=0,5 cm <sup>3</sup>

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64)  N=50 Corée	CyberKnife	CyberKnife planning system (Accuracy Inc. Sunnyvale, CA)	Alpha cradle® (Smithers Medical Products, North canton, Ohio) et 4 ceintures de compression abdominale sont utilisées	CT-scan, 2 mm épaisseur de coupe à raison de 3 secondes par coupe pour inclure le mouvement respiratoire  (implantation de fiduciaires 4 jours avant la planification)	CYBERKNIFE  Système d'imagerie embarquée	Système de tracking du CyberKnife	Le volume tumoral utilisé pour le planning est supérieur au plus large GTV=GTVs=ITVs  PTV=ITV + 4 mm en longitudinal + 2 mm dans toutes les autres directions	V17 Gy : foie $\leq 700 \text{ cm}^3$ Dose à la moelle épinière ne doit pas être $> 22 \text{ Gy}$ et moins de 0,25 ml irradié à plus de 18 Gy Les contraintes de aux reins, à l'estomac et aux intestins ne sont pas renseignées
<b>Séries de cas rétrospectives</b>								
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) France	CyberKnife	CyberKnife planning system (Accuracy Inc. Sunnyvale, CA)	Un système personnalisé de contention de type matelas à dépression était utilisé en position de traitement (décubitus dorsal, bras le long du corps)	CT-scan, 2 acquisitions en coupes millimétriques, à 40 s et 70 s après injection de produit de contraste iodé. (implantation sous guidage de 2 à 4 fiduciaires avant le scanner de planification)	CYBERKNIFE  Système d'imagerie embarquée	Système tracking du CyberKnife	GTV = contraste de la lésion à la phase artérielle avec un wash-out à la phase veineuse (aide au contourage avec IRM pré-thérapeutique et fusion d'image) CTV=GTV + 5 à 10 mm PTV=CTV + 2 à 4 mm.	OAR : foie, estomac, duodénum, reins, moelle épinière, cœur, poumons et les anses digestives. Mais les doses max ne sont pas précisées

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68) N=185 Japon	Arcthérapie dynamique (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, USA) 8 arcs Rayons X : 6 MV	FOCUS XiO version 4.2.0-4.3.3, (Computerized Medical Systems, St Louis, MO, USA)	Coussin sous vide personnalisé Compression abdominale	Scanner hélicoïdal utilisant un milieu de contraste non ionique et une épaisseur de coupe de 2,5 mm. Suivi d'un CT Scan lent (6 à 10s/coupe) pendant la respiration libre  Si patient intolérant au produit de contraste ou tumeur non visible par CT scan, utilisation d'IRM et fusion avec CT scan	Scanner sur rail (High speed DXi intelligente Gantry, GE, Milwaukee, WI, USA) Scanner à vitesse lente (6-10s/coupe)	NR	GTV est délinéé en se référant au CT scan dynamique GTV=CTV ITV=CTV + (2-6 mm) PTV=ITV + 2 mm	Foie : V20 Gy ≤ 20 % Estomac : Dmax < 25 Gy en 5 fractions Intestin grêle Dmax < 25 Gy en 5 fractions



Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66) N=53  Taiwan	CYBERKNIFE	MultiPlan Cyberknife treatment planning system (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, États-Unis)	Coussin sous vide personnalisé Dispositif de compression abdominale	CT-scan 1mm / coup, 2 acquisitions : pendant l'inspiration et pendant l'expiration (référence pour l'ITV)  (implantation sous guidage de 5 fiduciaires avant le scanner de planification)	CYBERKNIFE  Système d'imagerie embarquée	Système tracking du CyberKnife	GTV : correspond à la tumeur visible par imagerie de contraste  Pour les patients avec grains fiduciaires PTV= GTV + (0 à 8 mm)  Pour les patients sans grains fiduciaires PTV= GTV + une marge de 3-8 mm dans la direction axiale et une marge de 8 à 20 mm dans le sens longitudinal, en fonction du mouvement détecté de l'organe sur les images scanner en fin d'inspiration et en fin d'expiration	NR
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67)  Corée	Méthode de RTC-3D coplanaires et/ou non-coplanaires délivrée par une machine Varian-iX équipée 120 collimateurs multilames	3D-radiotherapy planning system (Eclipse V8.0 ; Varian Medical Systems)	Coussin et moules sous vide	CT-scan 4D (GE Light Speed RT 16 ; GE Healthcare, Waukesha, WI)	CT-scan faisceau conique Fluoroscopie CT	Scanner 4D et Logiciel d'imagerie 4D (Avantage de la version 4.2 de 4D ; GE Healthcare)	GTV : correspond à l'image visible sur CT-scan en phase expiratoire ITV : comprend une extension de 30 à 70 % par rapport au GTV PTV=ITV + 5 mm	Dose maximale délivrée en 3 fractions foie : V15 Gy, < 700 cm <sup>3</sup> et dose moyenne au foie sain ≤ 13 Gy

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
	Millennium (Varian Medical Systems) et d'une imagerie embarquée (OBI) 6 ou 15 MV							œsophage, gros intestin : V21 Gy < 2 cm <sup>3</sup> estomac, duodénum, moelle épinière : V18 Gy < 2 cm <sup>3</sup>
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65)  N=120  France	CyberKnife	Multiplan (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, États-Unis)	Matelas coquille à dépression ou  Matelas avec une mousse auto-expansive.	CT-scan avec et sans injection ou IRM	CYBERKNIFE  Système d'imagerie embarquée	Système tracking du CyberKnife SYNCHRONY (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, États-Unis)	GTV : correspond à la prise de contraste visible sur la meilleure séquence choisie sur TD-scan de planification ou sur l'IRM.  CTV = GTV+ 5 mm PTV= CTV + 3 mm	Foie : V21 Gy < 33 % Moelle épinière : Dmax < 22 Gy Rein : V15 Gy : < 33 % Duodénum, : V15 Gy : < 5 cm <sup>3</sup> Dmax < 24 Gy intestin grêle : V16 Gy < 5 cm <sup>3</sup> Dmax < 27 Gy

CTV : clinical target volume (volume cible anatomoclinique) ; Dmax : dose maximale tolérée, GTV : Gross tumor volume (volume tumoral macroscopique) ; Gating : asservissement de l'irradiation aux mouvements respiratoire ; ITV : volume cible interne ; PTV : Planning target volume (volume cible prévisionnel planifié) ; Vx Gy ≤ y % : le volume de l'organe recevant x Gy ne devait pas dépasser y % du volume total.

## Annexe 15. Modalités de suivi des patients et échelles d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires chez les patients porteurs de CHC

Tableau 19. Modalités de suivi des patients et échelle d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires aigus et tardifs chez les patients porteurs de CHC

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires	Modalités de suivi des patients
<b>Séries de cas prospectives</b>		
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (63) N=43 Italie	Réponse tumorale : RECIST version 1.1 ES : CTCAE version 3.0 RILD : critères de Lawrence (41)	Premier examen de suivi : 1 mois après la fin du traitement Ensuite suivi tous les 3 mois pendant la première année Puis tous les 6 mois Imagerie de suivi : CT-scan, IRM ou PET-SCAN à toutes les visites de suivi Analyse biologiques à chaque visite de suivi
Bujold <i>et al.</i> , 2013 (62) N=102 Canada	Réponse tumorale : RECIST version 1.1 ES : CTCAE version 3.0 RILD : critères d'évaluation non renseignés	Patients suivis pendant 1 mois, une fois par semaine Tous les 3 mois pendant 12 mois Tous les 6 mois pendant 36 mois Tous les ans pendant 5 ans et/ou jusqu'au décès Imagerie de suivi : CT-scan ou IRM à chaque visite de suivi Analyse biologiques à chaque visite de suivi
<b>Séries de cas rétrospectives</b>		
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69) N=77 France	Réponse tumorale : RECIST version 1.1 ES : CTCAE version 4.0 RILD : critères de Lawrence	Patients suivi tous les 3 mois pendant la première année Puis tous les 6 mois Imagerie de suivi : IRM de contraste ou CT-scan si IRM non réalisable Examen clinique et analyse biologiques à chaque visite de suivi
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68) N=185 Japon	Réponse tumorale : critères mRECIST <sup>62</sup> ES : CTCAE version 4.0 RILD : critères d'évaluation non renseignés	Patients suivis tous les mois pendant 1 an Puis tous les 3 mois Imagerie de suivi : CT-scan dynamique ou IRM dynamique, 1 mois après le traitement puis tous les 3 mois. Analyse biologiques à chaque visite de suivi

<sup>62</sup> Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma; SEMINARS IN LIVER DISEASE/VOLUME 30, NUMBER 1 2010.

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires	Modalités de suivi des patients
Lo <i>et al.</i> , 2014 (66) N=53 Taiwan	<p>Réponse tumorale : critères mRECIST ES : CTCAE version 3.0</p> <p>RILD classique : définie comme une ascite anictérique associée à augmentation des phosphatases alcalines supérieure à 2 fois la limite supérieure normale.</p> <p>RILD non classique : définie comme une élévation des transaminases supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale ou de la valeur du prétraitement.</p>	<p>Patients suivis 2 à 3 mois après la fin du traitement, puis à intervalle de 3 à 4 mois.</p> <p>Imagerie de suivi : CT-scan ou IRM à chaque visite de suivi</p>
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67) N=93 Corée	<p>Réponse tumorale : critères RECIST version 1.1 et critères mRECIST ES : CTCAE version 3.0</p> <p>RILD : classés selon les CTCAE ou en cas de dégradation du score de Child-Pugh en l'absence de toute progression documentée de la maladie dans les trois mois après SBRT</p>	<p>Patients suivis à intervalle de 2 à 3 mois après la fin du traitement, Imagerie de suivi (technique non précisée) : à chaque visite de suivi Examen clinique et analyse biologiques à chaque visite de suivi</p>
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64) N=47 Corée	<p>Réponse tumorale : critères mRECIST ES : CTCAE version 3.0 RILD : critères d'évaluation non renseignés</p>	<p>Patients suivis à 1, 3 et 6 mois Imagerie de suivi : CT-scan</p>
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N=120 France	<p>Réponse tumorale prend en compte les modifications de la vascularisation tumorale selon les recommandations l'EASL, Le contrôle local était défini comme l'absence de progression sur les différents examens d'imagerie</p> <p>réponse complète : disparition complète de la lésion cible avec apparition d'une nécrose ou cicatrice de fibrose ne changeant pas de taille</p> <p>réponse partielle : une diminution d'au moins 30 % du diamètre de la lésion cible</p> <p>maladie stable : absence d'argument pour une réponse partielle ou pour une progression, sans modification de la vascularisation (prise de contraste)</p> <p>La progression : augmentation d'au moins 20 % de la taille dans le plus grand axe de la lésion cible. CTCAE version 3.0 RILD : critères d'évaluation non renseignés</p>	<p>Les patients sont suivis tous les 3 mois Imagerie de suivi : scanographie multiphasique ou IRM Examen clinique et analyse biologiques à chaque visite de suivi</p>

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events ; ES : effets secondaires ; mRECIST : Modified RECIST ; NA : non applicable ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; PERCIST criteria.

## Annexe 16. Tableau de recueil des données décrites dans les études portant sur les CHC

Tableau 20. Présentation des données cliniques décrites dans les séries de cas portant sur le traitement par SBRT du CHC

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
<b>Séries de cas prospectives</b>						
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (63)  Italie	4,8 (1-12,5)	8 (3-43)	<u>Contrôle local à</u> 6 mois : 94,2 % ± 3,3 1 an : 85,8 % ± 5,5 2 ans : 64,4 % ± 11,5		<u>SSP globale</u> 1 an : 40,9 % ± 10,3 %  <u>SSP intrahépatique</u> 1 an : 47 %	Aucun ES aigu de grade ≥ 3 observé pendant le traitement Aucune RILD classique Élévation des EH grade ≥3 : 7 patients (16 %) Encéphalopathie : 2 patients Altération du score CTP : 2 patients
Bujold <i>et al.</i> , 2013, (62)  N=102  Canada	<u>Taille des lésions</u> 7,2 (1,4-23,1)  <u>Traitement</u> 30 Gy (24-54) 6 fractions Dose au foie : 15,9 (4,3-21,4)	31.4 [IC95 % : 24,3-36,4]	<u>Contrôle local à</u> : 1 an : 87 % [IC95 % : 78-93]  <u>Taux de réponse</u> RC : 11 % RP : 43 % MS : 44 % MP : NR	<u>Régionale</u> 72 patients (70,5 %)  <u>À distance</u> 33 patients (32,3 %)  <u>Délai médian</u> 6 mois [IC95 % : 3,4-6,4]	<u>Survie globale<sup>a</sup></u> 35 vivants (34 %) 67 décédés (66 %)  <u>Survie à 1 an</u> 55 % [IC95% : NR]  17 mois [IC95% : 10,4-21,3]  <u>Facteurs prédictifs de survie</u> 1 seul facteur significatif (p : 0,01) en analyse multivariée: absence de TVPo  Causes de décès non	Fatigue : 1 patient grade 3 Élévation EH : 2 patients ont arrêté le traitement après 5 fractions Cholangite : 1 cas de grade 5 Gastrite / saignement GI : 1 cas de grade 3  Insuffisance hépatique : grade 3 chez 1 patient et grade 5 chez 5 patients (4,9 %) dont la dose moyenne d'irradiation au foie était supérieure (18,1 Gy vs 15,5 Gy p=0,02)  Nausées Vomissements : 1 cas de grade 3  Douleur (QSD / paroi thoracique) : 1 cas de grade 3

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
					renseignés	Altération du score CTP sans maladie progressive : 29 % à 3 mois et 6 % à 12 mois Aucune RILD classique n'a été observée
Kang <i>et al.</i> , 2012 (64)  N=47  Corée	<u>Taille des lésions</u> 2,9 (1,3-8)  <u>Traitement</u> De 42 à 60 Gy en 3 fractions 60 Gy : 21 patients 51-57 Gy : 18 patients 42 à 48 Gy : 8 patients	17 mois (6-38)  22 mois pour les patients restés en vie	<u>Contrôle local à 2 ans</u> 94,6 % [IC95 % : NR]  <u>Taux de réponse</u> RC : 38,3 % RP : 38,3 % MS : 21,3 % MP : 1 patient (2,1 %)  <u>Réponse objective</u> (RC+RP) : 76,6 %	<u>Régionale</u> 22 patients (46,8 %)  <u>À distance<sup>b</sup></u> 10 patients (21,3 %) dont 2 (4 %) avec progression locale et 4 (8 %) avec progression régionale	<u>Survie globale<sup>a</sup></u> 35 vivants (74,5 %) 12 décédés (25,5 %)  <u>Survie à 2 ans</u> 68,7 % [IC95 % : NR]  <u>SSP à 2 ans</u> 33,8 % [IC95 % : NR]  Durée moyenne de la survie n'a pu être calculé du fait de la durée courte de suivi (17 mois)	<u>Toxicité GI</u> Chez 5 patients présentant des UGD identifiés avant SBRT 3 patients (6,4 %) : développement de nouveaux ulcères grade 3 2 patients (4,3 %) : perforation d'ulcère préexistant (grade 4) 2 patients (8,5 %) : ascite grade 3 3 patients (4,3 %) : hyperbilirubinémie grade 3 5 patients (10,6 %) : thrombocytopenie grade 3  <u>Toxicité hépatique</u> 6 patients (12,8 %) : altération du score CTP de A à B
<b>Séries de cas rétrospectives</b>						
Huertas <i>et al.</i> , 2015 (69)  N=77	<u>Taille des lésions</u> 2,4 (0,7- 6,3)	12 mois	<u>contrôle local</u> 1 an : 99 % [IC95 % : NR] 2 ans : 99 %	13 progressions Hépatique intra-cible 1	<u>Survie globale<sup>a</sup></u> 52 vivants (67,5 %) 25 décédés (32,5 %)	Taux de toxicité hépatique à 6 mois : 7,7 % (1,6-13,7) 1 an : 14,9 % (5,7-23,2)

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
France	<u>Traitement</u> 45 Gy (15-60) en 3 fractions		[IC95 % : NR]	(7,7%) Hépatique extra-cible 9 (69,2 %) Intra-hépatique extra-cible + métastatique 2 (15,4%) Métastatique 1 (7,7%)  Délai avant progression 9 mois (1-38)	<u>Probabilité de Survie</u> 1 an : 81,8 % [IC95% : 70,6-89,0] 2 ans : 56,6 % [IC95% : 39,5-70,5]  <u>Facteurs prédictifs de survie globale</u> En analyse multivariée,  Un traitement préalable est associé à une meilleure survie (HR 7,87 [3,14–19,69]), Un score BCLC B-C (HR 3.71 [1,41–9,76]), et une somme de tous les diamètres des lésions ≥ 2 cm (HR 7,48 [2,09–26,83]) sont des facteurs de mauvais pronostic SSP 1 an : 69,3 % [IC95 % : 56,2-79,1] 2 ans : 44,4 % [IC95 % : 28,1-59,4]	2 ans : 23,1 % (9,9-34,3)
Sanuki <i>et al.</i> , 2014 (68)	<b>Groupe 35 Gy (N:48)</b>					
	2,7 cm (1-5)	31 (3-80)	<u>contrôle local</u>	<u>Récidive locale</u>	<u>Survie globale</u>	Les auteurs rapportent une

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
N=185 Japon	35 Gy en 5 fractions		1 an : 97,5 % [IC95 % : NR] 2 ans : 90,7 % [IC95 % : NR] 3 ans : 90,7 % [IC95 % : NR]	10 (8,3 %) Délai médian : 21 mois (11-43)  Pour tous les patients de l'étude	1 an : 95 % [IC95 % : NR] 2 ans : 83 % [IC95 % : NR] 3 ans : 70 % [IC95 % : NR]  <u>SSP intrahépatique</u> 1 an : 75,6 % [IC95 % : NR] 2 ans : 65,5 % [IC95 % : NR] 3 ans : 35,8 % [IC95 % : NR]  <u>SSP à distante</u> 1 an : 96,8 % [IC95 % : NR] 2 ans : 96,8 % [IC95 % : NR] 3 ans : 92,9 % [IC95 % : NR]  <u>Décès et causes</u> progression CHC : 5 patients (10,4 %) Insuffisance hépatique : 8 patients (16,7 %) Causes non hépatiques : 3 patients (6,3 %)	toxicité aiguë (sans en préciser la nature ni le grade) significativement supérieure dans le groupe 35 Gy (15,3 %) par rapport au groupe 40 Gy (9,7 %) p < 0,001  <u>Altération du score CP de 2 points</u> 5 patients (10,4 %) Pas de différence entre les deux groupes p=0,97  <u>Insuffisance hépatique grade 5</u> 2 patients dans le groupe 35 Gy Patient 1 : CP B avant traitement, GTV : 45 ml, dose moyenne au foie : 11,3 Gy Patient 2 : CP B avant traitement, GTV : 40 ml, dose moyenne au foie : 9,1 Gy



Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
<b>Groupe 40 Gy (N=137)</b>						
	<p>2,4 cm (0,8-5) 40 Gy en 5 fractions</p> <p>Différence de taille des lésions non significative entre les deux groupes (p=0,09)</p>	23 (3-78)	<p><u>contrôle local</u></p> <p>1 an : 100 % [IC95 % : NR]</p> <p>2 ans : 94,2 % [IC95 % : NR]</p> <p>3 ans : 91,6 % [IC95 % : NR]</p> <p>Aucune différence significative entre les deux groupes</p>		<p><u>Survie globale</u></p> <p>1 an : 95,7 % [IC95 % : NR]</p> <p>2 ans : 82,5 % [IC95 % : NR]</p> <p>3 ans : 72,1 % [IC95 % : NR]</p> <p><u>SSP intrahépatique</u></p> <p>1 an : 61,4 % [IC95 % : NR]</p> <p>2 ans : 39,1 % [IC95 % : NR]</p> <p>3 ans : 34,9 % [IC95 % : NR]</p> <p><u>SSP à distante</u></p> <p>1 an : 95,9 % [IC95 % : NR]</p> <p>2 ans : 90,1 % [IC95 % : NR]</p> <p>3 ans : 87,5 % [IC95 % : NR]</p> <p><u>Décès et causes</u></p> <p>progression CHC : 16 patients (11,7 %)</p> <p>Insuffisance hépatique : 15 patients (10,9 %)</p>	<p><u>Altération du score CTP de 2 points</u></p> <p>14 patients (10,2 %)</p> <p>Pas de différence entre les deux groupes p=0,97</p> <p><u>Insuffisance hépatique grade 5</u></p> <p>0 patients dans le groupe 40 Gy</p>

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
					Causes non hépatiques : 5 patients (3,7 %)	
Lo et al., 2014 (66) N=53 Taiwan	<u>Taille des lésions</u> 4,3 cm (1,1–13) ≤ 5 cm : 22 patients (41,5 %) > 5 cm : 31 patients (58,5 %)  <u>Traitement</u> 40 Gy (28-60) 4 à 5 fractions	13,1 mois (0,5-41) pour tous les patients  18,1 mois (2-41) pour les patients en vie	<u>Contrôle local</u> 1 an : 73,3 % [IC95 % : NR] 2 ans : 66,8 % [IC95 % : NR]  <u>Réponse objective</u> (RC+RP) : 71,6 %  RC : 32,8 % RP : 38,8 % MS : 23,9 % MP : 3 tumeurs (4,5 %)	<u>Locale</u> 23,9 %  Délai médian avant progression : NR	<u>Survie globale</u> <sup>a</sup> 30 vivants (56,6 %) 23 décédés (43,4 %)  <u>Probabilité de Survie</u> 1 an : 70,1 % [IC95 % : NR] 2 ans : 45,4 % [IC95 % : NR]  <u>Durée de survie médiane</u> 20 mois (NR-NR)  <u>Facteurs prédictifs de survie à 2 ans</u>  En analyse univariée <u>ECOG (&gt;1 vs ≤1)</u> ≤1 : 52,8 % de survie vs >1 : 0 % de survie (p=0,001)  <u>TVPo</u> Sans TVPo : 62,6 % de survie, avec TVPo : 0 % de survie (p=0,003)  <u>Statut CLIP (&gt;1 vs ≤1)</u> ≤1 : durée médiane de	Aucun ES aigu de grade ≥ 3 Aucune interruption de traitement <u>RILD</u> 5 patients (9,4 %) 4 RILD non classiques (dont 2 patients traités à 35 et 40 Gy qui ont eu une insuffisance hépatique ayant conduit au décès) 1RILD classique

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
					survie : 28,1 mois >1 : durée médiane de survie : 13,3 mois (p=0,023)  <u>Réponse tumorale</u> Répondeurs : 59 % de survie, non répondeurs : 0 % de survie (p<0,001)  Analyse multivariée Statut ECOG (>1   ≤1) p=0,003 répondeurs vs non répondeurs (p=0,004)	
Yoon <i>et al.</i> , 2013 (67) N=93 Corée	<u>Taille des lésions</u> 2 cm (1–6)  <u>Traitement</u> 45 Gy (30-60) 3 à 4 fractions médianes de 15 Gy (10-20)	25,6 mois (1,8-55,4)	<u>Contrôle local</u> 1 an : 94,8 % [IC95 % : NR] 3 ans : 92,1 % [IC95 % : NR]  <u>Critères RECIST</u> Réponse objective (RC+RP) : 61,2 % RC : 15,5 % RP : 45,7 % MS : 36,9 %  <u>Critères mRECIST</u> Réponse objective	<u>locale</u> 7 patients (7,52 %)  <u>À distance</u> 20 patients (21,5 %)  <u>Facteurs prédictifs</u> <u>contrôle locale à 3 ans</u>  Taille des lésions < 2 cm : 100 % 2,1-3 cm : 93,3 % >3 cm : 76,3 %	<u>Survie globale<sup>a</sup></u> 51 vivants (55,5 %) / 42 décédés (45,5 %)  <u>Probabilité de survie</u> 1 an : 86 % [IC95 % : NR] 3 ans : 53,8 % [IC95 % : NR]  <u>SSP intrahépatique</u> 1 an : 51,9 % [IC95 % : NR] 3 ans : 32,4 % [IC95 % : NR]	Aucune interruption de traitement pour toxicité Pas de toxicité GI Choc septique à la pose de fiduciaires chez un patient 2 cas de fractures de cotes à 12 et 18 mois, patients chez qui le PTV incluait les cotes (30 Gy et 45 Gy) 1 cas de sténose biliaire chez un patient dont la tumeur était localisée au niveau du segment 4  <u>Toxicités hépatiques.</u> Élévations des EH ou de la

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
			(RC+RP) : 72,9 % RC : 51,5 % RP : 21,4 % MS : 25,2 %	p=0,001	<u>SSP à distante</u> 1 an : 87,9 % [IC95 % : NR] 3 ans : 72,2 % [IC95 % : NR]  <u>Durée de survie médiane</u> NR  Décès et causes progression intra- ou extra-hépatique : 29 patients (31,2 %) progression de cirrhose : 8 patients (8,6 %) autres comorbidités : 2 patients (2,15 %) complications après SBRT : 1 patient (1,07 %) cause inconnue : 2 patients (2,15 %)	bilirubine : 6 patients (6,5 %) dans les 3 mois de SBRT Altération du score CP > 2 points : 9 patients (9,7 %) dont 1 décédé 2 mois après traitement pour hyperbilirubinémie de grade 4 et insuffisance hépatique  RILD Grade 1 : 49 (53,3 %) Grade 2 : 11 (11,9 %) Grade ≥ 3 : 6 (6,5 %)  délai avant survenue de la RILD : 1 à 3 mois  <u>Facteurs prédictifs de toxicité hépatique de grade ≥ 3</u> Le score Child-Pugh avant traitement de même que la dose de traitement ne sont pas corrélées avec une toxicité hépatique de grade ≥ 3 dans les analyses de régression logistique (p=0,081 et p=0,153, respectivement)
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N=42 patients	<u>Taille des lésions</u> 4,0 cm (1,7–14,5)  <u>Traitement</u>	15 mois* [IC95% : 12,4-17,5]	<u>Contrôle local</u> 1 an : 89 % [IC95 % : 72-96] 2 ans : 89 %	<u>Locale</u> 3 patients (7,3 %)  Délai médian	SG 1 an : 72 % [IC95% : NR] 2 ans : 42 % [IC95% : NR]	Toxicité duodénale : 3 patients (7,1 %) Hémorragie : 1 patient (2,4 %)

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Taille médiane des lésions (cm) Nombre de lésions Traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai médian avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
CHC France	Dose totale : 45 Gy (27–45) Dose / fraction : 15 (9–15) 3 fractions		[IC95% : 72-96] <u>Contrôle hépatique</u> 1 an : 64 % [IC95% : NR] 2 ans : 44 % [IC95% : NR]	avant progression : 3,7 mois <u>Hépatique</u> 15 patients (36 %) Délai médian avant progression : 17 mois	SSP 1 an : 56 % [IC95 % : NR] 2 ans : 38 % [IC95 % : NR] SSM 1 an : 46 % [IC95 % : NR] 2 ans : 21 % [IC95 % : NR]	UGD : 3 patients (7,1 %) Décompensation cirrrose : 3 patients (7,1 %), 3 mois après traitement Toxicité gastrique : 1 patient (2,4 %) Douleur : 3 patients (7,1 %) Ictère : 1 patient (2,4 %) Asthénie : 3 patients (7,2 %) Anémie : 1 patient (2,4 %) ES lors de la pose des fiduciels : 7 patients (16,7 %) RIDL : 3 patients (7,1 %)

CHC : Carcinome hépatocellulaire, CP : Child Pugh ; EH : Enzymes hépatiques ; ES : événements secondaires ; GI : gastro-intestinal, MS : Maladie stable ; NR : non renseigné ; RILD ou « hépatite radique » maladie du foie induite par la radiothérapie (en anglais, Radiation-induced liver disease (RILD)) ; RECIST : mRECIST : modified RECIST ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; SG : survie globale, SSP : survie sans progression, SSM : survie sans maladie ; UGD : Ulcère gastroduodénal ; TVPo : thrombose de la veine porte. a : au moment de l'analyse des résultats ; b : Progression à distance : extension au poumon, os, ganglions lymphatiques ; Pour les 120 patients de l'étude (dont 42 CHC, 72 MH et 6 CC).

# Métastases Hépatiques

## Annexe 17. Présentation des études portant sur les métastases hépatiques

Tableau 21. Objectifs des études et critères d'inclusion et d'exclusion des patients porteurs de métastases hépatiques

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Type d'étude période de recrutement	Objectifs	Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients	Limites méthodologiques
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (75) N=42 Italie	Étude prospective consécutive de phase II  2010-2013	Évaluer la faisabilité et l'efficacité de la SBRT par Arcthérapie volumétrique dans le traitement des lésions Métastatiques du CCR, non opérables et non éligibles aux autres traitements locaux  <u>Critère de jugement principal</u> control local : considéré comme un échec s'il est < 60 % et comme un succès s'il est ≥ 80 %	Métastases de CCR histologiquement prouvé résection radicale de la tumeur primaire Patients inopérables et/ou non éligibles à la RFA Aucun signe de maladie grave évolutive ou non traitée en dehors du foie 1 à 3 lésions métastatiques du foie, diamètre maximal < 6 cm Volume de foie sain > 1000 cm <sup>3</sup> fonction hépatique normale définie par : Bilirubine < 3 mg/dL Albumine > 2,5 g/dL, AST ou ALT moins de 3 x la limite supérieure de la normalité Prothrombine normal Partiel prothrombine normal absence de troubles du tissu conjonctif Score de Karnofsky ≥ 70 ; âge minimum 18 ans ; capacité à fournir un consentement éclairé écrit.	chimiothérapie dans les 14 jours avant le traitement ou à partir du 1er jour de suivi post SBRT  radiothérapie antérieure au niveau de la zone cible	Faible effectif  L'analyse finale est réalisée sur 27 patients (64 %) restés en vie Le nombre de sortie d'études n'est pas documenté Les biais de sélection des patients ne sont pas documentés Les biais de mesures ne sont pas décrits Les auteurs concluent que la SBRT est efficace or au regard de la définition adoptée pour le jugement du succès, le taux de CL observé (43,5 %) est en deçà de la limite établie

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Type d'étude période de recrutement	Objectifs	Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients	Limites méthodologiques
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74) N=174 USA	Rapport d'un registre observationnel multicentrique 2008-2013	Description de données recueillies prospectivement dans le cadre du registre américain RSSearch <sup>63</sup> multicentrique : données démographiques, caractéristiques des lésions, modalités de traitement et résultats cliniques (survie et contrôle local chez les patients traités par radiochirurgie et par SBRT)	Patients porteurs de lésions et traités par radiochirurgie et par SBRT toutes indications confondues	NA tous les patients traités sont répertoriés dans le registre multicentrique	Biais importants liés à la nature rétrospective de l'étude Dans cette série, les patients ont été gérés selon des approches multidisciplinaires et multimodales Les résultats sont compilés tous sites primitifs confondus et introduisent une grande hétérogénéité qui ne permet pas d'appréhender les effets réels de la SBRT par type cancéreux
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38) N=56 France	Série de cas rétrospective descriptive 2010-2012	L'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la SBRT en utilisant le taux de RILD et d'identifier les facteurs prédictifs de la toxicité. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité du traitement	<u>Patients Métastases hépatiques</u> inéligibles à la chirurgie, à la radiofréquence ou à la TACE ECOG < 3 ; nombre de lésions ≤ 2 ; taille des lésions < 75 mm Maladie extra hépatique contrôlée	NR	Biais importants liés à la nature rétrospective de l'étude
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76) N=60 Allemagne	Séries de cas prospective comparative 2005-2011	Comparer l'efficacité (contrôle local, SSP locale, SSP à distance) et la toxicité de la RFA et de la radiochirurgie chez des patients traités pour métastases hépatiques du cancer colorectal avec l'une ou l'autre des deux modalités pendant la même période. Les deux groupes de patients sont appariés en fonction du nombre et de la taille	Lésions hépatiques non résécables <u>Inclusion dans l'une ou l'autre des deux modalités de traitement</u> La procédure standard pour traiter les métastases hépatiques du CCR non résécables était la RFA. La radiochirurgie a été	NR	Biais importants liés à la nature rétrospective de l'étude. Les auteurs n'ont renseigné ni les exclusions des participants, ni les perdus de vue ni les patients décédés.

<sup>63</sup> Registre géré par la société américaine de radiochirurgie (Radiosurgery Society).



Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Type d'étude période de recrutement	Objectifs	Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients	Limites méthodologiques
		des lésions.	préférée si : la lésion était à proximité des grands vaisseaux, si la lésion était située près de la capsule du foie souhait du patient si le diamètre maximal de la lésion > 30 mm		
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77) USA	Série de cas rétrospective multicentrique descriptive 2000-2010	Analyser les résultats de traitements SBRT des métastases hépatiques réalisés dans quatre centres universitaires par deux techniques différentes	Tumeur maligne métastatique du foie confirmée par biopsie Maladie inopérable Espérance de vie d'au moins 3 mois	NR	Étude rétrospective, multicentrique faible effectif diversité de pathologies primitives traitées et hétérogénéité des approches multidisciplinaires et multimodales entre les différentes équipes hétérogénéité des protocoles de traitement par SBRT et des données recueillies dans les différents centres durée de suivi également trop courte pour permettre d'estimer les effets réels du traitement
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N=120 France	Série de cas rétrospective descriptive	Rapporter l'expérience du centre Oscar-Lambret dans le traitement de lésions primitives et secondaires hépatiques	Patients inéligibles à la chirurgie ou à la radiofréquence ECOG < 3 nombre de lésions ≥ 4 taille des lésions < 100 mm	NR	Biais importants liés à la nature rétrospective de l'étude.

ALT : alanine aminotransferase ; AST : Aspartate aminotransferase ; CCR : cancer colorectal ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; NA : non applicable ; NR : non renseigné ; TACE : Chimioembolisation Transartérielle ; RFA : ablation par radiofréquence ; SSP : survie sans progression ; RILD ou « hépatite radique » : maladie du foie induite par la radiothérapie (en anglais, Radiation-induced liver disease).

## Annexe 18. Caractéristiques des patients et des traitements pour les métastases hépatiques

Tableau 22. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients porteurs de métastases hépatiques

Auteur, année, référence, Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (H/F)	Score de performance	Volume médian du foie sain (ml)	Stade du cancer	Étiologie des lésions	Nombre médian de lésions par patient	Taille médiane des lésions (cm)
Scorsetti, 2015, (75) N=42 patients Italie	67 (43-87)	H : 36 (85,7 %) F : 6 (14,3 %)	NR	NR	<b>TNM</b> T1 : 2 (5 %) T2 : 9 (21 %) T3 : 28 (67 %) T4 : 3 (7 %) N0 : 21 (50 %) N1-2 : 21 (50 %) M1 : 17 (40 %)	100 % CCR : 71 % colon et 29 % rectum	1 lésion : 34 (81 %) 2 lésions : 5 (12 %) 3 lésions : 3 (7 %)	3,5 (1,1-5,4) ≤ 3 cm : 28 (55 %) ≥ 3 cm : 24 (45 %)
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74) N=174 USA	69 (41 – 91)	H : 95 (54 %) F : 79 (45 %)	score de Karnofsky 90 (50–100)	NR	NR	CCR 103 (50,5 %) poumon 22 (10,8 %) sein 18 (8,8 %) Pancréas 9 (4,4 %) Gynécologique 9 (4,4 %) estomac 9 (4,4 %) tête et cou 7 (3,4 %) Mélanome 4 (2,0 %) Anus 3 (1,5 %) rein 2 (1 %) voies biliaire 2 (1 %) autres 14 (6,9 %)	1 lésion (1–4)	2.7 cm (0,12–12,3) Volume médian 27,3 cc (1–606)

Auteur, année, référence, Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (H/F)	Score de performance	Volume médian du foie sain (ml)	Stade du cancer	Étiologie des lésions	Nombre médian de lésions par patient	Taille médiane des lésions (cm)
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38) N=56 MH : 35 (62,5 %) France	66 (32–87)	H : 24 (69 %), F : 11 (31 %)	ECOG 0 : 22 (63 %) 1 : 12 (34 %) 2 : 1 (3 %)	1386 (845,4-3200,9)	NR	CCR : 23 (65,7 %) Poumon : 4 (11,4 %) Sein : 2 (5,7 %) Pancréas : 2 (5,7 %) Tête et cou : 2 (5,7 %) Œsophage : 2 (5,7 %)	1 lésion : 29 (82,85 %) 2 lésions : 6 (17,15 %)	2,7 (0,9–7,2)
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76) N=60 Allemagne	<b>Radiochirurgie (30 patients)</b>							
	67,6 (33–84)	H : 21 (70 %), F : 9 (30 %)	NR	NR	NR	100 % CCR	1 lésion : 26 (86,7 %)* 2 lésions : 3 (10 %)* >2 lésions : 1 (3,3 %)*	3,4 (0,7–5,3)
	<b>RFA (30 patients)</b>							
	64,5 (39–80) p=0,82	H : 17 (56,7 %), F : 13 (43,3 %)  p=0,42	NR	NR	NR	100 % CCR	1 lésion : 26 (86,7 %)* 2 lésions : 3 (10 %)* >2 lésions : 1 (3,3 %)* p=0,38	3,3 (0,8–5,3) p=0,64

Auteur, année, référence, Effectif (N) pays	Age médian (ans)	Hommes Femmes (H/F)	Score de performance	Volume médian du foie sain (ml)	Stade du cancer	Étiologie des lésions	Nombre médian de lésions par patient	Taille médiane des lésions (cm)
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77) N=153 USA	CCR=66 (62-73) Sein=56 (53-61)	CCR H : 70 % F : 30 %  Sein H : 0,75 % F : 99,25 %	NR	NR	NR	CCR=53 (34,6 %) Sein=32 (21 %) Pancréas=16 (10,45 %) Autres cancers GI=6 (3,9 %) Carcinoïde=10 (6,5 %) GU=7 (4,6 %) Sarcome=6 (3,9 %) Ovaire=12 (7,8 %) Poumon=11 (7,2 %)	2,5 lésions ±1,1 par patient CCR : 1,6 (1-6) Pancréas : 1,2 (1-3) Autres cancers GI : 1,1 (1-3) Carcinoïde : 2,4 (1-3) GU : 2,9 (1-3) Sarcome : 2,8 (2-3) Sein : 3,3 (1-5) Ovaire : 2,5 (1-4) Poumon : 1,7 (1-4)	Volume tumoral <sup>ψ</sup> GTV CCR : 182 cm <sup>3</sup> (60-581) Sein=44 cm <sup>3</sup> (10-85) Pancréas=60 cm <sup>3</sup> (22-476) Autres cancers : 61 cm <sup>3</sup> (38-215) Carcinoïde=141 cm <sup>3</sup> (8-301) GU=184 cm <sup>3</sup> (41-326) Sarcome=266 cm <sup>3</sup> (42-340) Ovaire=71 cm <sup>3</sup> (32-116) Poumon=107 cm <sup>3</sup> (63-206)
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N=120 (72 patients MH) France	64 (23-83)	H : 42 (58,3 %) F : 30 (41,7 %)	ECOG 0 : 58 (81,7 %) 1 : 9 (12,7 %) 2 : 3 (4,2 %) 3 : 1 (1,4 %)	1499 (843-2940)		CCR=51 (70,8 %) Sein=6 (8,3 %) Autres=20,8 %	NR	4,7 (0,8-15,9)

CCR : cancer colorectal, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ES : Erreur standard ; F : femmes ; H : hommes, GI : gastro-intestinal ; GU : génito-urinaire ; GTV : GTV : Gross tumor volume (volume tumoral macroscopique) ; NR : non renseigné ; TNM : tumor, nodes, metastasis.

