

Radiothérapie stéréotaxique du carcinome hépatocellulaire : Etat de l'art

Dr X Mirabel

Département Universitaire de Radiothérapie
Centre Oscar Lambret – Lille - France

Liens d'intérêt

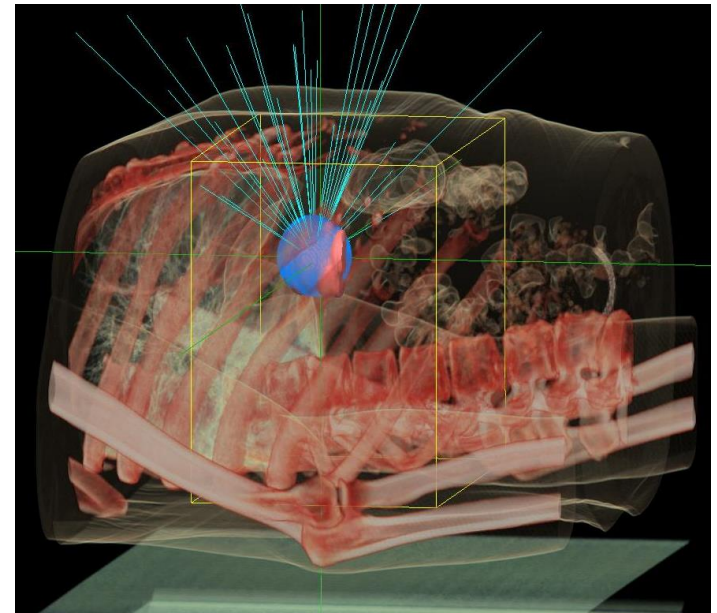
- Intérêt financier dans une entreprise aucun
- Liens durables ou permanents avec une entreprise aucun
- Amgen
- Boehringer Ingelheim
- Bristol Myers Squibb
- Pfizer
- Roche
- Sanofi Aventis
- Contrats de collaboration du département universitaire de radiothérapie
 - Accuray
 - Elekta
 - IBA Proton Therapy
 - RaySearch Laboratories
 - Surgiqua Institute
 - Nanobiotix

Carcinome hépato-cellulaire

- Cirrhose : alcool / virus / NASH
- Évolution souvent lente
- Foie cirrhotique ... autres CHC
- Pronostic dominé par le pronostic de la cirrhose : score de Child
- La transplantation traite le cancer et la cirrhose
- Nombreux traitements locaux (chir, RF, chimio-embolisation ...)
- Organe radiosensible et mobile
 - Risque de RILD

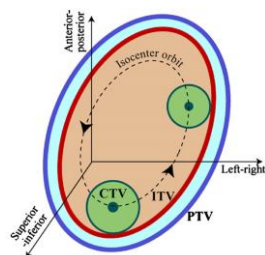
Radiothérapie stéréotaxique de quoi parle-t-on ?

- Faisceaux multiples et non coplanaires => conformalité
- Robotique, imagerie
- Prise en compte des mouvements
=> précision (« cadre de stéréotaxie »)
- Hypofractionnement
 - 1 – 5 fractions
 - Dose ↑
=> effet biologique