\*Calculé à partir des données brutes ; <sup>ψ</sup> : seul le volume a été renseigné et pas le diamètre de la tumeur.

Tableau 23. Présentation des interventions thérapeutiques chez les patients porteurs de métastases hépatiques

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Volume moyen traité CTV, PTV (cm3)	Dose totale médiane (Gy) fractions, valeur de l'isodose %	Dose par volume (Gy)	Suivi médian en mois	Autres traitements (% de patients)
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015, (75) N=42 Italie	GTV=CTV=18,6±22,03 (1,8-134,3) PTV=54,90±41,90 (7,7-909,10)	75 Gy en 3 fractions (25 Gy), <b>isodose NR</b>	CTV=74,3 ± 5,8 (45,6-85,7) PTV=71,4 ± 6,3 (45,0-78,5)	24 mois (4-47)	Traitements antérieurs Chirurgie : 17 (40 %) RFA ou autre : 4 (9,5 %) Pré-Chimiothérapie : 100 % Post-chimiothérapie : 6 (14 %)
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74) N=174 (204 lésions) USA	NR	45 Gy (10–61) en 3 fractions (1–5) Gamme des doses prescrites (% patients) pour 204 lésions 10–30 Gy : 35 (16,7 %) 33–39 Gy : 45 (21,6 %) 40–45 Gy : 42 (20,6 %) 46,5–48 Gy : 18 (8,8 %) 51–54 Gy : 38 (18,6 %) 57–60 Gy : 28 (13,7 %) <b>Isodose NR</b>	NR	11 mois (1-59)	Traitements antérieurs : 146 Chirurgie : 22 (12 %) Radiothérapie externe : 7 (4 %) Radiochirurgie : 8 (4,6 %) TACE : 1 (0,6 %) RFA : 5 (2,9 %) Chimiothérapie : 103 (59,2 %) Aucun : 54 (31,0 %)
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38) N=35 France	GTV=21,2 (1,3–130,4) PTV=48,3 (10,1–246,3)	45 Gy en 3 x 15 Gy à l'isodose 85 % : 31 patients (89 %) 60 Gy en 3 x 20 Gy à l'isodose 85 % : 4 patients (11 %)	NR	14 mois (1,5-30)	Traitements antérieurs : 17 (48,5 %) RFA : 8 (22,8 %) Chirurgie : 12 (34,3 %) Radiothérapie : 1 (2,85 %)
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76) N=60 Allemagne	NR	<b>Radiochirurgie (30 patients)</b>			Chimiothérapie palliative : 67 %  Chirurgie : 67 % Embolisation : 3 %
		Dose totale : 24-26 Gy en une seule dose à l'isodose 70 %	NR	23,3 mois	

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Volume moyen traité CTV, PTV (cm3)	Dose totale médiane (Gy) fractions, valeur de l'isodose %	Dose par volume (Gy)	Suivi médian en mois	Autres traitements (% de patients)
<b>RFA (30 patients)</b>					
	NA	Les lésions étaient à traiter en une seule séance. Si la taille de la tumeur était trop grande, un deuxième traitement a été réalisé le lendemain. Les systèmes RFA utilisés : 1) générateur 1500X : AngioDynamics / RITA Medical Systems (Queensbury, NY, USA) : 1500 X générateur RF (max 250W de puissance) avec l'électrode StarBurst® XL (diamètre 5 cm) ; 2) Boston Scientific (Natick, MA, USA) : RF 3000® radiofréquence ablation (max de 200W de puissance.) avec l'électrode LeVeen® RF (diamètre : 2-5 cm)	NA	23,3 mois	Chimiothérapie palliative : 77 % p=0,57 Chirurgie : 47 % Embolisation : 10 %
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77)  USA	NR	CCR : 41 Gy, fractions NR  Sein : 38 Gy, fractions NR	NR	Suivi moyen CCR : 17 mois Sein : 13 mois	Traitements antécédents pour l'ensemble de la cohorte Chimiothérapie : 60 % RFA : 22 % Chirurgie : 38 % TACE : 10 % Non renseigné par site primaire du cancer
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N = (dont 72 patients avec MH)  France	GTV=25,6 (0,2–245) PTV=85,2 (5–796)	45 Gy (27–45) en 3 à 4 fractions de 15 Gy (9–15) à l'isodose 80 %	NR	15,5 [IC95 % : 12,4-17,5]	Traitements antérieurs : 66 (91,7 %) RFA : 9 (12,5 %) Chirurgie : 24 (33,3 %) TACE : 2 (2,8 %) Radiothérapie : 1 (1,4 %) Chimiothérapie : 54 (75 %)

CTV : clinical target volume (volume cible anatomoclinique) ; GTV : Gross tumor volume (volume tumoral macroscopique) ; IPE : Injection percutanée d'éthanol ; PTV : Planning target volume (volume cible prévisionnel planifié) ; RFA : ablation par radiofréquence ; TACE : chimioembolisation transartérielle.

## Annexe 19. Présentation des techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les patients porteurs de métastases hépatiques

Tableau 24. Techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les métastases hépatiques

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
<b>Séries prospectives</b>								
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015, (75) N=42  Italie	RapidArc <sup>®</sup> , Varian TrueBeam <sup>™</sup> : accélérateur linéaire / avec table de positionnement robotisée 10 MV  Débit de dose 2400 MU/minute	NR	Coque corporelle thermoplastique  Système Styrofoam pour la compression abdominale	CT-scan avec et sans contraste + (IRM ou PETScan)	Image guided radiation therapy Mégavoltage CBCT  <u>Imagerie suivie</u> : CT-scan ou PET-scan (54 % des patients) tous les 3 mois	Chez 30 % des patients chez qui la lésion se situe au niveau des segments postero- supérieurs, la mobilité du foie est prise en compte au moyen d'un Scanner 4D	PTV= GTV=CTV  Chez les patients qui ont eu un CT-4D ITV=l'ensemble des GTV de toutes les phases de la respiration	V15 Gy : foie < 700 cm <sup>3</sup> V18Gy : moelle épineière 0,1cm <sup>3</sup> V15 Gy : < 35 % rein  V21 Gy : < 1 % duodenum, œsophage, intestin grêle, estomac  V30 Gy : < 1 % cœur  En cas de superposition du PTV et des OAR, la priorité va aux OAR.
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74)	CyberKnife	MULTIPLAN CyberKnife planning system (Accuracy Inc. Sunnyvale, CA)	NR	NR	CYBERKNIFE  Système d'imagerie embarquée	CyberKnife	NR	NR

Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
<b>Séries de cas rétrospectives</b>								
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38) N=56  France	CYBERKNIFE	MULTIPLAN (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, USA)	NR	CT-scan avec et sans injection ou IRM	CYBERKNIFE Système d'imagerie embarquée	SYNCHRONY (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, USA)	GTV : correspond à la prise de contraste visible sur la meilleure séquence choisie sur CT-scan de planification ou sur l'IRM. CTV = GTV+ 5 mm PTV= CTV + 3 mm	Foie : $V_{21} \text{ Gy} < 33 \%$ $17,10 < 700 \text{ cm}^3$ Moelle épinière : $D_{\max} : 15 \text{ Gy}$ Rein droit : $V_{15} \text{ Gy} : < 33 \%$ Œsophage : Duodenum, : $V_{15} \text{ Gy} < 5 \text{ cm}^3$ $D_{\max} < 24 \text{ Gy}$ Estomac $V_{21} \text{ Gy} < 10 \text{ cm}^3$ ; $D_{\max} < 24 \text{ Gy}$ Intestin grêle : $V_{16} \text{ Gy} < 5 \text{ cm}^3$ Cœur $V_{15} \text{ Gy} < 4 \text{ cm}^3$ $D_{\max} : 30 \text{ Gy}$
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76) N=60 patients  Allemagne	CYBERKNIFE	CYBERKNIFE MULTIPLAN version 2.05 (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, USA)	NR	CT-scan avec injection ou IRM avec produit de contraste	CYBERKNIFE Système d'imagerie embarquée	Système tracking du CyberKnife SYNCHRONY (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, USA)	PTV=GTV+ 6 mm dans toutes les directions	NR
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77) N=153	CYBERKNIFE : 2 centres  NOVALIS Linac :	CYBERKNIFE MULTIPLAN version 2.05 (Accuray Inc., Sunnyvale,	CYBERKNIFE Alpha cradle® (Smithers Medical Products,	CT-scan avec injection, IRM et/ou PET-scan	CYBERKNIFE Système d'imagerie embarquée	Système tracking du CyberKnife SYNCHRONY (Accuray Inc., Sunnyvale,	CYBERKNIFE PTV= GTV+ 3 à 5 mm	NR



Auteur, année, (réf) effectif (N) pays	Technique de traitement (appareil, énergie)	Système de Planification du traitement	Technique d'immobilisation du patient	Imagerie de planification du traitement	Imagerie Pendant le traitement	Technique de gestion du mouvement de la tumeur (respiration)	Délinéation volume cible	Contraintes aux OARs
USA	2 centres	Californie, USA)  NOVALIS BrainScan® treatment planning system (Brain-LAB AG, Heimstetten, Germany)	Akron, OH, USA)  NOVALIS ExacTrac® patient positioning system (Brain-LAB AG, Heimstetten, Germany)		NOVALIS Système d'imagerie embarquée	Californie, USA)  NOVALIS Gating respiratoire, Implantation de fiduciels externes et surveillance du mouvement par 2 caméras infrarouge	NOVALIS PTV=GTV + 10 mm dans la direction cranio-caudale et + 7 mm dans les autres directions	
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65)  N=120  France	CYBERKNIFE	Multiplan (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, États-Unis)	Matelas coquille à dépression ou  Matelas avec une mousse auto-expansive	CT-scan avec et sans injection ou IRM	CYBERKNIFE Système d'imagerie embarquée	Système tracking du CYBERKNIFE SYNCHRONY (Accuray Inc., Sunnyvale, Californie, États-Unis)	GTV : correspond à la prise de contraste visible sur la meilleure séquence choisie sur TD-scan de planification ou sur l'IRM.  CTV=GTV+ 5 mm PTV=CTV + 3 mm	Foie : V21 Gy < 33 % Moelle épinière : D <sub>max</sub> < 22 Gy Rein : V15 Gy : < 33 % Duodenum, : V15 Gy : < 5 cm <sup>3</sup> D <sub>max</sub> < 24 Gy intestin grêle : V16 Gy < 5 cm <sup>3</sup> D <sub>max</sub> < 27 Gy

CTV : *clinical target volume* (volume cible anatomoclinique) ; D<sub>max</sub> : dose maximale tolérée, GTV : *Gross tumor volume* (volume tumoral macroscopique) ; Gating : asservissement de l'irradiation aux mouvements respiratoire ; ITV : *volume cible interne* ; PTV : *Planning target volume* (volume cible prévisionnel planifié) ; Vx Gy ≤ y % : le volume de l'organe recevant x Gy ne devait pas dépasser y % du volume total.

## Annexe 20. Modalités de suivi des patients et échelles d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires aigus et tardifs chez les patients porteurs de MH

Tableau 25. Modalités de suivi des patients et échelle d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires aigus et tardifs chez les patients porteurs de MH

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires	Modalités de suivi des patients
<b>Séries de cas prospectives</b>		
Scorsetti, 2015, (75)  N=42 patients  Italie	Réponse tumorale : RECIST version 1.1 ou PERCIST (pour les patients suivis par PET-SCAN)  ES : CTCAE version 3.0  RILD : critères de Lawrence (41)  Délai avant progression calculé à partir du 1 <sup>er</sup> jour de traitement par SBRT jusqu'à la date de la progression de la lésion irradiée  La survie sans progression inclue toute progression intra et extra-hépatique	Premier examen de suivi : 21 jours après la fin du traitement  Ensuite suivi tous les 2 mois pendant la première année  Imagerie de suivi : CT-scan ou PET-SCAN tous les 3 mois
<b>Séries de cas rétrospectives</b>		
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38)  N=56  France	Réponse tumorale : RECIST version 1.1  ES : CTCAE version 4.0  RILD définition 1 : coexistence de la une triade suivante : ascite, hépatomégalie, élévation des enzymes hépatiques avec un grade $\geq 3$ , dans les trois premiers mois après le traitement  RILD définition 2 : idem que la définition 1 mais ne comprend pas l'élévation de la Gamma Glutamyl Transférase	Premier examen clinique de suivi : 6 semaines après la fin du traitement  Ensuite tous les 3 mois  Examens biologiques fonction hépatique tous les 15 jours  Imagerie de suivi : CT-scan avec contraste, IRM ou PET-SCAN tous les 3 mois
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76)  N=60 (RC : 30 et RFA : 30 patients)  Allemagne	Récidive locale : définie comme une croissance ou une progression du tissu tumoral à l'intérieur ou à proximité du volume du foie traité  Taux de contrôle local : défini comme une absence de récurrence du tissu tumoral dans le site ou à la marge des métastases traitées  Survie sans maladie locale, définie comme la durée de contrôle local des métastases traitées  Survie sans maladie à distance a été mesurée à partir du début du traitement jusqu'au décès ou la réapparition de toute métastase  Taux global de récurrence, correspond au taux de récurrence de toutes les métastases indépendantes de la localisation traitée	CT-scan avec contraste ou IRM tous les 3 mois après le traitement pendant 1 an  Puis tous les 6 six mois

Auteur, année (réf) effectif (N) pays	Évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires	Modalités de suivi des patients
	Survie globale, laps de temps entre le traitement et le décès du patient ES : échelle d'évaluation NR RILD : critères d'évaluation non renseignés	
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77)  N=153  USA	Réponse tumorale : critères RECIST ES : CTCAE version 3.0 RILD : critères d'évaluation non renseignés Taux de survie globale, calculé à partir du 1 <sup>er</sup> jour de traitement par SBRT jusqu'à la date du dernier suivi ou du décès	Examens clinique, biologiques et imagerie (CT, IRM et/ou PET-scan) tous les 3 mois après la fin du traitement et pendant 2 ans  Suivi tous les 3 à 6 mois chez les patients survivants au-delà de 2 ans
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74)  N=174  USA	ES : CTCAE version 3.0 Taux de survie globale, calculé à partir du 1 <sup>er</sup> jour de traitement par SBRT jusqu'à la date du dernier suivi ou du décès. Récidive locale ou à distance déterminée à partir du 1 <sup>er</sup> jour de traitement par SBRT jusqu'à la date de la première récurrence rapportée par le médecin	NR
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65)  N=120  France	Réponse tumorale prend en compte les modifications de la vascularisation tumorale selon les recommandations l'EASL, Le contrôle local était défini comme l'absence de progression sur les différents examens d'imagerie réponse complète : disparition complète de la lésion cible avec apparition d'une nécrose ou cicatrice de fibrose ne changeant pas de taille réponse partielle : une diminution d'au moins 30 % du diamètre de la lésion cible maladie stable : absence d'argument pour une réponse partielle ou pour une progression, sans modification de la vascularisation (prise de contraste) La progression : augmentation d'au moins 20 % de la taille dans le plus grand axe de la lésion cible CTCAE version 3.0 RILD : critères d'évaluation non renseignés	Patients suivis à 1, 3 et 6 mois Imagerie de suivi : CT-scan

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events ; ES :: effets secondaires; mRECIST : Modified RECIST ; NA : non applicable ; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; RILD ou « hépatite radique » maladie du foie induite par la radiothérapie (en anglais, Radiation-induced liver disease (RILD) ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

## Annexe 21. Tableau de recueil de toutes les données cliniques décrites dans les études portant sur les patients avec MH

Tableau 26. Présentation des données cliniques de traitement des lésions hépatiques métastatiques par SBRT

Auteur, année, (réf) effectif (N), pays	Taille médiane des lésions (cm) Caractéristiques traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
<b>Séries de cas prospectives</b>						
Scorsetti <i>et al.</i> , 2015 (75)  N=42  Italie	<p><u>Taille des lésions (52 métastases de CCR)</u> ≤ 3 cm : 28 (55 %) ≥ 3 cm : 24 (45 %) Taille médiane : NR</p> <p><u>Traitement</u> CTV : 74,3 ± 5,8 Gy (45,6-85,7) PTV : 71,4 ± 6,3 (45,0-78,5) Gy en 3 fractions</p>	24 (4-47)	<p><u>Contrôle local</u><sup>†</sup> : 43,5 ± 1,9 %</p> <p><u>Contrôle local à</u> 1 an : 95 % [IC95 % : 89-100] 2 ans : 91 % [IC95 % : 82-91] 3 ans : 85 % [IC95 % : 73-97]</p> <p><u>Taux de réponse</u> RC : 43 % RP : 32 % MS : 17 % MP : 8 %</p>	<p><u>Progression locale</u> : 5 patients (12 %) à 5, 10, 13, 14 et 29 mois</p> <p><u>Délai médian avant progression</u> : 17 mois</p> <p><u>Progression de la maladie</u> : 25 patients (59 %)</p>	<p><u>Au moment de l'analyse</u> : 64 % vivants 28 % décédés suites de cancer 7 % décédés causes autres</p> <p><u>SG médiane</u> : 29,0 ± 3,7 [IC95 % : 1,8-36,2]</p> <p><u>SG actuarielle à 2 ans</u> : 65 % [IC95 % : 50-80]</p> <p><u>SSP médiane</u> : 12 ± 4,2 [IC95 % : 3,8-20,2]</p> <p><u>SSP actuarielle à 2 ans</u> : 48 % [IC95 % : 32-64]</p> <p><u>Durée moyenne de survie</u> : 29 mois ± 3,7 [IC95 % : 21,8-36,2]</p> <p><u>Facteurs prédictifs de survie globale</u>: En analyse univariée GTV &lt; 3 cm : 91 % GTV &gt; 3 cm : 68 % p=0,01</p>	Aucune toxicité ≥ 3 n'a été observée Aucune RILD

Auteur, année, (réf) effectif (N), pays	Taille médiane des lésions (cm) Caractéristiques traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
Davis <i>et al.</i> , 2013 (74)  N=174  USA	<u>Taille des lésions</u> 2,7 (0,12-12,3)  <u>Traitement</u> 45 Gy (10 – 61) en 3 fractions (1-5)	11 (1-59)	NR	NR	<u>Durée moyenne de survie</u> : 22 mois  <u>SG actuarielle</u> : 6 mois : 91 % [IC95 % : NR] 12 mois : 69 % [IC95 % : NR] 18 mois : 60 % [IC95 % : NR]  <u>SSP locale à</u> : 6 mois : 94 % [IC95 % : NR] 12 mois : 76 % [IC95 % : NR] 18 mois : 70 % [IC95 % : NR]  <u>SSP à distance</u> : 6 mois : 77 % [IC95 % : NR] 12 mois : 53 % [IC95 % : NR] 18 mois : 37 % [IC95 % : NR]	Les ES n'ont pas été renseignés dans ce rapport
<b>Séries de cas rétrospectives</b>						
Janoray <i>et al.</i> , 2014 (38)  N=56 (dont 41 patients MH)	<u>Taille des lésions</u> 2,7 (0,9-7,2)  <u>Traitement</u> 45 Gy en (3 x15)	14 (1,5 -30)	<u>Contrôle local à 1 an</u> 53 % [IC95 % : NR]	<u>Délai médian avant progression</u> : 7,2 mois (2,5-12,5)	<u>Survie globale à l'analyse</u> : 89 %	<u>Toxicité hépatique aigue</u> Élévation de GGT : 2 patients (5,7 %) RILD : 0 % selon la définition 2 ou 9 %

Auteur, année, (réf) effectif (N), pays	Taille médiane des lésions (cm) Caractéristiques traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
France	Gy) : 31 patients (89 %) 60 Gy en (3 x 20 Gy) : 4 patients (11 %)					selon la définition 1 (cf. Tableau 20)Tableau 20) résorption spontanée <i>Autres toxicités :</i> - 3 patients (5,35 %) pneumothorax suite à la pose des fiduciels - 2 patients (3,6 %) : ulcère peptique - 1 cas (1,8 %) : gastrite - 1 cas (1,8 %) : fracture de côte <i>Analyse unifactorielle des facteurs prédictifs d'hépatopathie radio-induite (RILD) :</i> Diamètre < 35 mm : risque de RILD de 6,1 % Diamètre ≥ 35 mm : risque de RILD de 35,3 % p=0,01
Stintzing <i>et al.</i> , 2013 (76) N=60 Allemagne	<b>Radiochirurgie (30 patients)</b>					
	3,4 (0,7–5,3) 24-26 Gy en une seule dose	23,3	<u>Contrôle local</u> à 1 an : 85 % 2 ans : 80 %	<u>Taux de récurrence</u> : 67 %	<u>Survie globale</u> : 34,4 mois [IC95 % : 19,9-48,9] <u>SSP locale</u> : 34,4 mois [IC95 % : 3,4-65,4] <u>SSP à distance</u> : 11,4 mois	NA (l'objectif de l'étude était la comparaison des données d'efficacité)

Auteur, année, (réf) effectif (N), pays	Taille médiane des lésions (cm) Caractéristiques traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
					[IC95 % : 7,9-14,9]	
<b>RFA (30 patients)</b>						
	3,3 (0,8–5,3)	23,3	<u>Contrôle local à 1 an</u> : 65 % p=0,09 2 ans : 61 % p=0,20	<u>Taux de récurrence</u> : 63 % p>0,99	<u>Survie globale</u> : 52,3 mois [IC95 % : 31,1-73,6] p=0,06 <u>SSP locale</u> : 6 mois [IC95 % : 1,9-10] p<0,001 <u>SSP à distance</u> : 7,1 mois [IC95 % : 1,8-12,4] p=0,25	
Berber <i>et al.</i> , 2013 (77)  USA	Volume tumoral <sup>ψ</sup> GTV CCR : 182 cm <sup>3</sup> (60-581) Sein=44cm <sup>3</sup> (10-85)  <u>Traitement</u> CCR : 41 Gy Sein : 38 Gy	CCR : 17 mois Sein : 13 mois	<u>Contrôle local à 1 an</u> CCR : 60 % [IC95 % : NR] Sein : 62 % [IC95 % : NR]  <u>Taux de réponse</u> CCR RC : 23 % RP : 38 % MS : 28 % MP : 11 %  Sein RC : 29 % RP : 35 % MS : 25 % MP : 11 %	Les progressions locales et à distance ont été observées principalement pour les MH du CCR  <u>Progression locale</u> : 15 % <u>Progression à distance intra-abdominale</u> : 6 % <u>Progression à distance extra-abdominale</u> : 9 % <u>Progression locale et à distance</u> : 15 %	<u>Survie globale à 1 an</u> CCR : 56 % [IC95 % : NR] Sein : 67 % [IC95 % : NR]	0 % pour les métastases du CCR et du sein

Auteur, année, (réf) effectif (N), pays	Taille médiane des lésions (cm) Caractéristiques traitement (doses médiane, fractions)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Progression (%) Délai avant progression (mois)	Survie médiane (SG, SSP, SSM) Durée moyenne de survie (mois)	Effets secondaires (grade ≥3)
Dewas <i>et al.</i> , 2012 (65) N=72 patients France	<u>Taille des lésions</u> 4,5 (0,8–15,9)  <u>Traitement</u> Dose totale : 45 (27–45) Dose/fraction : 15 (9–15) N fractions : 3 à 4	15 <sup>c</sup> [IC95% : 12,4-17,5]	<u>Contrôle local à :</u> 1 an : 81 % [IC95 % : 70-88] 2 ans : 72 % [IC95 % : 59-82]  <i>La durée médiane de survie sans récurrence locale n'a pas été atteinte.</i>	<u>Progression locale :</u> 19 patients (20,2 %)  <u>Délai médian avant progression :</u> 8 mois	<u>Survie globale:</u> 1 an : 91 % [IC95 % : NR] 2 ans : 65 % [IC95 % : NR]  <u>SSP :</u> 1 an : 25 % [IC95 % : NR] 2 ans : 8 % [IC95 % : NR]  <u>SSM :</u> 1 an : 23 % [IC95 % : NR] 2 ans : 24 % [IC95 % : NR]	toxicité duodénale : 2 patients (2,8 %) hémorragie : 1 patient (2,4 %) UGD : 3 patients (4,2 %) toxicité gastrique : 2 patients (2,8 %) douleur : 1 patient (1,4 %) dermatite : 1 patient (1,4 %) toxicité lors de la pose des fiduciels : 5 patients (6,9 %) RIDL total : 2 (1,7 %)

CCR : cancer colorectal, CTV : clinical target volume (volume cible anatomoclinique) ; ES : événements secondaires ; GI : gastro-intestinal ; GTV : Gross tumor volume (volume tumoral macroscopique) ; MH : métastase hépatique ; MP : maladie progressive ; MS : Maladie stable ; NR : non renseigné ; PTV : Planning target volume (volume cible prévisionnel planifié) ; RC : réponse complète , RILD : « hépatite radique » ou maladie du foie induite par la radiothérapie ; RP : réponse partielle ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; SSM : survie sans maladie ;UGD : ulcère gastroduodénal.

c : Pour tous les 120 patients de l'étude (dont 42 CHC, 72 MH et 6 CC) ; † : au moment de l'analyse, la médiane n'a pas été atteinte ; ψ : seul le volume a été renseigné et pas le diamètre de la tumeur.



## Annexe 22. Réponse de la Société Française de Physique Médicale (SFPM) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS CLINIQUES

**Avez-vous connaissance du degré de diffusion en France (nombre de centres, nombre et type d'appareils, nombre de patients traités) de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans le traitement ?**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

**Q1** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La SFPM n'a pas une connaissance précise du degré de diffusion. Les informations parcellaires telles que l'observatoire (déclaratif) INCa, la participation de certains centres à des essais cliniques permettent de pouvoir dire a minima que ces traitements sont dispensés dans les centres de recours lorsqu'ils sont convenablement équipés en matériel et en personnel pour avoir une pratique sécurisée.*

**Quel est actuellement le recul disponible, en France, avec cette technique ?**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

**Q2** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Une estimation correcte permet de répondre de l'ordre d'une dizaine d'années maximum.*

**Existe-t-il un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ? Si oui, quels sont les éléments colligés ?**

**Ce registre est-il exhaustif le cas échéant ?**

**Q3** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Formellement à ce jour pas à la connaissance de la SFPM.*

**Existe-t-il des critères d'éligibilité à la SBRT : caractéristiques des patients, taille des tumeurs, nombre, topographie, .... ?**

- Pour le carcinome hépatocellulaire
- Pour les métastases hépatiques

**Q4** *Merci de préciser :...*

**Ces critères sont-ils consensuels ou font-ils débat au sein de votre organisme professionnel ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*S'agissant d'une question à caractère médical, la SFPM n'a pas les éléments pour répondre. Cependant, à notre connaissance des critères existent, mais ne sont pas consensuels (l'INCa l'a d'ailleurs relevé dans la revue de la littérature).*

**L'analyse des données de la littérature a montré une très grande hétérogénéité dans les protocoles de traitements par SBRT (doses prescrites, fractionnement,...) existe-t-il actuellement en France un protocole standard national par site de traitement ?**

**Si oui, quelles sont les doses et les schémas de fractionnement préconisés ?**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

**Q5** Ces protocoles sont-ils consensuels ?

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La SFPM observe également la très grande hétérogénéité voire disparité dans les protocoles de traitement, tout comme les collègues physiciens médicaux dans leur établissement. En termes de façon de prescrire des traitements d'irradiations en conditions stéréotaxiques et de reporting, au moins, une clarification devrait apparaître bientôt lors de la parution d'un rapport de l'ICRU adressant ces thèmes.*

**Quels sont les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT ?**

- Q6**
- pour le carcinome hépatocellulaire
  - pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Cette question est hors du champ de compétences de la SFPM , nous ne pouvons pas y répondre.*

**Avez-vous connaissance d'événements secondaires particuliers, imputables à la SBRT et non répertoriés dans la littérature analysée dans le rapport provisoire ?**

- Q7**
- pour le carcinome hépatocellulaire
  - pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle place occuperait actuellement la SBRT dans la stratégie thérapeutique ?**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

**Q8** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Cette question est hors du champ de compétences de la SFPM, nous ne pouvons pas y répondre. Nous savons néanmoins que la SBRT est souvent proposée et représente pour certains patients une véritable alternative quand les autres techniques ne sont pas possibles.*

**Les données relatives à l'irradiation en dose unique (radiochirurgie) sont rares. Dans les études analysées, seule une équipe allemande a traité des patients porteurs de métastases hépatiques par cette modalité. Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur le traitement des tumeurs hépatiques par dose unique ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

**Q9**

*Une séance unique dans l'absolu est possible (a été fait dans le cadre d'essais cliniques). Généralement l'irradiation en dose unique s'adresse à des volumes de petite taille (quelques cm<sup>3</sup>). Une des problématiques de la dose unique est la toxicité associée aux tissus et organes sains, notamment ici le foie sain. De façon générale, le fractionnement de la délivrance de la dose prescrite permet d'obtenir, de respecter les contraintes de tolérance de l'organe à protéger.*

*L'équipe de Robert Timmermann vient de publier les résultats d'un essai d'escalade de dose en séance unique qui semble prometteur (Meyer, J. et al. (2016). A Phase I Dose-Escalation Trial of Single-Fraction Stereotactic Radiation Therapy for Liver Metastases. Annals of Surgical Oncology, <http://doi.org/10.1245/s10434-015-4579-z>).*

**Quelle est en général la position de votre organisme sur le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

**Q10**

*Il apparait que l'irradiation en conditions stéréotaxiques du foie est proposée à des patients qui ne pouvaient pas être traités en radiothérapie précédemment. La SFPM considère que la SBRT permet d'élargir l'offre des soins possibles aux patients. La SBRT a sa place parmi les techniques de traitement ablatives non chirurgicales. Pour la SFPM ces traitements apportent une solution efficace pour le patient au niveau de la qualité de vie dans le contexte de leur maladie (réduction du nombre de séances, toxicité).*

## ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION

**En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

**Q11**

*Pour une prise en charge sécurisée une organisation extrêmement rigoureuse doit être mise en place, tant au niveau médical que technique ; dès le choix de la technique jusqu'au suivi des patients. Pour les centres souhaitant mettre en œuvre cette technique de traitement un audit dosimétrique très proche des conditions cliniques devrait être exigé avant le premier traitement et régulièrement réévalué. Une évaluation (traçabilité) des patients au niveau national ou interrégional comprenant les prérequis cliniques apparait indispensable.*

**Selon votre organisme professionnel, l'hétérogénéité des techniques d'une part, et la diversité des modalités d'imagerie d'autre part, ont-elles un impact sur les résultats cliniques ?**

Merci de préciser :

**Q12**

*Réponse :*

*Pour la SFPM l'hétérogénéité des techniques (attention tout de même à l'algorithme de calcul utilisé par le TPS) et la diversité des modalités d'imagerie n'ont pas d'impact significatif sur les résultats cliniques. Par contre pour la partie prescription qui recouvre la définition du ou des volumes de prescription, le fractionnement, l'étalement et le niveau de dose prescrite on peut raisonnablement dire qu'il y a impact direct sur les résultats cliniques.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle est la (ou les) technique(s) ou matériels de radiothérapie stéréotaxique qui semblent disposer des caractéristiques les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques?**

Merci de préciser :...

**Q13**

*Réponse :*

*Dans l'absolu on ne peut pas répondre simplement à cette question. Une énorme expertise, pratique du centre de radiothérapie fait certainement plus la différence que l'équipement lui-même, dans la sélection stricte des indications, dans la maîtrise rigoureuse de l'ensemble des processus particuliers à la SBRT, dans l'évaluation du soin et dans la sécurité du traitement.*

*Dans cette optique la SFPM produira cette année (2016) un document permettant aux équipes de physique médicale et de radiothérapie de les aider dans la mise en place d'un programme d'assurance de la qualité portant sur les irradiations en conditions stéréotaxiques (intra et extra crâniennes).*

**Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>64</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie ».**

**Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?**

**Q14**

Merci de préciser :...

*Réponse :*

*En considérant la radioprotection dans un plan large et se rapportant uniquement au patient, à propos de la partie technique qui est prépondérante pour ces techniques de traitement, la SFPM produira cette année (2016) un document permettant aux équipes de physique médicale et de radiothérapie de les aider dans la mise en place d'un programme d'assurance de la qualité portant sur les irradiations en conditions stéréotaxiques (intra et extra crâniennes). La SFPM produira également cette année des « recommandations » professionnelles concernant les ressources humaines en physique médicale adaptées en particulier pour les techniques d'irradiations en conditions stéréotaxiques, comme cela est*

<sup>64</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014.

suggéré dans les recommandations issues du rapport du GPMED ASN.

## QUESTIONS CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

**Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation ?**

**Q15**

Réponse :

Certaines parties du chapitre 1.3 nécessiteraient une réécriture de même qu'à l'annexe 14 (titre de colonne).

**Auriez-vous connaissance de publications récentes sur le traitement des tumeurs hépatiques par cette technique, satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le rapport joint (cf. § 3.2) et qui ne seraient pas citées dans ce document ?**

Merci de fournir les références bibliographiques complètes le cas échéant

Réponse :

Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015.

Meyer, J., et al. (2016). A Phase I Dose-Escalation Trial of Single-Fraction Stereotactic Radiation Therapy for Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*, <http://doi.org/10.1245/s10434-015-4579-z>

Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, Schwarz RE, Teh BS, Mayr NA, et al. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011.

Schefter TE, Kavanagh BD. Radiation therapy for liver metastases. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21(4): 264-70

**Q16**

Andratschke, N. H., Nieder, C., Heppt, F., Molls, M., & Zimmermann, F. (2015). Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiation Oncology*, 10(1), 69. <http://doi.org/10.1186/s13014-015-0369-9>

Dawson, L. A. (2013). Therapeutic procedures in liver metastases: Conventional and future measures. *European Journal of Cancer, Supplement*, 11(2), 312–313. <http://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.060>

Tanguturi, S. K., Wo, J. Y., Zhu, A. X., Dawson, L. A., & Hong, T. S. (2014). Radiation Therapy for Liver Tumors: Ready for Inclusion in Guidelines? *The Oncologist*, 0–13. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0097>

Lanciano, R., Lamond, J., Yang, J., Feng, J., Arrigo, S., Good, M., & Brady, L. (2012). Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Heavily Pretreated Liver Metastases and Liver Tumors. *Frontiers in Oncology*, 2(March), 23. <http://doi.org/10.3389/fonc.2012.00023>

Leung, H. W. C., Liu, C.-F., & Chan, A. L. F. (2016). Cost-effectiveness of sorafenib versus SBRT for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Radiation Oncology*, 11(1), 69. <http://doi.org/10.1186/s13014-016-0644-4>

## REMARQUES LIBRES

**Q17**

**Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?**

Réponse : -

## Annexe 23. Réponse du Conseil National Professionnel d'Hépto-Gastro-Entérologie (CNP-HGE) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS CLINIQUES

**Avez-vous connaissance du degré de diffusion en France (nombre de centres, nombre et type d'appareils, nombre de patients traités) de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement ?**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

**Q1** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Les données concernant le nombre de centres, nombre et types d'appareils de stéréotaxie en France sont disponibles dans les résultats de l'observatoire de la radiothérapie, enquête émise en œuvre conjointement par la SFRO, le SNRO, la SFPM, la CNAMTS, l'ASN et l'INCa annuellement. Ce rapport donne le nombre de patients traités par stéréotaxie hépatique mais ne différencie pas les métastases hépatiques des CHC.*

**Quel est actuellement le recul disponible, en France, avec cette technique ?**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

**Q2** *Réponse :*

*La stéréotaxie hépatique a débuté en France dans les années 2000 (2005-2007 : pour les CHC comme pour les métastases hépatiques). Le centre qui a la plus grosse expérience est le CAC de Lille avec Xavier Mirabel. Les CAC de Nancy et Nice, CH de Tours et Lyon ont également une expérience conséquente.*

*Sur le plan international, les premières séries datent des années 1990 (Blomgren, Stockholm, 1998).*

**Existe-t-il un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ? Si oui, quels sont les éléments colligés ?**

**Ce registre est-il exhaustif le cas échéant ?**

**Q3** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non, à ma connaissance, il n'existe pas de registre national des patients traités en radiothérapie stéréotaxique extracrânienne.*

**Existe-t-il des critères d'éligibilité à la SBRT : caractéristiques des patients, taille des tumeurs, nombre, topographie, .... ?**

- Q4**
- Pour le carcinome hépatocellulaire
  - Pour les métastases hépatiques

**Ces critères sont-ils consensuels ou font-ils débat au sein de votre organisme professionnel ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Oui, il existe des critères d'éligibilité :*

- *Tumeurs de moins de 6 cm ;*
- *Nombre de lésions inférieur ou égal à 3 ;*
- *Fonction hépatique suffisante Child A ou B7 ;*
- *Volume de foie sain > 700 cm<sup>3</sup>.*

*Il n'y a pas de contre-indication de proximité avec les voies biliaires ou les gros vaisseaux.*

*Par contre, la proximité avec les structures digestives (duodénum, estomac) est une contre-indication.*

*Les critères de taille dépendent néanmoins de la technique utilisée pour limiter les marges liées aux mouvements respiratoires (et donc de l'appareil utilisé).*

**L'analyse des données de la littérature a montré une très grande hétérogénéité dans les protocoles de traitements par SBRT (doses prescrites, fractionnement,...) existe-t-il actuellement en France un protocole standard national par site de traitement ?**

**Si oui, quelles sont les doses et les schémas de fractionnement préconisés ?**

- o pour le carcinome hépatocellulaire**
- o pour les métastases hépatiques**

**Q5**

**Ces protocoles sont-ils consensuels ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Les schémas publiés en France recommandent 3 x 15 Gy ou 3 x 20 Gy pour les CHC ou les métastases hépatiques.*

*Dans l'essai de phase 2 Radio Stereo Campto (E.RIO, eudract : 2006-005440-87), la dose total était de 48 Gy en 4 fractions de 12 gy pour les métastases hépatiques.*

*Il est possible de fractionner plus la dose en si les contraintes de dose aux organes à risque ne peuvent être respectées en 3 ou 4 fractions.*

**Q6**

**Quels sont les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT ?**

- o pour le carcinome hépatocellulaire**
- o pour les métastases hépatiques**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Les effets secondaires les plus fréquents sont l'asthénie, les nausées, les douleurs abdominales et une élévation transitoire des transaminases.*

**Avez-vous connaissance d'événements secondaires particuliers, imputables à la SBRT et non répertoriés dans la littérature analysée dans le rapport provisoire ?**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

Merci de préciser :...