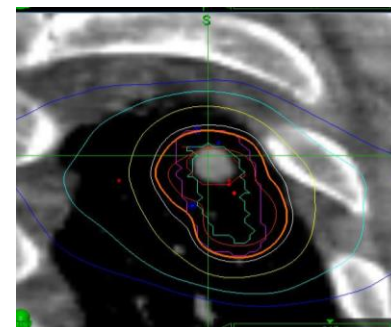


Mouvements
respiratoires

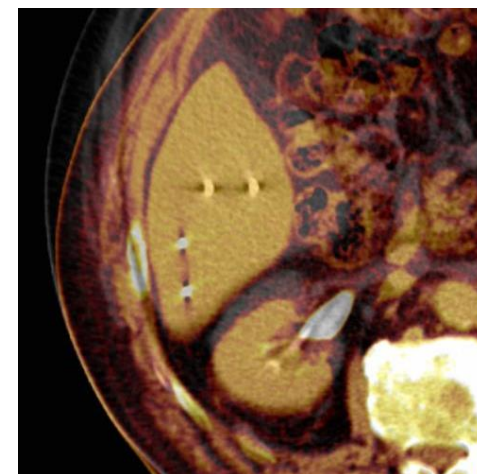
Immobilisation



4D



Tracking
fiduciels

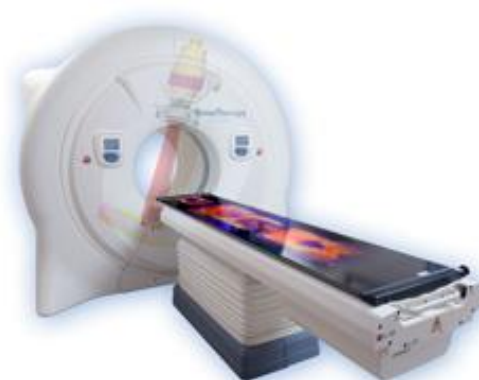


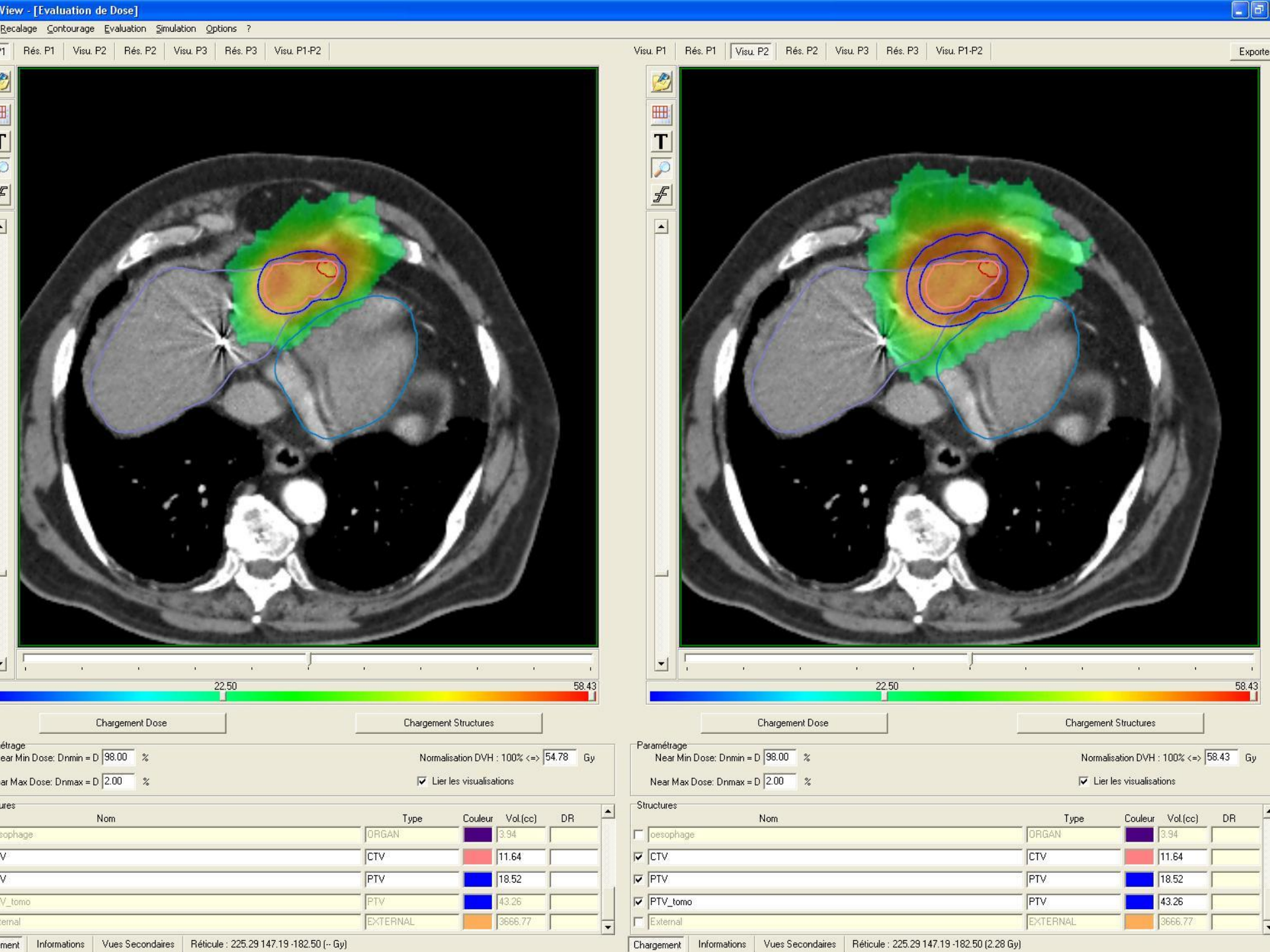
« Gating »