**Q7**

*Réponse :*

Non.

*Les effets rares mais graves sont les ulcères gastriques ou duodénaux, l'hémorragie digestive (6 % des patients dans la série de Lille, Bibault, plosone, 2013). La décompensation hépatique survient dans moins de 6 % des cas, et plutôt chez des patients porteurs de CHC avec foie cirrhotique Child B. Ces effets sont bien décrits dans les séries publiées.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle place occuperait actuellement la SBRT dans la stratégie thérapeutique ?**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

Merci de préciser :...

**Q8**

*Réponse :*

*La SBRT est proposée en dernière intention lorsque la chirurgie ou la radiofréquence ne sont pas possibles. Dans le cas du CHC, elle peut constituer un traitement d'attente avant la greffe hépatique (bridge to transplant).*

*Enfin, pour les métastases hépatiques, elle s'intègre régulièrement dans une stratégie comportant également chirurgie et RF (soit en cas de récurrence sur un site de RF, soit traitement de plusieurs métastases dont certaines seront accessibles en RF, et d'autres en SBRT).*

**Les données relatives à l'irradiation en dose unique (radiochirurgie) sont rares. Dans les études analysées, seule une équipe allemande a traité des patients porteurs de métastases hépatiques par cette modalité. Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur le traitement des tumeurs hépatiques par dose unique ?**

**Q9**

Merci de préciser :...

*Réponse :*

*Il n'y a pas assez de recul pour proposer la radiochirurgie dans cette indication actuellement.*

**Quelle est en général la position de votre organisme sur le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

Merci de préciser :...

**Q10**

*Réponse :*

*Il s'agit d'une technique ablatrice avec de très bons résultats pour peu que les indications soient bien posées, et que la technique soit bien maîtrisée (les enjeux de prise en compte des mouvements liés à la respiration sont déterminants).*



## ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION

**En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Les enjeux techniques de la radiothérapie stéréotaxique hépatique sont complexes et comportent :*

*- l'installation d'une contention permettant un repositionnement précis du patient ;  
- la délimitation précise du volume cible sur un scanner sans injection (nécessaire à la dosimétrie) réalisé en 4D pour tenir compte des mouvements du foie liés à la respiration. La tumeur n'étant en général pas visible sur un scanner sans injection, cette délimitation suppose la fusion avec un scanner injecté ou une IRM (en particulier pour les CHC) ;*

**Q11**

*- la prise en compte des mouvements respiratoires :*

- Réalisation d'un scanner 4D prenant en compte la position de la tumeur suivant les différentes phases respiratoires, aboutissant à des marges nécessaires de l'ordre de 2 cm dans l'axe supéro-inférieur (tête-pieds) ;*
- Limitation des mouvements respiratoires (compression abdominale) ou technique de gating (irradiation uniquement dans une phase respiratoire) : ces techniques permettent de réduire le volume de foie sain irradié ;*
- Ou suivi en temps réel par la machine de traitement de la cible (à l'aide de fiduciaires préalablement implantés) possible avec le cyberknife ;*

*- Le contrôle de positionnement du patient et de la cible à chaque séance de traitement.*

*Lorsque ces différents challenges techniques sont maîtrisés par l'équipe de radiothérapie, la stéréotaxie hépatique est une technique ablatrice, non invasive, et sûre.*

**Selon votre organisme professionnel, l'hétérogénéité des techniques d'une part, et la diversité des modalités d'imagerie d'autre part, ont-elles un impact sur les résultats cliniques ?**

*Merci de préciser :*

**Q12**

*Réponse :*

*Si elles sont bien maîtrisées par les radiothérapeutes et les radiophysiciens, les techniques et les modalités d'imagerie ne doivent pas avoir d'impact sur les résultats cliniques. Néanmoins, chaque technique a ses limites, et il est possible qu'une tumeur récusée en technique de gating, soit mieux traitée en tracking.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle est la (ou les) technique(s) ou matériels de radiothérapie stéréotaxique qui semblent disposer des caractéristiques les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques?**

**Q13**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Compte tenu des spécificités des tumeurs hépatiques (visualisation à l'imagerie, et mouvements respiratoires), un appareil permettant le tracking semble le plus approprié (Cyberknife, Accuray) Il s'agit d'un sujet néanmoins très polémique, et les avis sur ce point sont partagés : dans la majorité des cas, une technique de gating (Novalis, Varian et Versa HD, Elekta) permet de traiter aussi bien, avec des marges de foie sain un peu plus importantes mais sans conséquences cliniques.*

**Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>65</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie ».**

**Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?**

**Q14**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Le régime actuel d'autorisation permet à tout centre ayant une autorisation de radiothérapie d'acquérir une machine dédiée de stéréotaxie et de débiter cette technique sans exigence de formation préalable ni d'évaluation de ses résultats. Notre organisme a une expérience ancienne de stéréotaxie intracrânienne, puis depuis 2008 extracrânienne, nous évaluons régulièrement nos résultats, et sommes à l'initiative de formations et de réunions dédiées à cette nouvelle technique.*

## QUESTIONS CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

**Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation ?**

**Q15**

*Réponse :*

*Non.*

**Auriez-vous connaissance de publications récentes sur le traitement des tumeurs hépatiques par cette technique, satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le rapport joint (cf. § 3.2) et qui ne seraient pas citées dans ce document ?**

**Q16**

*Merci de fournir les références bibliographiques complètes le cas échéant*

*Réponse :*

*Klein J, Dawson LA, Jiang H, Kim J, Dinniwell R, Brierley J, Wong R, Lockwood G, Ringash J. Prospective Longitudinal Assessment of Quality of Life for Liver Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Sep 1;93(1):16-25. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.016.*

<sup>65</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014

## REMARQUES LIBRES

### **Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?**

*Réponse :*

**Q17**

*Dans les accélérateurs avec imagerie embarquée capables de réaliser la SBRT, il faut citer le Versa HD d'Elekta.*

*Par ailleurs, je n'ai pas vu mentionné l'essai de phase 2 radio stereo campto, dont l'IC est E. Rio, eudract : 2006-005440-87, essai clos dont les résultats sont en attente.*

## Annexe 24. Réponse de la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS CLINIQUES

**Avez-vous connaissance du degré de diffusion en France (nombre de centres, nombre et type d'appareils, nombre de patients traités) de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement ?**

- Q1**
- du carcinome hépatocellulaire
  - des métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non.*

**Quel est actuellement le recul disponible, en France, avec cette technique ?**

- Q2**
- pour le carcinome hépatocellulaire
  - pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Très limité, comme le nombre de machines stéréotaxiques.*

**Existe-t-il un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ? Si oui, quels sont les éléments colligés ?**

**Ce registre est-il exhaustif le cas échéant ?**

- Q3**
- Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*À ma connaissance, non. Il faudrait commencer par là, en attendant des essais cliniques plus ambitieux. Tout patient traité devrait obligatoirement être déclaré et venir renseigner une database prospective équivalent à une phase 1 chirurgicale.*

**Existe-t-il des critères d'éligibilité à la SBRT : caractéristiques des patients, taille des tumeurs, nombre, topographie, .... ?**

- Q4**
- Pour le carcinome hépatocellulaire
  - Pour les métastases hépatiques

**Ces critères sont-ils consensuels ou font-ils débat au sein de votre organisme professionnel ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pour les métastases hépatiques, la meilleure indication théorique est la lésion parahilaire jouxtant la voie biliaire droite ou gauche ou les deux. En effet, la proximité de celle-ci contre-indique une chirurgie R0, une ablation thermique. La SBRT est sensée pouvoir*

*traiter ce genre de lésion avec une morbidité biliaire acceptable. L'autre »bonne « indication serait l'approche palliative en complément du traitement systémique pour autoriser des pauses de celui-ci (vacances thérapeutiques ou chronicisation) comme dans l'essai en cours. Une phase pilote est en cours à Bordeaux pour les métas pulmonaires.*

**L'analyse des données de la littérature a montré une très grande hétérogénéité dans les protocoles de traitements par SBRT (doses prescrites, fractionnement,...) existe-t-il actuellement en France un protocole standard national par site de traitement ?**

**Si oui, quelles sont les doses et les schémas de fractionnement préconisés ?**

**Q5**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

**Ces protocoles sont-ils consensuels ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non, pas de traitement commun à notre connaissance.*

**Quels sont les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT ?**

**Q6**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Ce sont les mêmes et plutôt les risques d'atteintes du tube creux : ulcères, perforations plus que les risques hépatiques proprement dits.*

**Avez-vous connaissance d'événements secondaires particuliers, imputables à la SBRT et non répertoriés dans la littérature analysée dans le rapport provisoire ?**

**Q7**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle place occuperait actuellement la SBRT dans la stratégie thérapeutique ?**

**Q8**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*CHC : très limitées. Vit surtout des contre-indications des autres techniques ce qui n'est pas très bon pour développer une technique.*

*Pour les métastases : complément de la chirurgie et de l'ablation pour les tumeurs centro-hilaires ou la chronicisation de la maladie en palliatif.*

**Q9**

**Les données relatives à l'irradiation en dose unique (radiochirurgie) sont rares. Dans les études analysées, seule une équipe allemande a traité des patients porteurs de métastases hépatiques par cette modalité. Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur le traitement des tumeurs hépatiques par dose unique ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pas d'opinion.*

**Quelle est en général la position de votre organisme sur le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

**Q10**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pour les métastases, elle pourrait venir compléter l'arsenal thérapeutique dans les niches évoquées plus hauts : lésion para-hilaire ou chronicisation de la maladie.*

*Pour les HCC, assez peu de places. Des études sont nécessaires.*

## ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION

**Q11**

**En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La SFCO n'est pas compétente pour cette question.*

**Q12**

**Selon votre organisme professionnel, l'hétérogénéité des techniques d'une part, et la diversité des modalités d'imagerie d'autre part, ont-elles un impact sur les résultats cliniques ?**

*Merci de préciser :*

*Réponse :*

*La SFCO n'est pas compétente pour cette question.*

**Q13**

**Selon votre organisme professionnel, quelle est la (ou les) technique(s) ou matériels de radiothérapie stéréotaxique qui semblent disposer des caractéristiques les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques ?**

*Merci de préciser :...*

Réponse :

La SFCO n'est pas compétente pour cette question.

Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>66</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie ».

**Q14** Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?

Merci de préciser :...

Réponse :

La SFCO n'est pas compétente pour cette question

## QUESTIONS CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation ?

**Q15** Réponse :

Le chapitre sur les métas hépatiques est « vieillot ». Parler du taux de survie sans traitement n'a pas beaucoup d'intérêt. Il vaudrait mieux donner les résultats des séries chirurgicales d'une part et traitées par chimio seule d'autre part.

Auriez-vous connaissance de publications récentes sur le traitement des tumeurs hépatiques par cette technique, satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le rapport joint (cf. § 3.2) et qui ne seraient pas citées dans ce document ?

**Q16**

Merci de fournir les références bibliographiques complètes le cas échéant

Réponse :

Non.

## REMARQUES LIBRES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

**Q17** Réponse :

À votre disposition pour reparler d'une évaluation prospective (PHRC ?).

<sup>66</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014

## Annexe 25. Réponse du Conseil National Professionnel d'Oncologie Médicale (CNPOM) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS CLINIQUES

**Avez-vous connaissance du degré de diffusion en France (nombre de centres, nombre et type d'appareils, nombre de patients traités) de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement ?**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

**Q1**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La diffusion est connue par l'observatoire de la radiothérapie publié régulièrement par l'InCA et la Société Française de Radiothérapie Oncologique.*

**Quel est actuellement le recul disponible, en France, avec cette technique ?**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

**Q2**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Il est de 5 à 10 ans selon les équipes, les équipes lilloise et lyonnaise ayant le plus long recul. L'expérience a été d'abord acquise par les équipes ayant accès à la radiothérapie stéréotaxique et au Cyberknife. Puis elle s'est étendue dans des établissements (CHU ou CLCC) avec une importante activité de chirurgie hépatique. Cette technique est en compétition avec les autres techniques ablatives non chirurgicales, telles que la radiofréquence et la chirurgie.*

**Existe-t-il un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ? Si oui, quels sont les éléments colligés ?**

**Ce registre est-il exhaustif le cas échéant ?**

**Q3**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non à notre connaissance.*

**Existe-t-il des critères d'éligibilité à la SBRT : caractéristiques des patients, taille des tumeurs, nombre, topographie, .... ?**

- Pour le carcinome hépatocellulaire
- Pour les métastases hépatiques

**Q4**

**Ces critères sont-ils consensuels ou font-ils débat au sein de votre organisme professionnel ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Les critères sont ceux qui ont été précisés dans le rapport. Mais il y a des extensions vers*



*les tumeurs en attente de greffe ainsi que pour certaines tumeurs de volume important. La décision est généralement prise en RCP. Il y a de plus des critères techniques concernant en particulier le volume des cibles ainsi que leur position (proximité des organes creux) et la dose reçue par le foie sain.*

**L'analyse des données de la littérature a montré une très grande hétérogénéité dans les protocoles de traitements par SBRT (doses prescrites, fractionnement,...) existe-t-il actuellement en France un protocole standard national par site de traitement ?**

**Si oui, quelles sont les doses et les schémas de fractionnement préconisés ?**

- o pour le carcinome hépatocellulaire**
- o pour les métastases hépatiques**

**Q5**

**Ces protocoles sont-ils consensuels ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Il n'y a pas de protocole standard. L'hétérogénéité de prescription doit prendre en compte l'isodose de prescription, éventuellement le volume et le siège (en cas de proximité d'organe creux : modification de la dose pour réduire le risque de complication) et l'analyse de la relation dose-efficacité qui doit être établie pour ces fractionnements non conventionnels.*

**Quels sont les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT ?**

- o pour le carcinome hépatocellulaire**
- o pour les métastases hépatiques**

**Q6**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Ils ont été énoncés dans le rapport : toxicité hépatique, risque de perforation en cas d'irradiation à fortes doses des organes creux, thrombopénie et risque de complications postopératoires en cas de protocole associant la radiothérapie et la chirurgie. Le volume traité et la fonction hépatique sont d'importance majeure dans la prédiction de la toxicité attendue.*

**Avez-vous connaissance d'événements secondaires particuliers, imputables à la SBRT et non répertoriés dans la littérature analysée dans le rapport provisoire ?**

- o pour le carcinome hépatocellulaire**
- o pour les métastases hépatiques**

**Q7**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle place occuperait actuellement la SBRT dans la stratégie thérapeutique ?**

- o du carcinome hépatocellulaire**
- o des métastases hépatiques**

**Q8** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Principalement dans les CHC de petit volume non opérables et dans les métastases lorsqu'elles sont peu nombreuses. La question se pose en association avec la chirurgie ainsi qu'en présence d'une thrombose portale, selon les expériences chinoise ou japonaise, mais avec des protocoles adaptés.*

**Les données relatives à l'irradiation en dose unique (radiochirurgie) sont rares. Dans les études analysées, seule une équipe allemande a traité des patients porteurs de métastases hépatiques par cette modalité. Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur le traitement des tumeurs hépatiques par dose unique ?**

**Q9** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Cette question n'est pas propre aux tumeurs hépatiques primitives ou secondaires mais concerne toutes les stratégies de radiothérapie hypofractionnée, particulièrement en situation palliative. Elle a été particulièrement explorée dans les métastases osseuses avec des résultats sur le contrôle de la douleur identique à ceux en fractionnement plus conventionnel (5 ou 10 fractions). Il s'agit donc probablement d'une voie à explorer.*

**Quelle est en général la position de votre organisme sur le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

**Q10** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La poursuite d'études dans ce domaine est indispensable pour en préciser les indications et les modalités optimales.*

## **ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION**

**En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

**Q11** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La question de la définition de la cible par IRM et des différentes séquences est une question qui n'est pas résolue. La définition des volumes devra vraisemblablement prendre en compte les données de l'IRM en sus de celle du scanner.*

**Selon votre organisme professionnel, l'hétérogénéité des techniques d'une part, et la diversité des modalités d'imagerie d'autre part, ont-elles un impact sur les résultats cliniques ?**

*Merci de préciser :*

**Q12** Réponse :

*Il n'est pas certain que les résultats soient très différents selon la technique ni la dose dès lors que celle-ci est suffisante. Par contre, l'influence de l'imagerie dans la définition des cibles et de la réponse est vraisemblable (IRM/CT selon les séquences). De même, il n'est pas certain que selon l'appareil utilisé les résultats soient différents dès lors que le volume est irradié selon la dose et la dosimétrie voulue.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle est la (ou les) technique(s) ou matériels de radiothérapie stéréotaxique qui semblent disposer des caractéristiques les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques?**

**Q13** *Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La question est plus celle de la maîtrise du matériel et de la chaîne que celle du matériel en soi. Cela implique la maîtrise de la dosimétrie, de la définition des volumes, du contrôle de la position de la cible...*

**Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>67</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie ».**

**Q14** **Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Son développement doit répondre aux exigences techniques de radioprotection et d'organisation telle que le propose l'ASN.*

## QUESTIONS CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

**Q15** **Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation ?**

*Réponse :*

*Pas de remarque.*

<sup>67</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014

**Auriez-vous connaissance de publications récentes sur le traitement des tumeurs hépatiques par cette technique, satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le rapport joint (cf. § 3.2) et qui ne seraient pas cités dans ce document ?**

**Q16**

*Merci de fournir les références bibliographiques complètes le cas échéant*

*Réponse :*

*Non.*

## REMARQUES LIBRES

**Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?**

**Q17**

*Réponse :*

*Non.*

## Annexe 26. Réponse de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION

En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?

Merci de préciser :...

Réponse :

**Les exigences de l'ASN** concernant la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, quelle que soit la localisation prise en charge, sont relatives à la radioprotection des patients et ont fait l'objet d'une délibération du Collège de l'ASN en août 2011.

« Délibération n° 2011-DL-0025 du 30 août 2011 de l'Autorité de sûreté nucléaire relative à l'amélioration de la radioprotection lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques »

<http://www.asn.fr/Reglementer/Bulletin-officiel-de-l-ASN/Deliberations-de-l-ASN/Deliberation-n-2011-DL-0025-du-30-aout-2011-de-l-ASN>

Ainsi, l'ASN considère que le traitement de lésions intra ou extracrâniennes par une dose unique ou fractionnée de rayonnements ionisants en conditions stéréotaxiques est un acte de radiothérapie. De ce fait, il doit être soumis aux règles d'autorisation, d'assurance de qualité et critères d'agrément applicables à la radiothérapie externe.

Étant donné la complexité de cette technique, ainsi que le degré d'exactitude et de précision qu'elle impose, l'ASN considère qu'au-delà de la formation initiale, une formation complémentaire théorique et pratique en radiothérapie stéréotaxique est nécessaire pour les professionnels concernés (oncologues radiothérapeutes, personnes spécialisées en radiophysique médicale, neurochirurgiens, manipulateurs en électroradiologie médicale).

L'ASN recommande que soit élaboré un guide de bonnes pratiques concernant l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée.

L'ASN estime également qu'il conviendrait de définir les modalités spécifiques de contrôle de qualité interne et externe des équipements et dispositifs, en incluant les différentes modalités d'imagerie associées, dont l'imagerie par résonance magnétique, nécessaires à la mise en œuvre de l'acte de radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Voir aussi Q14

**Concernant les inconvénients et limites**, l'impact d'une erreur lors d'un traitement par irradiations hypofractionnées en conditions stéréotaxiques est bien plus significatif que pour les autres traitements. Cette spécificité est liée notamment aux doses élevées délivrées à chaque fraction ou à des forts gradients de dose entre volume tumoral et organes à risque.

En juin 2016, l'ASN en collaboration avec les sociétés savantes impliquées en radiothérapie (SFRO, SFPM, AFPPE) et avec la participation de l'IRSN, la HAS et l'ANSM, a publié le bulletin n°9 « la sécurité du patient » de retour d'expérience à l'attention des professionnels de la radiothérapie, consacré aux « Irradiations hypofractionnées de haute précision ». Ce bulletin montre qu'une forte proportion des événements survenus au cours d'irradiations hypofractionnées de haute précision en conditions stéréotaxiques, et déclarés

à l'ASN, ont été classés au niveau 2 ou plus sur l'échelle ASN/SFRO, ce qui signifie qu'ils ont eu ou sont susceptibles d'avoir des conséquences cliniques pour le patient. A l'inverse des irradiations hypofractionnées, les événements survenus au cours des autres types de traitements sont quasiment tous classés à un niveau 0 ou 1 et sont donc sans conséquence clinique pour le patient.

Voir aussi Q17 (point 5)

Lien vers le bulletin n°9 : <http://professionnels.asn.fr/Activites-medicales/Radiotherapie/Bulletin-La-securite-du-patient/9-Irradiations-hypofractionnees-de-haute-precision>

Lien vers l'échelle ASN-SFRO : <http://www.asn.fr/Media/Files/Echelle-ASN-SFRO-pour-la-prise-en-compte-des-evenements-de-radioprotection-affectant-des-patients-dans-le-cadre-d-une-procedure-de-radiotherapie>

**Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>68</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie ».**

**Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?**

Merci de préciser :...

Réponse :

En complément des éléments présentés dans la délibération n° 2011-DL-0025 du 30 août 2011 de l'Autorité de sûreté nucléaire relative à l'amélioration de la radioprotection lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (Voir Q11), en août 2013, l'ASN a demandé au Président du GPMED que soient établies des recommandations sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie et des pratiques associées, en se basant sur les meilleures pratiques existantes en France et à l'étranger, et que soit lancée une réflexion sur le cadre réglementaire applicable à la mise en place de ces techniques.

Q14

Sous le terme générique de « nouvelles techniques et pratiques » sont notamment inclus :

- de nouvelles fonctionnalités des accélérateurs isocentriques, telles que la radiothérapie avec modulation d'intensité, dont l'arcthérapie volumique et les irradiations en conditions stéréotaxiques ;
- de nouveaux appareils de traitement (la tomothérapie hélicoïdale et la radiothérapie robotisée,...).

Pour l'ASN, les 12 recommandations établies par le groupe de travail et énumérées dans l'avis du GPMED ouvrent des perspectives pour améliorer l'accompagnement des centres qui proposent ces nouvelles techniques ou qui envisagent de les acquérir ou de développer de nouvelles pratiques à partir de techniques existantes.

Parmi elles, l'ASN souligne :

<sup>68</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014

- la mise en place d'audits cliniques par les pairs ;
- l'adaptation des moyens humains lors de la mise en place et de l'utilisation de techniques innovantes ou spéciales, en particulier en matière de physique médicale ;
- la prise en compte, dans les formations initiales et continues, des évolutions des techniques et des pratiques qui leur sont associées, et ceci dès leur émergence ;
- le développement du recueil prospectif des données concernant les patients bénéficiant de nouvelles techniques en radiothérapie ainsi que l'analyse de ces données ; cette recommandation, qui figurait déjà dans les conclusions de la conférence internationale de Versailles organisée par l'ASN en décembre 2009 (lien ci-dessous), pose la question de la justification des nouvelles pratiques avant leur validation.

<http://www.asn.fr/Informer/Actualites/Nouvelles-techniques-en-radiotherapie-et-pratiques-associees>

<http://www.french-nuclear-safety.fr/ASN/Professional-events/International-Conference-on-Modern-Radiotherapy-2-4-December-2009>

## REMARQUES LIBRES

### Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse :

1. De manière générale, il existe dans le rapport une confusion entre les rapports rédigés par des groupes de travail missionnés par le GPMED, les avis du GPMED et les prises de position de l'ASN (délibération). Les corrections à apporter sont listées ci-après.

2. Page 15 du rapport, la définition de la radiothérapie stéréotaxique n'est pas reproduite dans son intégralité et devrait être corrigée par le paragraphe suivant (définition proposée par le groupe de travail missionné par le GPMED, page 6 du rapport) :

« La radiothérapie stéréotaxique représente l'ensemble des techniques de radiothérapie externe, en constante évolution, utilisant des appareils d'irradiation avec équipements dédiés\* permettant de délivrer un traitement de précision d'ordre millimétrique et utilisant de multiples mini faisceaux en règle générale non coplanaires.

Q17

Ces techniques ont été utilisées à l'origine pour des cibles intracrâniennes (radiochirurgie). Un traitement par radiochirurgie est défini comme étant un traitement par radiothérapie stéréotaxique en séance unique généralement avec cadre invasif (effractif).

La radiothérapie stéréotaxique concerne aujourd'hui des cibles intracrâniennes et extracrâniennes, pour des pathologies malignes ou bénignes. Sa décision et sa mise en œuvre sont de nature pluridisciplinaire.

La dose totale est délivrée soit en séance unique soit de façon hypofractionnée.

\*cadre, collimateurs, conditions de repérage, contentions, suivi de la cible en temps réel, table de traitement, logiciels, mini-faisceaux.... »

<http://www.asn.fr/L-ASN/Appuis-techniques-de-l-ASN/Les-groupes-permanents-d-experts/Groupe-permanent-d-experts-radioprotection-medicales-medico-legales-GPMED/Seance-du-22-juin-2010>

3. Page 18 du rapport, la liste des appareils dédiés ne mentionne pas l'appareil VERO (une machine installée en France).

4. Page 19 du rapport, paragraphe « assurance qualité », il est écrit « dans son rapport de 2010 [...] (6), ASN avait souligné... ». Une correction est nécessaire. Il faut mentionner :

- soit le rapport du GT missionné par le GPMED de 2010 (ou l'avis du GPMED associé) :

<http://www.asn.fr/L-ASN/Appuis-techniques-de-l-ASN/Les-groupes-permanents-d-experts/Groupe-permanent-d-experts-radioprotection-medicales-medico-legales-GPMED/Seance-du-22-juin-2010> ;

- soit la délibération de l'ASN de 2011 :

<http://www.asn.fr/Reglementer/Bulletin-officiel-de-l-ASN/Deliberations-de-l-ASN/Deliberation-n-2011-DL-0025-du-30-aout-2011-de-l-ASN>

5. Page 20, le rapport mentionne les conséquences des erreurs dues à des fractions de dose élevées.

Le bulletin n°9 « la sécurité du patient » de retour d'expérience à l'attention des professionnels de la radiothérapie, publié en juin 2016 (voir Q11) consacré aux « Irradiations hypofractionnées de haute précision », montre que, sur la période considérée, près de 2/3 des événements survenus au cours d'irradiations hypofractionnées de haute précision en conditions stéréotaxiques, et déclarés à l'ASN, ont eu ou sont susceptibles d'avoir des conséquences cliniques pour le patient (classement au niveau 2 de l'échelle ASN/SFRO).

Ce bulletin pourrait être mentionné à la suite de la référence 29 et être ajouté aux « références » page 156 à 161.

<http://professionnels.asn.fr/Activites-medicales/Radiotherapie/Bulletin-La-securite-du-patient/9-Irradiations-hypofractionnees-de-haute-precision>

6. Page 23 du rapport, le dernier paragraphe « En France [...] nouveaux appareils de traitement » devrait être corrigé par le paragraphe suivant :

« En France, deux rapports ont été rédigés par des groupes de travail missionnés par le GPMED. Le premier, publié en 2010, est spécifique à la radiothérapie externe en conditions stéréotaxiques et a donné lieu à un avis du GPMED (Réf). Sur la base de cet avis, l'ASN a publié la délibération n° 2011-DL-0025 du 30 août 2011 relative à l'amélioration de la radioprotection lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (Réf). Le deuxième rapport, publié en 2014 (5), s'est intéressé [...] nouveaux appareils de traitement ».

Lien vers les documents relatifs à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

<http://www.asn.fr/Informer/Actualites/Radiotherapie-en-conditions-stereotaxiques-preconisations-de-l-ASN>

7. Page 76 du rapport :

- Il est indiqué que des initiatives sont en cours pour revoir le classement des dispositifs médicaux (DM) utilisés en radiothérapie. Si l'idée a bien été portée à une époque, elle n'a finalement pas été retenue. Les systèmes de radiothérapie ne seront pas considérés comme des DM de classe III dans le nouveau règlement. Ils resteront en classe IIb.

- Concernant la réglementation applicable en matière de matériovigilance et de radioprotection, il pourrait être intéressant de mentionner le site <https://vigie-radiotherapie.asn.fr/> qui est l'outil de télédéclaration des événements significatifs de



radioprotection à l'ASN et de signalement à l'ANSM pour la radiothérapie. Cet outil s'inscrit dans le cadre du portail unique de déclaration mis en place par le Ministère de la Santé.

- Concernant la réglementation applicable en matière de matériovigilance et de radioprotection, il pourrait être intéressant de mentionner l'ordonnance n° 2016-128 du 10 février 2016 portant diverses dispositions en matière nucléaire (pas encore en vigueur en juin 2016) et notamment son article L.1333-13. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032003979&categorieLien=id>

8. Page 156 du rapport, les références suivantes devraient être corrigées ou ajoutées :

- Référence 5 : « Autorité de Sûreté nucléaire » doit être retiré. Le lien internet devrait être remplacé par <http://www.asn.fr/L-ASN/Appuis-techniques-de-l-ASN/Les-groupes-permanents-d-experts/Groupe-permanent-d-experts-radioprotection-medicales-medico-legales-GPMED/Seance-du-10-fevrier-2015>
- Référence 6 : « Autorité de Sûreté nucléaire » doit être retiré. Le lien internet est <http://www.asn.fr/L-ASN/Appuis-techniques-de-l-ASN/Les-groupes-permanents-d-experts/Groupe-permanent-d-experts-radioprotection-medicales-medico-legales-GPMED/Seance-du-22-juin-2010>
- Ajouter une référence concernant la Délibération n° 2011-DL-0025 du 30 août 2011 de l'Autorité de sûreté nucléaire relative à l'amélioration de la radioprotection lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques <http://www.asn.fr/Reglementer/Bulletin-officiel-de-l-ASN/Deliberations-de-l-ASN/Deliberation-n-2011-DL-0025-du-30-aout-2011-de-l-ASN>
- Ajouter une référence concernant le bulletin « la sécurité du patient » n°9 consacré aux irradiations hypofractionnées de haute précision <http://professionnels.asn.fr/Activites-medicales/Radiotherapie/Bulletin-La-securite-du-patient/9-Irradiations-hypofractionnees-de-haute-precision>

## Annexe 27. Réponse de l'Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS CLINIQUES

**Avez-vous connaissance du degré de diffusion en France (nombre de centres, nombre et type d'appareils, nombre de patients traités) de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement ?**

- Q1**
- du carcinome hépatocellulaire
  - des métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

Réponse :

**Quel est actuellement le recul disponible, en France, avec cette technique ?**

- Q2**
- pour le carcinome hépatocellulaire
  - pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

Réponse :

**Existe-t-il un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ? Si oui, quels sont les éléments colligés ?**

- Q3**
- Ce registre est-il exhaustif le cas échéant ?**

*Merci de préciser :...*

Réponse :

**Existe-t-il des critères d'éligibilité à la SBRT : caractéristiques des patients, taille des tumeurs, nombre, topographie, .... ?**

- Q4**
- Pour le carcinome hépatocellulaire
  - Pour les métastases hépatiques

**Ces critères sont-ils consensuels ou font-ils débat au sein de votre organisme professionnel ?**

*Merci de préciser :...*

Réponse :

**L'analyse des données de la littérature a montré une très grande hétérogénéité dans les protocoles de traitements par SBRT (doses prescrites, fractionnement,...) existe-t-il actuellement en France un protocole standard national par site de traitement ?**

- Q5**
- Si oui, quelles sont les doses et les schémas de fractionnement préconisés ?**
- pour le carcinome hépatocellulaire

- pour les métastases hépatiques
- Ces protocoles sont-ils consensuels ?

*Merci de préciser :...*

Réponse :

Q6

Quels sont les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT ?

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

Réponse :

Q7

Avez-vous connaissance d'événements secondaires particuliers, imputables à la SBRT et non répertoriés dans la littérature analysée dans le rapport provisoire ?

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

Réponse : -

Q8

Selon votre organisme professionnel, quelle place occuperait actuellement la SBRT dans la stratégie thérapeutique ?

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

Réponse : -

Q9

Les données relatives à l'irradiation en dose unique (radiochirurgie) sont rares. Dans les études analysées, seule une équipe allemande a traité des patients porteurs de métastases hépatiques par cette modalité. Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur le traitement des tumeurs hépatiques par dose unique ?

*Merci de préciser :...*

Réponse : -

Q10

Quelle est en général la position de votre organisme sur le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?

*Merci de préciser :...*

Réponse : -

## ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION

**Q11** En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?

*Merci de préciser :...*

Réponse :

**Q12** Selon votre organisme professionnel, l'hétérogénéité des techniques d'une part, et la diversité des modalités d'imagerie d'autre part, ont-elles un impact sur les résultats cliniques ?

*Merci de préciser :*

Réponse :

**Q13** Selon votre organisme professionnel, quelle est la (ou les) technique(s) ou matériels de radiothérapie stéréotaxique qui semblent disposer des caractéristiques les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques ?

*Merci de préciser :...*

Réponse :

*Les matériels de radiothérapie stéréotaxiques qui ont les caractéristiques les plus appropriés sont les appareils dédiés Cyberknife (Accuray) et Novalis Tx (Varian). Ils intègrent un système d'imagerie RX avec gestion des mouvements intra fraction (tracking) permettant une très bonne précision balistique. Leurs débits de dose limités (< 10 Gy/minute) et leur technologie (pas de variation du débit intra-fraction, de la vitesse du bras...) limitent les risques induit par une technologie mal maîtrisée.*

*L'appareil Tomotherapy (Accuray) n'est pas à proprement parlé un appareil dédié à la stéréotaxie (petits volumes). Il est adapté pour traiter des volumes assez importants par IMRT. La technologie de son collimateur n'est pas adaptée pour les petits volumes. Par ailleurs, il ne permet pas le tracking de la cible, ce qui est important pour les tumeurs hépatiques dont le mouvement intra-fraction doit être pris en compte.*

**Q14** Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>69</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie ».

Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?

<sup>69</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014

Merci de préciser :...

Réponse :

Les risques sont essentiellement liés à l'hypofractionnement. Voir :

- Bulletin « La sécurité du patient » N°9, ASN mai 2016 : « Irradiations hypofractionnées de haute précision ».
- Avis IRSN 2016-0160 du 18 mai 2016 portant sur des événements liés à un problème de fractionnement ou d'étalement de la dose à délivrer lors de traitements en radiothérapie externe.

## QUESTIONS CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

**Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation ?**

Réponse :

Page 18 : l'appareil TOMOTHERAPY est présenté comme l'association d'un appareil de traitement et d'un scanner. En réalité, il n'y a pas de scanner (kV) dans l'appareil mais la fonction scanner est assurée par l'accélérateur lui-même dont l'énergie est dégradée pour permettre l'acquisition des images (dont la qualité n'est toutefois pas équivalente à celle des images kV).

**Q15** Page 18 : l'appareil TOMOTHERAPY n'est pas à proprement un appareil dédié à la stéréotaxie (voir remarque Q13)

Page 18 : l'appareil VARIAN Edge Radiosurgery System devrait figurer dans la liste des appareils dédiés

Page 19 : les appareils polyvalents listés (équipés de collimateurs additionnels) ne sont pas à privilégier pour des traitements stéréotaxiques de qualité. Les constructeurs Varian et Elekta commercialisent aujourd'hui des appareils plus appropriés (voir point ci-dessous). Siemens ne commercialise plus d'accélérateurs de radiothérapie depuis 2013.

Page 19 : Les appareils polyvalents Elekta Versa HD et Varian Clinac iX disposent de fonctions et équipement permettant les traitements stéréotaxiques (dont la gestion des mouvements intra-fraction).

**Q16** Auriez-vous connaissance de publications récentes sur le traitement des tumeurs hépatiques par cette technique, satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le rapport joint (cf. § 3.2) et qui ne seraient pas citées dans ce document ?