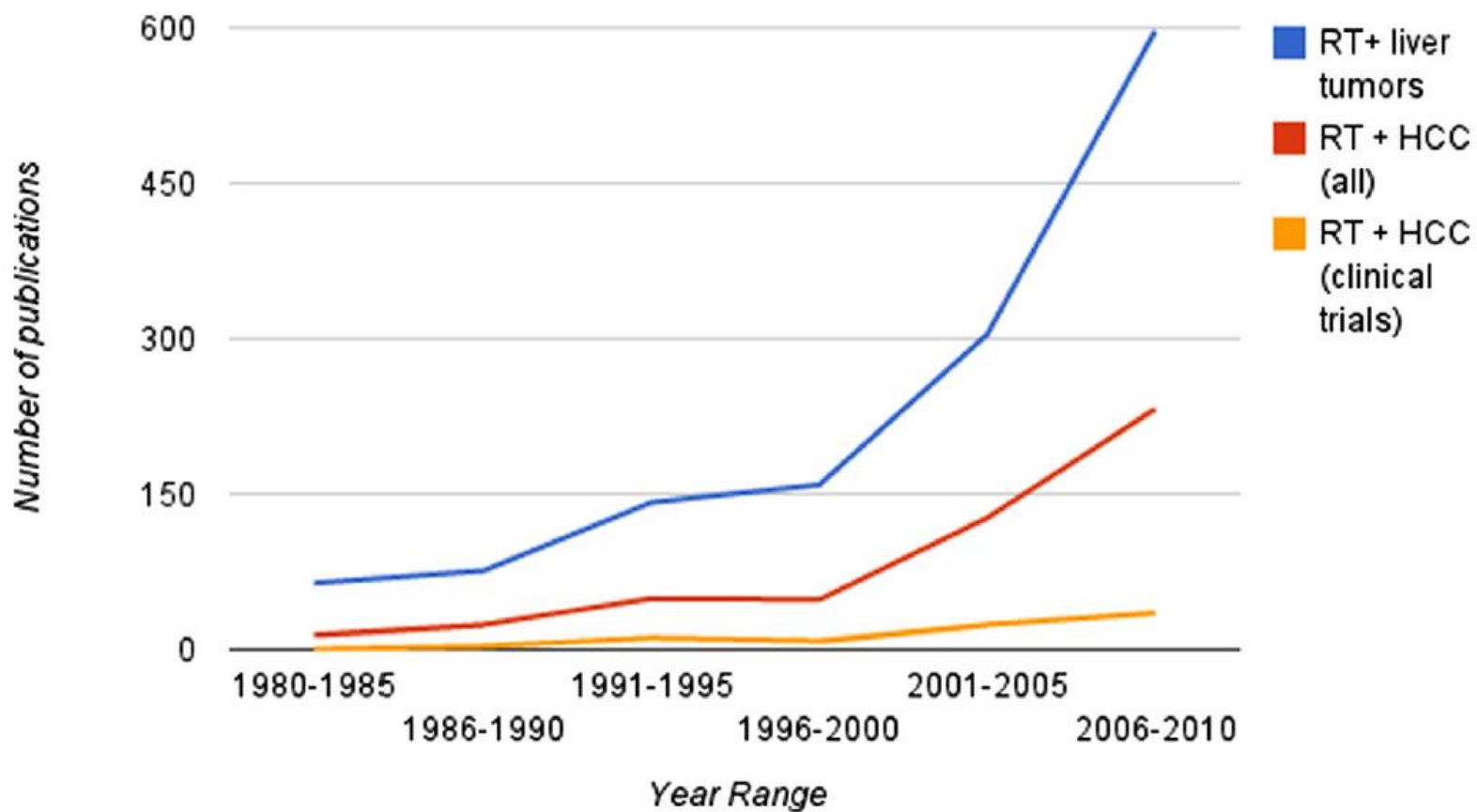


Nouvelles technologies utilisées pour traiter des tumeurs hépatiques

- Imagerie embarquée
- Robotique







Comment évaluer la radiothérapie stéréotaxique ?

- Contrôle local
- Toxicité
- Traitement de routine ?

- Survie médiane
- Survie sans récurrence hépatique, survie spécifique

- Sélection des patients ...