Merci de fournir les références bibliographiques complètes le cas échéant

Réponse :

## REMARQUES LIBRES

**Q17** Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse :

## Annexe 28. Réponse de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SRFO) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS CLINIQUES

**Avez-vous connaissance du degré de diffusion en France (nombre de centres, nombre et type d'appareils, nombre de patients traités) de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement ?**

- ducarcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

**Q1** Réponse :

*Selon les résultats de l'observatoire 2015 (données 2014), 44 centres ont déclaré avoir une activité de radiothérapie stéréotaxique extracrânienne. Cette activité ne représente que 2 % du nombre total des 187054 premières préparations. 31 centres ont réalisé des irradiations stéréotaxiques hépatiques sans que l'on puisse distinguer les traitements des CHC des traitements des métastases hépatiques 384 patients ont été traités. Cette activité a été réalisée dans 70 % des cas au sein des CRLCC et CHU qui disposaient d'au moins 3 machines. Le parc des machines complètement dédiées à la stéréotaxie est en augmentation, mais la majorité des traitements est réalisée sur des machines polyvalentes.*

**Quel est actuellement le recul disponible, en France, avec cette technique ?**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

**Q2**

*Merci de préciser :...*

Réponse :

*Le recul est de 5 ans et l'activité depuis 3 ans oscille entre 300 et 400 patients par an.*

**Existe-t-il un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ? Si oui, quels sont les éléments colligés ?**

**Ce registre est-il exhaustif le cas échéant ?**

*Merci de préciser :...*

**Q3** Réponse :

*Le registre est en cours de construction. Un dossier va être soumis par la SFRO en partenariat avec la SFPM à la plateforme des registres de la FSM. Si le dossier est retenu, il sera construit en utilisant l'outil de « Télémédecine Technologies » qui gère actuellement la base de données EPITHOR des chirurgiens thoraciques. L'enregistrement des données pourrait débuter dans un an. Ce registre se veut être exhaustif pour valider le service médical rendu à nos patients.*

**Q4** **Existe-t-il des critères d'éligibilité à la SBRT : caractéristiques des patients, taille des tumeurs, nombre, topographie, .... ?**

- Pour le carcinome hépatocellulaire

**o Pour les métastases hépatiques**

**Ces critères sont-ils consensuels ou font-ils débat au sein de votre organisme professionnel ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Les critères consensuels que nous avons retenus dans les recommandations RECORAD qui sont en cours de publication sont : 3 lésions maximum dont la taille ne dépasse pas 5 cm, à condition que le parenchyme de foie sain soit d'au moins 700cc3.*

**L'analyse des données de la littérature a montré une très grande hétérogénéité dans les protocoles de traitements par SBRT (doses prescrites, fractionnement,...) existe-t-il actuellement en France un protocole standard national par site de traitement ?**

**Si oui, quelles sont les doses et les schémas de fractionnement préconisés ?**

- o pour le carcinome hépatocellulaire**
- o pour les métastases hépatiques**

**Ces protocoles sont-ils consensuels ?**

*Merci de préciser :...*

**Q5**

*Réponse :*

*Les recommandations RECORAD ont pour vocation d'homogénéiser les pratiques.*

*Les protocoles préconisés sont 45 Gy en 3 fractions ou 60 Gy en 3 ou 4 fractions en respectant les contraintes aux organes à risques validées à ce jour de manière internationale qui sont également publiées dans RECORAD. Des doses quotidiennes et totales plus faibles sont recommandées en cas de parenchyme altéré ou d'organe à risque altéré à proximité.*

*Le registre s'il est accepté permettra ensuite de vérifier le respect des recommandations et de réaliser une analyse des résultats avec une puissance suffisante pour évaluer le service médical rendu, dans les situations où des essais contrôlés ne pourront pas être conduits.*

**Quels sont les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT ?**

**Q6**

- o pour le carcinome hépatocellulaire**
- o pour les métastases hépatiques**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Les effets secondaires sont majoritairement de grade 1 et 2 si les indications sont bien posées et les contraintes aux organes à risque respectées. On note des perturbations du bilan hépatique transitoires, des gastrites ou duodénites pour les lésions proches du tube digestif. Des complications aiguës liées à la pose de fiduciaires peuvent être observées.*

**Avez-vous connaissance d'événements secondaires particuliers, imputables à la SBRT et non répertoriés dans la littérature analysée dans le rapport provisoire ?**

Q7

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse : Non*

**Selon votre organisme professionnel, quelle place occuperait actuellement la SBRT dans la stratégie thérapeutique ?**

Q8

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La SBRT doit être considérée comme un outil thérapeutique majeur dans la prise en charge de la maladie oligométastatique hépatique, rôle qui lui est déjà reconnu dans la maladie oligométastatique pulmonaire. Si une dose équivalente biologique suffisante est délivrée (ce qui est le cas avec les schémas recommandés) son efficacité et sa faible morbidité la placent en concurrence avec les techniques plus invasives comme la radiofréquence, avec des résultats récents supérieurs. L'amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence hors de la zone traitée ne sont pas des objectifs primaires à atteindre, mais c'est la survie sans traitement systémique et la toxicité qui doivent être considérés pour la qualité de vie des patients.*

*Elle permet d'obtenir le contrôle de CHC chez des patients à qui aucune thérapeutique curative ne peut être proposée (cf. publication de Huertas et al.) et est moins invasive que les autres techniques qui sont, elles, réalisées à visée palliative. Des études contrôlées sont nécessaires pour définir le positionnement de cette technique dans les autres situations.*

**Les données relatives à l'irradiation en dose unique (radiochirurgie) sont rares. Dans les études analysées, seule une équipe allemande a traité des patients porteurs de métastases hépatiques par cette modalité. Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur le traitement des tumeurs hépatiques par dose unique ?**

Q9

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Cette modalité n'est pas recommandée par la SFRO.*

**Quelle est en général la position de votre organisme sur le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

Q10

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*La SFRO est très favorable au développement de la radiothérapie stéréotaxique hépatique, par des équipes qui ont suivi la formation proposée par son organisme de DPC en collaboration avec la SFPM (AFCOR, actuellement 32 binômes médecins-physiciens formés) qui respecteront les recommandations RECORAD et qui enregistreront leurs données dans le registre s'il est accepté par la FSM.*



## ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION

**En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?**

*Merci de préciser :...*

**Q11** *Réponse :*

*Les exigences et les inconvénients sont ceux de toute irradiation hypofractionnée à forte dose par fraction sur des cibles mobiles avec la respiration. Ces exigences et inconvénients sont bien connus par les centres qui réalisent des irradiations du foie car tous ont une expérience de traitement des lésions pulmonaires primitives ou secondaires. On ne peut pas considérer qu'il y ait de limites dans le cadre des recommandations cliniques actuelles, les limites que connaissent les radiologues interventionnels pour la radiofréquence ne sont pas des limites en SBRT.*

**Selon votre organisme professionnel, l'hétérogénéité des techniques d'une part, et la diversité des modalités d'imagerie d'autre part, ont-elles un impact sur les résultats cliniques ?**

*Merci de préciser :*

**Q12** *Réponse :*

*À notre connaissance, il n'y a pas de données qui montrent un tel impact. Quel que soit le type de machine utilisé (dédiée ou non), les constructeurs mettent à disposition des outils de contention, de traitement et d'imagerie adaptés à la prise en charge des tumeurs hépatiques en conditions stéréotaxiques selon les recommandations cliniques en vigueur.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle est la (ou les) technique(s) ou matériels de radiothérapie stéréotaxique qui semblent disposer des caractéristiques les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques?**

*Merci de préciser :...*

**Q13** *Réponse :*

*Il n'y a aucun argument pour conclure que les machines dédiées soient plus appropriées que les machines non dédiées au regard de la sécurité et de la finalité du traitement. C'est la maîtrise du processus de préparation et de traitement par les différents intervenants en tenant compte des avantages et des inconvénients de chaque technique et matériel qui permet de répondre aux exigences de sécurité. La formation est donc plus importante que les équipements.*

Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>70</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « *les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie* ».

**Q14** Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Deux membres de la SFRO ont participé aux sessions de travail du GPMED qui ont conduit à la publication de 12 recommandations, dont fait partie la mise en place de l'audit par les pairs. La SFRO reconnaît la pertinence des recommandations et doit mettre en place une organisation pour réaliser ces audits par les pairs dans le cadre d'un accompagnement des équipes qui souhaitent mettre en œuvre les nouvelles techniques de radiothérapie.*

## QUESTIONS CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

**Q15** Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation ?

*Réponse :*

*Aucune.*

**Q16** Auriez-vous connaissance de publications récentes sur le traitement des tumeurs hépatiques par cette technique, satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le rapport joint (cf. § 3.2) et qui ne seraient pas citées dans ce document ?

*Merci de fournir les références bibliographiques complètes le cas échéant*

*Réponse :*

*Non.*

## REMARQUES LIBRES

**Q17** Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

*Réponse :*

*La SFRO se positionne en faveur de l'inscription de la radiothérapie stéréotaxique des CHC et métastases hépatiques sur la liste des techniques remboursées, avec les mêmes recommandations en termes d'évaluation qui ont été émises pour la RCMI des tumeurs du col utérin et du canal anal*

<sup>70</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014.

## Annexe 29. Réponse du Conseil Professionnel de la Radiologie Française (CPRF) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance

### ASPECTS CLINIQUES

**Avez-vous connaissance du degré de diffusion en France (nombre de centres, nombre et type d'appareils, nombre de patients traités) de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement ?**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

**Q1**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non, pas de connaissance précise sur le nombre de centres et types d'appareils.  
Les équipes de Nancy et de Lille ont une forte activité clinique, reconnue.*

**Quel est actuellement le recul disponible, en France, avec cette technique ?**

- pour le carcinome hépatocellulaire
- pour les métastases hépatiques

**Q2**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Une dizaine d'années.*

**Existe-t-il un registre national des patients traités par radiothérapie stéréotaxique extracrânienne ? Si oui, quels sont les éléments colligés ?**

**Ce registre est-il exhaustif le cas échéant ?**

**Q3**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pas à notre connaissance.*

**Existe-t-il des critères d'éligibilité à la SBRT : caractéristiques des patients, taille des tumeurs, nombre, topographie, .... ?**

- Pour le carcinome hépatocellulaire
- Pour les métastases hépatiques

**Q4**

**Ces critères sont-ils consensuels ou font-ils débat au sein de votre organisme professionnel ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Non, pas de critères définis ni consensuels.  
Les indications sont posées au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.*

**L'analyse des données de la littérature a montré une très grande hétérogénéité dans les protocoles de traitements par SBRT (doses prescrites, fractionnement,...) existe-t-il actuellement en France un protocole standard national par site de traitement ?**

**Si oui, quelles sont les doses et les schémas de fractionnement préconisés ?**

- Q5**
- pour le carcinome hépatocellulaire
  - pour les métastases hépatiques

**Ces protocoles sont-ils consensuels ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pas dans notre champ de compétence.*

**Quels sont les effets secondaires et les complications les plus fréquemment rencontrés avec la SBRT ?**

- Q6**
- pour le carcinome hépatocellulaire
  - pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Nous n'avons pas d'informations supplémentaires à celles déjà présentes dans le rapport.*

**Avez-vous connaissance d'événements secondaires particuliers, imputables à la SBRT et non répertoriés dans la littérature analysée dans le rapport provisoire ?**

- Q7**
- pour le carcinome hépatocellulaire
  - pour les métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pas à notre connaissance.*

**Selon votre organisme professionnel, quelle place occuperait actuellement la SBRT dans la stratégie thérapeutique ?**

- du carcinome hépatocellulaire
- des métastases hépatiques

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

- Q8**
- La SBRT est utilisé fréquemment comme traitement de recours lorsque les autres traitements locaux (chirurgie, radiofréquence, cryothérapie, chimio-embolisation, radioembolisation, alcoolisation ...) ne sont pas adaptés à la prise en charge du patient.*

*La SBRT fait partie de l'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge de ces lésions.*

*Lorsque plusieurs approches sont possibles, le positionnement des différentes techniques de destruction locale les unes par rapport aux autres devrait faire l'objet d'études prospectives (études de stratégie) incluant des évaluations médico-économiques.*

**Q9**

Les données relatives à l'irradiation en dose unique (radiochirurgie) sont rares. Dans les études analysées, seule une équipe allemande a traité des patients porteurs de métastases hépatiques par cette modalité. Quel est le point de vue de votre organisme professionnel sur le traitement des tumeurs hépatiques par dose unique ?

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Nous n'avons pas compétence à répondre à cette question.*

**Q10**

Quelle est en général la position de votre organisme sur le traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Dans le cadre strict d'équipes expérimentées disposant d'une technologie adaptée et mettant en œuvre des processus d'assurance qualité, d'évaluation des pratiques, dans un contexte pluridisciplinaire, la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs hépatiques est un traitement utilisé en pratique et qui a déjà trouvé sa place, en particulier lorsque les autres traitements destructeurs locaux ne sont pas réalisables.*

## ASPECTS DE RADIOPHYSIQUE ET DE RADIOPROTECTION

**Q11**

En complément des éléments cités au chapitre 1.3.3 du rapport provisoire joint, quels sont selon votre organisme professionnel, les exigences, les inconvénients et les limites spécifiques au traitement des tumeurs hépatiques par radiothérapie stéréotaxique ?

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pas dans notre champ de compétence.*

**Q12**

Selon votre organisme professionnel, l'hétérogénéité des techniques d'une part, et la diversité des modalités d'imagerie d'autre part, ont-elles un impact sur les résultats cliniques ?

*Merci de préciser :*

*Réponse :*

*Pas dans notre champ de compétence.*

**Q13**

Selon votre organisme professionnel, quelle est la (ou les) technique(s) ou matériels de radiothérapie stéréotaxique qui semblent disposer des caractéristiques les plus appropriés au regard des exigences de la sécurité du traitement et de la finalité thérapeutique pour les tumeurs hépatiques ?

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Pas dans notre champ de compétence.*

**Le rapport du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale<sup>71</sup>, relatif aux conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques en radiothérapie » (dont la radiothérapie stéréotaxique), publié en novembre 2014, cite : « les nouvelles techniques se développent actuellement avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie ».**

**Q14**

**Sur le plan de la radioprotection, quelle est la position de votre organisme professionnel tout particulièrement sur le recours à cette technique dans le traitement des tumeurs hépatiques ?**

*Merci de préciser :...*

*Réponse :*

*Nous n'avons pas d'informations à apporter sur ce point particulier.*

*Se rapprocher de la SFPM et de la SFRO.*

## QUESTIONS CONCERNANT LE RAPPORT PROVISOIRE

**Q15**

**Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire d'évaluation ?**

*Réponse :*

*Non.*

**Q16**

**Auriez-vous connaissance de publications récentes sur le traitement des tumeurs hépatiques par cette technique, satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le rapport joint (cf. § 3.2) et qui ne seraient pas cités dans ce document ?**

*Merci de fournir les références bibliographiques complètes le cas échéant*

*Réponse :*

*Non.*

## REMARQUES LIBRES


**Q17**

**Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?**

*Réponse :*

<sup>71</sup> Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie. Rapport du Groupe de travail issu du Groupe permanent d'experts en radioprotection médicale ; Novembre 2014

## Annexe 30. Réponse de la Société Française de Radioprotection (SFRP) au questionnaire utilisé pour la consultation à distance



Fontenay-aux-Roses, le 20 juin 2016,

**Mme Michèle MORIN-SURROCA**  
Chef de Service  
Service de l'Évaluation des actes professionnels  
Haute Autorité de Santé  
5 Avenue du Stade de France  
93218 Saint-Denis La Plaine

**Objet :** Consultation de la SFRP en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur la « radiothérapie stéréotaxique extracrânienne »

**Votre Réf.** DEMESP/MMS/NS/LT16.016 - Affaire suivie par Dr Nadia SQUALLI,  
**Notre Réf.** SFRP 2016/0039

Madame,

En tant que Président de la Société Française de Radioprotection, je tiens à vous remercier pour votre courrier du 20 mai 2016 concernant la consultation des parties prenantes sur le sujet cité en objet de ce courrier. Nous sommes sensibles à l'intérêt que vous pouvez porter aux activités de notre société en nous questionnant.

Après sondage auprès des membres de notre section « Recherche et santé » de la SFRP, je suis en mesure de vous communiquer nos réflexions.

En premier lieu, le document transmis est bien rédigé, rassemble une vaste littérature scientifique bien analysée et mise en valeur et il pose globalement les bonnes questions dans son approche "radiothérapique". Le questionnaire que vous avez également transmis est très technique, d'aspect clinique, et va bien au-delà du champ de compétences de la SFRP. En conséquence, je me permets de ne pas répondre à ce questionnaire et de formuler ci-après des commentaires de la SFRP, plus généraux et ciblés sur la radioprotection :

En matière de radioprotection, ce document présente une faiblesse majeure : la méthodologie de la stéréotaxie qui n'est pas documentée. Il est simplement signalé en page 60 (premier point) que « les dispositifs utilisés pour l'immobilisation corporelle et pour la compression abdominale étaient variables selon les études ». Cela est insuffisant pour un rapport d'évaluation technologique sur le sujet de la radiothérapie stéréotaxique.

Or il faut rappeler que la méthode dite « stéréotaxique » a été mise au point pour des traitements de lésions cérébrales. Un cadre (souvent dit de « Leksell » du nom du neurochirurgien suédois qui a finalisé la mise au point de la méthode) est une sorte de cube fixé sur la boîte crânienne. Cela permet de repositionner la tête dans la même position, quelle que soit l'étape, de l'imagerie au traitement : positionnement à une fraction de millimètre.

SFRP 3 P. 72 - 92263 FONTENAY-AUX-ROSES CEDEX - Tél. 01 58 35 72 85 / 95 60 - secretariat@sfrp.asso.fr  
SFRP 1275 689 001 00051 - CIVIL APF 54997 - TVA FR 9527963681 - Association déclarée Le 04/04/2004 au Tribunal de Commerce de Paris (N° 95 279 636 81) | [www.sfrp.asso.fr](http://www.sfrp.asso.fr)



Dans le cas d'une radiothérapie hépatique, quel est le procédé de repositionnement ? Quel est le cadre ? Est-il fixé sur les os, ou existe-t-il un autre moyen de contention ? Cette étape est critique si l'on veut que la tumeur soit toujours localisée au même endroit, ne serait-ce que pour augmenter les doses sur une tumeur bien ciblée : problème majeur de radioprotection.

On ne peut comparer des résultats que si on est sûr que le procédé de contention stéréotaxique est absolument rigoureux et n'introduit pas de biais entre les études : cela n'est pas examiné dans ce rapport.

Par ailleurs, nous avons connaissance qu'un certain nombre des membres de notre société ont déjà eu l'occasion d'exprimer leurs commentaires au titre de leur organisme d'origine.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes considérations distinguées.

Thierry Schneider

Président de la SFRP

**Copies :**

Présidente Section R&S de SFRP	Mme S. Chevillard
Membre SFRP	Mr M. Bourguignon
Directrice SFRP	Mme V. Chambrette

SFRP 3.P.72 - 92203 Fontenay-aux-Roses Cedex - Tél. 01 56 35 72 85 / 90 00 - secretariat@sfrp.asso.fr

SFRP : 775 365 051 00054 - Code APE 8499Z - TVA FR 927758696081 - Avertissement de la loi relative au droit de la consommation | [www.sfrp.asso.fr](http://www.sfrp.asso.fr)

Une clarification ultérieure de ces commentaires a été obtenue lors d'un échange téléphonique avec le représentant de la SFRP.



## Annexe 31. Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie

En août 2013, l'ASN a saisi le groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants afin que ce groupe émette des recommandations sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie et des pratiques associées, en s'attachant plus particulièrement aux techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et d'irradiations en conditions stéréotaxiques, ainsi qu'aux nouveaux appareils de traitement. À cet effet, un groupe de travail (GT) a été constitué.

Au cours des différentes auditions menées dans le cadre de ses travaux, le GT a constaté que les nouvelles techniques en radiothérapie se développent avec des recommandations insuffisantes et en l'absence d'encadrement spécifique dans le régime actuel d'autorisation de la radiothérapie.

Le GT est amené à émettre les 12 recommandations suivantes<sup>72</sup> :

- **R1** : Créer un comité permanent d'experts constitué de professionnels en lien avec des représentants des autorités de santé et de radioprotection concernées ;
- **R2** : Mettre en place les audits cliniques par les pairs ;
- **R3** : Vérifier les prérequis d'un centre préalable à la mise en œuvre de la nouvelle technique/pratique ;
- **R4** : Gestion de projet rigoureuse et robuste incluant l'aspect médico-économique ;
- **R5** : Ressources humaines : adapter des moyens humains lors de la mise en place et de l'utilisation de techniques innovantes ou spéciales ;
- **R6** : Intégrer les évolutions des techniques et pratiques dès leur émergence dans les formations initiales et continues, et renforcer le rôle du constructeur ;
- **R7** : Améliorer le contrôle des performances techniques et dosimétriques lors de la recette puis périodiquement (contrôle qualité) des nouveaux équipements ou techniques ;
- **R8** : Encadrer les prestations externes en physique médicale ;
- **R9** : Développer le recueil prospectif et l'analyse des données concernant les patients en radiothérapie pour les nouvelles techniques ;
- **R10** : Renforcer l'information et l'implication des patients ;
- **R11** : Réviser les critères d'agrément INCa pour la pratique de la radiothérapie ;
- **R12** : Améliorer la diffusion des informations relatives à la matériovigilance et au retour d'expérience.

<sup>72</sup> L'ordre de ces recommandations ne préjuge pas de leur importance. Elles ont été présentées dans un ordre qui va des plus générales aux plus techniques ou pratiques.

## Annexe 32. Glossaire

**GTV (Gross Tumor Volume).** Volume tumoral macroscopique, correspondant au volume apparent de la tumeur visible sur l'imagerie (scanner, IRM), il reçoit la plus forte dose.

**CTV (Clinical Target Volume).** Volume cible anatomoclinique, il comprend le GTV, ainsi qu'une marge correspondant à une extension aux tissus avec une probabilité tumorale forte même si cela n'est pas visible à l'imagerie.

**PTV (Planning Target Volume).** Volume cible prévisionnel, correspondant au CTV avec ajout des marges correspondant aux mouvements du malade et de la tumeur

**GTV (Gross Tumor Volume).** Volume visible sur l'imagerie (scanner, IRM), il reçoit la plus forte dose.

## Annexe 33. Liste des tableaux

Tableau 1. Actes d'irradiation externe en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs extra-crâniennes .....	23
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	25
Tableau 3. Organismes à contacter pour les consultations .....	31
Tableau 4. Schémas et effectifs des études analysées .....	32
Tableau 5. Données d'efficacité et de sécurité du traitement par SBRT des lésions CHC, issues des séries de cas.....	47
Tableau 6. Conclusions des auteurs des études analysées .....	52
Tableau 7. Schéma et effectifs des études analysées .....	61
Tableau 8. Données d'efficacité et de sécurité du traitement par SBRT des lésions métastatiques du foie .....	69
Tableau 9. Conclusions des auteurs des études portant sur les métastases hépatiques .....	72
Tableau 10. Stratégie d'interrogation documentaire dans la base de données Medline .....	95
Tableau 11. Documents identifiés par la recherche sur les sites Internet français .....	98
Tableau 12. Documents identifiés par la recherche sur les sites Internet étrangers .....	99
Tableau 13. Essais cliniques portant sur le traitement du CHC .....	101
Tableau 14. Essais cliniques portant sur le traitement des tumeurs hépatiques métastatiques.....	105
Tableau 15. Objectifs des études et critères d'inclusion et d'exclusion des patients porteurs de CHC .....	114
Tableau 16. Caractéristiques des patients .....	118
Tableau 17. Présentation des interventions thérapeutiques chez les patients porteurs de CHC .....	122
Tableau 18. Techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les CHC .....	125
Tableau 19. Modalités de suivi des patients et échelle d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires aigus et tardifs chez les patients porteurs de CHC .....	131
Tableau 20. Présentation des données cliniques décrites dans les séries de cas portant sur le traitement par SBRT du CHC .....	133
Tableau 21. Objectifs des études et critères d'inclusion et d'exclusion des patients porteurs de métastases hépatiques.....	143
Tableau 22. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients porteurs de métastases hépatiques .....	146
Tableau 23. Présentation des interventions thérapeutiques chez les patients porteurs de métastases hépatiques .....	149
Tableau 24. Techniques de SBRT utilisées dans les études portant sur les métastases hépatiques.....	151
Tableau 25. Modalités de suivi des patients et échelle d'évaluation de la réponse tumorale et des effets secondaires aigus et tardifs chez les patients porteurs de MH .....	154
Tableau 26. Présentation des données cliniques de traitement des lésions hépatiques métastatiques par SBRT .....	156

## Références

1. Haute Autorité de Santé. Radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2006.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_stereo\\_cyber.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_stereo_cyber.pdf)
2. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée Saint-Denis la Plaine: HAS; 2006.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic\\_cirrhose\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_argumentaire.pdf)
3. Société française de radiothérapie oncologique. Livre blanc de la radiothérapie en France [En ligne]. Paris: SFRO; 2013.  
[http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/Livre\\_blanc\\_SFRO\\_2013\(1\).pdf](http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/Livre_blanc_SFRO_2013(1).pdf)
4. Observatoire national de la radiothérapie. Observatoire national de la radiothérapie - Situation fin 2013 et évolution depuis 2009, état des lieux et des connaissances. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer (INCa); 2015.  
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Observatoire-national-de-la-radiotherapie-Situation-fin-2013-et-evolution-depuis-2009>
5. Autorité de sûreté nucléaire. Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en oeuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie [En ligne]. Montrouge: ASM; 2014.  
[http://unhpc.org/pdf/Rapport\\_GT\\_nouvelles\\_techniques\\_RT\\_2015.pdf](http://unhpc.org/pdf/Rapport_GT_nouvelles_techniques_RT_2015.pdf)
6. Autorité de sûreté nucléaire. Recommandations sur les conditions d'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée. Montrouge: ASN; 2010.
7. Société française de radiothérapie oncologique. Le Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. Paris: SFRO; 2007.  
[http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/guide\\_procedure\\_radiotherapie\\_2007.pdf](http://www.sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/guide_procedure_radiotherapie_2007.pdf)
8. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2013.  
<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
9. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center, Belinson S, Yang Y, Chopra R, Shankaran V, Samson D, *et al.* Local therapies for unresectable primary hepatocellular carcinoma. Rockville,: AHRQ; 2013.  
<http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/360/1512/liver-cancer-unresectable-report-130524.pdf>
10. Agency for Healthcare Research and Quality, Tipton KN, Sullivan N, Bruening W, Inamdar R, Launders J, *et al.* Stereotactic body radiation therapy. Rockville: AHRQ; 2011.  
[http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/92/661/StereotacticBody\\_TechBrief6\\_20110502.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/92/661/StereotacticBody_TechBrief6_20110502.pdf)
11. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Rouleau G, Larochelle M, Pineau G, Moqadem K. Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe). Note informative. Québec: INESS; 2014.  
[http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Radiotherapie\\_stereotaxique\\_ablation\\_extracranienne.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Radiotherapie_stereotaxique_ablation_extracranienne.pdf)
12. Al Khawaja S. Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisée guidée par l'image en radiothérapie (CyberKnife™). Nancy: Institut National Polytechnique de Lorraine (INPL); 2011.
13. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii41-8.
14. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908-43.
15. American Association for the Study of Liver Diseases, Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatol* 2011;53(3):1020-22.
16. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Hepatic Malignancy. Washington,: ACR; 2015.  
<https://acsearch.acr.org/docs/69379/Narrative/>
17. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie Digestive, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). Dans: Thésaurus national de cancérologie digestive. Paris: SNFG; 2015.  
[http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/30-7-2015\\_tncd\\_chc.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/30-7-2015_tncd_chc.pdf)
18. Alberta Health Services. Treatment Guidelines : Hepatocellular Carcinoma. Edmonton: AHS; 2015.  
<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf>

19. Burak KW, Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Consensus, controversies and future directions. A report from the Canadian Association for the Study of the Liver Hepatocellular Carcinoma Meeting. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(4):178-84.
20. National Cancer Action Team. Stereotactic body radiotherapy. Leeds: NCAT; 2011.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline : Hepatobiliary cancers. Washington: NCCN; 2015.
22. 2014 KLCSSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2015;9(3):267-317.
23. American College of Radiology. ACR–ASTRO Practice parameter for the performance of stereotactic body radiation therapy. Reston: ACR; 2014.  
[http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Stereo\\_body\\_radiation.pdf](http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Stereo_body_radiation.pdf)
24. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, *et al.* The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol* 2012;24(9):629-39.
25. Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. Guidelines for Safe Practice of Stereotactic Body (Ablative) Radiation Therapy. Sydney: RANZCR; 2015.
26. Kirkpatrick JP, Kelsey CR, Palta M, Cabrera AR, Salama JK, Patel P, *et al.* Stereotactic body radiotherapy: a critical review for nonradiation oncologists. *Cancer* 2014;120(7):942-54.
27. Tipton K, Launders JH, Inamdar R, Miyamoto C, Schoelles K. Stereotactic body radiation therapy: scope of the literature. *Ann Intern Med* 2011;154(11):737-45.
28. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, *et al.* Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37(8):4078-101.
29. Solberg TD, Balter JM, Benedict SH, Fraass BA, Kavanagh B, Miyamoto C, *et al.* Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary. *Pract Radiat Oncol* 2012;2(1):2-9.
30. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, *et al.* Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. *Med Phys* 2009;36(9):4197-212.
31. Bissonnette JP, Balter PA, Dong L, Langen KM, Lovelock DM, Miften M, *et al.* Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: a report of the AAPM TG-179. *Med Phys* 2012;39(4):1946-63.
32. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264-73 e1.
33. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1328-47; quiz 48.
34. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016.
35. Klein J, Korol R, Lo SS, Chu W, Lock M, Dorth JA, *et al.* Stereotactic body radiotherapy: an effective local treatment modality for hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2014;10(14):2227-41.
36. Belghiti J. Traitement du carcinome hépatocellulaire. *Bull Acad Natl Med* 2012;196(1):97-102; discussion -3.
37. Quivrin M, Mornex F, Enachescu C, Martin E, Ligey-Bartilomeu A, Nouhaud E, *et al.* Tumeurs primitives hépatiques. *Cancer / Radiothérapie* 2010;14(Suppl 1):103-10.
38. Janoray G, Barillot I, Calais G. Evaluation de la réponse thérapeutique après radiothérapie stéréotaxique des lésions tumorales hépatiques. *Cancer Radiother* 2014;18(4):320-4.
39. Ursino S, Greco C, Cartei F, Colosimo C, Stefanelli A, Cacopardo B, *et al.* Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(11):1599-604.
40. Jacob J, Nguyen F, Deutsch E, Mornex F. Place de la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge des tumeurs hépatiques. *Cancer Radiother* 2014;18(5-6):486-94.
41. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1237-48.
42. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Mendez Romero A, Kavanagh B, *et al.* Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1047-57.
43. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14(1):e28-37.
44. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist* 2012;17(8):1100-7.
45. Loveman E, Jones J, Clegg AJ, Picot J, Colquitt JL, Mendes D, *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014;18(7):vii-viii, 1-283.

46. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol* 2006;23(1):47-63.
47. Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. Liver metastases: incidence and histogenesis. *Z Gastroenterol* 2005;43(10):1149-57.
48. Khan A, MacDonald S, Pankhania, Sherlock D. Liver metastases imaging [En ligne] 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/369936-overview>
49. 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* 2006;93(4):465-74.
50. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254-9.
51. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343(8910):1405-10.
52. De Bari B, Guillet M, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases hépatiques. *Cancer/Radiothérapie* 2011;15:72-6.
53. Tracey E, Schefter MD, Brian D, Kavanagh MD. Radiation Therapy for Liver Metastases. *Semin Radiat Oncol* 21:264-70.
54. American College of Radiology. Radiologic management of hepatic malignancy. Evidence table Reston: ACR; 2011. <https://acsearch.acr.org/docs/69379/EvidenceTable/>
55. Buyyounouski MK, Price RA, Jr., Harris EE, Miller R, Tome W, Schefter T, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1297-304.
56. Autorité de sûreté nucléaire. Irradiations hypofractionnées de haute précision Montrouge: ASN; 2016.
57. American Society for Radiation Oncology, Solberg T, Balter JM, Benedict SH, Fraass BA, Kavanagh B, *et al.* Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (SRS/SBRT). Fairfax: ASRO; 2011. <https://www.astro.org/Clinical-Practice/White-Papers/SBRT.aspx>
58. Autorité de sûreté nucléaire. Recommandations sur les conditions d'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de la radiophysique médicale associée. Avis du groupe permanent d'experts. Montrouge ; 2010.
59. Autorité de sûreté nucléaire. Délibération n°2011-DL-0025 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 30 août 2011 relative à l'amélioration de la radioprotection lors de l'exercice de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Montrouge: ASN; 2011.
60. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center, Belinson S, Chopra R, Yang Y, Shankaran V, Aronson N. Local hepatic therapies for metastases to the liver from unresectable colorectal cancer. Rockville: AHRQ; 2012. [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/359/1355/CER93\\_ColonCancer\\_FinalReport\\_20121207.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/359/1355/CER93_ColonCancer_FinalReport_20121207.pdf)
61. Carey TS, Boden SD. A critical guide to case series reports. *Spine* 2003;28(15):1631-4.
62. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, *et al.* Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1631-9.
63. Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, *et al.* The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(7):1301-9.
64. Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012;118(21):5424-31.
65. Dewas S, Mirabel X, Kramar A, Jarraya H, Lacornerie T, Dewas-Vautravers C, *et al.* Radiothérapie stéréotaxique hépatique par CyberKnife® : l'expérience Lilloise *Cancer Radiother* 2012;16(1):58-69.
66. Lo CH, Huang WY, Lee MS, Lin KT, Lin TP, Chang PY, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed or were unsuitable for transarterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(3):345-52.
67. Yoon SM, Lim YS, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, *et al.* Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8(11):e79854.
68. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53(3):399-404.
69. Huertas A, Baumann AS, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croise-Laurent V, *et al.* Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;115(2):211-6.

70. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, *et al.* Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;45(2).
71. Health Care Authority. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy Washington : HCA; 2012.
72. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, *et al.* Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(5):452-9.
73. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AK, Keene K, *et al.* Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of  $\geq 3$  cm. *HPB* 2015;17(2):140-9.
74. Davis JN, Medbery C, 3rd, Sharma S, Danish A, Mahadevan A. The RSSearch Registry: patterns of care and outcomes research on patients treated with stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2013;8:275.
75. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarra P, Fogliata A, Clerici E, *et al.* Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(3):543-53.
76. Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, Hoffmann RT, Heinemann V, Rentsch M, *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol* 2013;52(5):971-7.
77. Berber B, Ibarra R, Snyder L, Yao M, Fabien J, Milano MT, *et al.* Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB (Oxford)* 2013;15(11):851-7.
78. Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 10 (11). Rockville: AHRQ; 2011.
79. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, *et al.* Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(3 Suppl):21-35.
80. Cardenas HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, *et al.* Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12(3):218-25.
81. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, *et al.* Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(4):657-64.
82. Hoffe SE, Finkelstein SE, Russell MS, Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010;17(2):100-10.
83. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e447-53.
84. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
85. Janoray G, Chapet S, Ruffier-Loubiere A, Bernadou G, Pointreau Y, Calais G. Robotic stereotactic body radiation therapy for tumors of the liver: radiation-induced liver disease, incidence and predictive factors. *Cancer Radiother* 2014;18(3):191-7.
86. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations relatives à la recette des dispositifs médicaux de radiothérapie externe [En ligne]. Saint-Denis: Afssaps; 2008.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/385ec9d385a40d74af851e0fd50ca9b4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/385ec9d385a40d74af851e0fd50ca9b4.pdf)
87. Tao C, Yang LX. Improved radiotherapy for primary and secondary liver cancer: stereotactic body radiation therapy. *Anticancer Res* 2012;32(2):649-55.
88. Scorsetti M, Clerici E, Navarra P, D'Agostino G, Piergallini L, De Rose F, *et al.* The role of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of oligometastatic disease in the elderly. *Br J Radiol* 2015;88(1053):20150111.
89. Comito T, Cozzi L, Clerici E, Campisi MC, Liardo RL, Navarra P, *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer* 2014;14:619.
90. Yamashita H, Onishi H, Matsumoto Y, Murakami N, Matsuo Y, Nomiya T, *et al.* Local effect of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors in 130 Japanese patients. *Radiat Oncol* 2014;9:112.
91. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kobayashi T, Iwabuchi S, Matsunaga K, *et al.* Stereotactic ablative body radiotherapy for previously untreated solitary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(2):372-9.
92. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarra P, *et al.* Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):336-42.
93. Jang WI, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, *et al.* High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:250.

94. Li D, Kang J, Madoff DC. Locally ablative therapies for primary and metastatic liver cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(8):931-45.
95. Habermehl D, Herfarth KK, Bermejo JL, Hof H, Rieken S, Kuhn S, *et al.* Single-dose radiosurgical treatment for hepatic metastases--therapeutic outcome of 138 treated lesions from a single institution. *Radiat Oncol* 2013;8:175.
96. Bibault JE, Dewas S, Vautravers-Dewas C, Hollebecque A, Jarraya H, Lacornerie T, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. *PLoS One* 2013;8(10):e77472.
97. Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kim KB, Lee DH, Han CJ, *et al.* Feasibility and efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 2013;28(2):213-9.
98. Jung J, Yoon SM, Kim SY, Cho B, Park JH, Kim SS, *et al.* Radiation-induced liver disease after stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: clinical and dose-volumetric parameters. *Radiat Oncol* 2013;8:249.
99. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S, Kramar A, Mirabel X, Prevost B, *et al.* A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol* 2012;7:164.
100. Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, Fumagalli I, Kramar A, Jarraya H, *et al.* Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. *Radiat Oncol* 2012;7:166.
101. Huang WY, Jen YM, Lee MS, Chang LP, Chen CM, Ko KH, *et al.* Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):355-61.
102. Société française de chirurgie digestive, Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique. Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal. Rapport Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer (INCa); 2011.  
<http://www.e-cancer.fr/content/download/58364/532088/file/reco-label-mhs-long.pdf>



## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Octobre 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	Analyser les données d'efficacité et de sécurité de la SBRT dans le traitement des tumeurs hépatiques non opérables (carcinome hépatocellulaire et métastase hépatiques) et recueillir tous les éléments susceptibles de permettre une définition de l'indication et de la place de l'acte dans la stratégie thérapeutique, en vue de son inscription à la CCAM.
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 3.3.2
Demandeur	Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Nadia SQUALLI, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Marc GUERRIER) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Autorité de sûreté nucléaire ; Institut de radioprotection et de sûreté Nucléaire ; Conseil national professionnel d'hépatogastro-entérologie ; Conseil national professionnel d'oncologie médicale ; Conseil national professionnel de radiothérapie oncologique ; Conseil professionnel de la radiologie française ; Société française de chirurgie oncologique ; Société française de physique médicale ; Société française de radioprotection Cf. Chapitre 3.3.2
Recherche documentaire	De janvier 2009 à février 2016 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexes 5 et 6) Réalisée par Philippe CANET, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Nadia SQUALLI, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Michèle MORIN-SURROCA, chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : septembre 2016 Collège de la HAS : septembre 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Feuille de route octobre 2015, décision HAS (septembre 2016), avis HAS (septembre 2016) disponibles sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)