Carcinomes hépato-cellulaires

			Nb pts	fractions	dose/fraction	dose	follow-up median	local control 1y	local control 2y	survival 1y	survival 2y
Blomgren	1998	Stockholm	20	2 or 3	oct-15	30 Gy	11	100%			
Mendez	2006	Rotterdam	11	3	12,5	25-37,5 Gy	12,9	75%	75%	75%	40%
Cardenes	2010	Indianapolis	25	3 ou 5	12 / 14 / 16	36-48	24	100%		75%	60%
Ibarra	2011	Cleveland - New York	21	10	variable	med 47	12,9	64%		87%	55%
Bujold	2013	Toronto	102	6	5 à 9	med 36	31	87%		55%	
Bibault	2013	Lille	75	3	15	45 Gy	15	90%	90%	72%	42%
Huertas	2015	Nancy	77	3	15	45 Gy	12	99%	99%	82%	57%

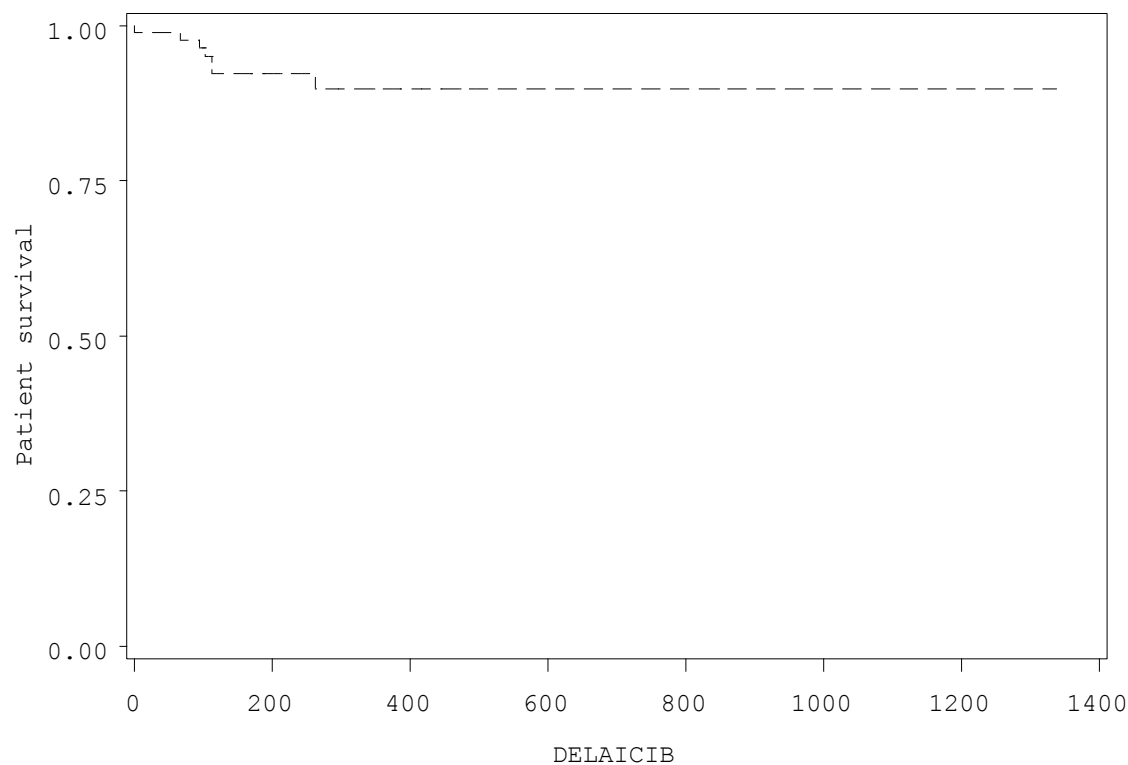
CHC Lille

- Patients 75
- Âge médian 69 (44 – 86)
- 1/2/3 cibles 58/15/2
- Diamètre médian 4 cm (max 14,5 cm)
- Child A/B 68/7
- Traitement préalable pour CHC par chirurgie/RF/CEL 52 %
- Traitement préalable de la cible 34 %

CHC : survie sans récurrence locale

- 96 cibles

1 an	90 %
2 ans	90 %
3 ans	90 %

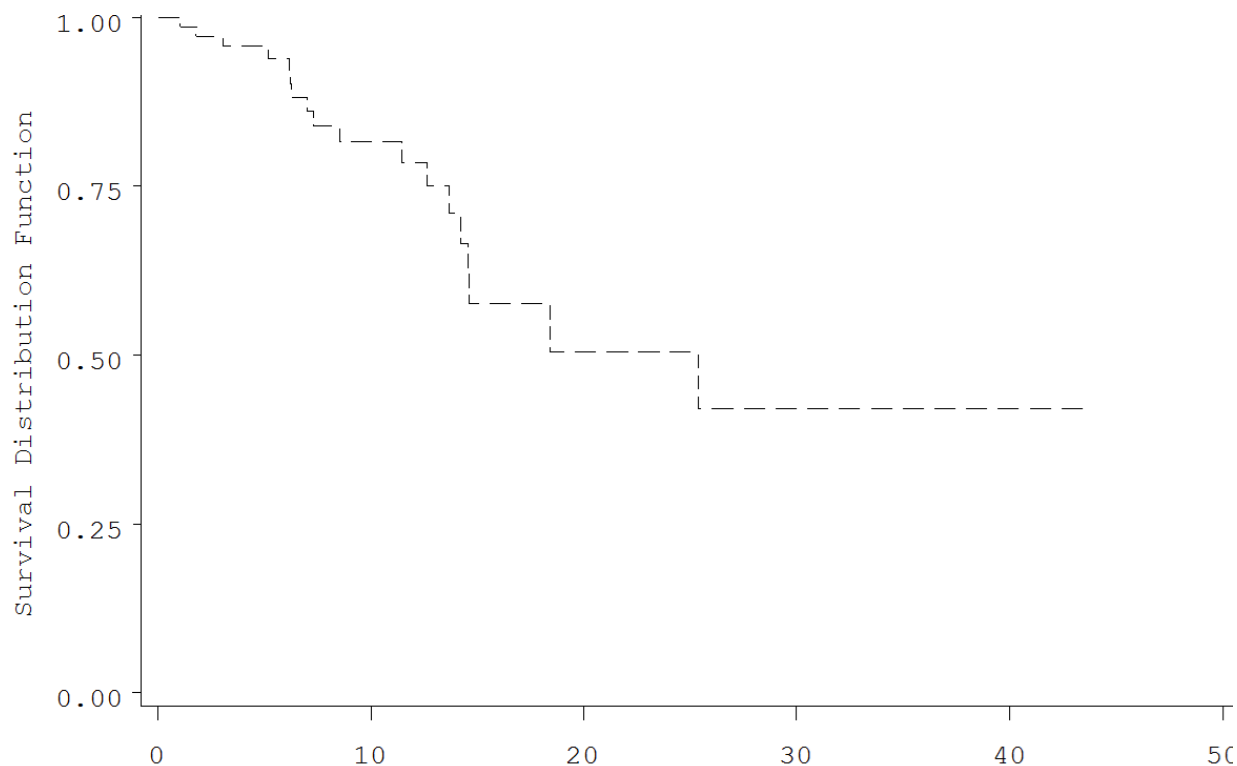


Survie globale

Suivi médian
10 mois (3-44)

1 an 78,5 %

2 ans 50,4 %



Predictive factors for local control

- Univariate analysis

	HR	95% IC	p
α FP	1.0011	1.001, 1.002	<0.0001
Total dose	0.8634	0.789,0.945	0.0015
Dose / fraction	0.6473	0.492,0.851	0.001

- Multivariate analysis

	HR	95% IC	p
α FP	1.001	1.000, 1.002	0.0063
Total dose	0.866	0.753,0.996	0.0441

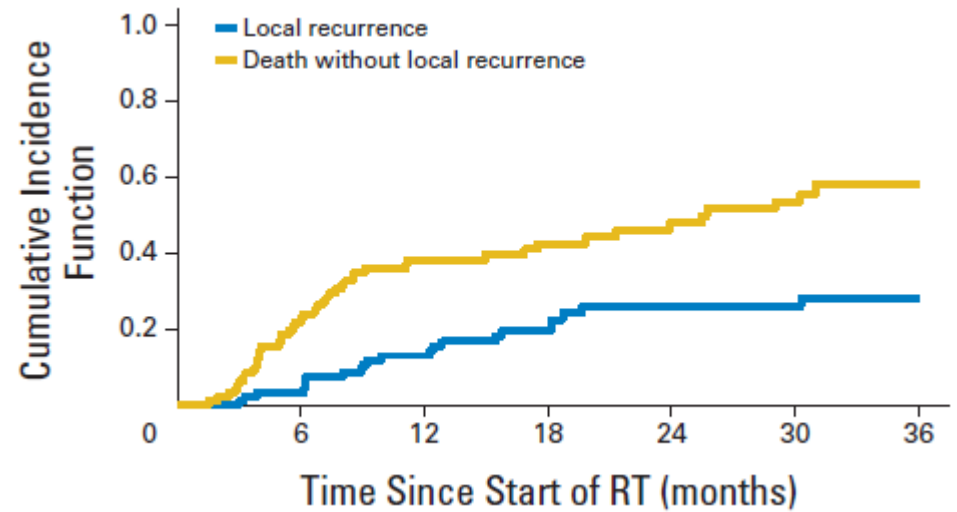
Predictive factors for overall survival

- Multivariate analysis

	HR	95% IC	p
Child-Pugh	3.413	1.235, 9.435	0.0180

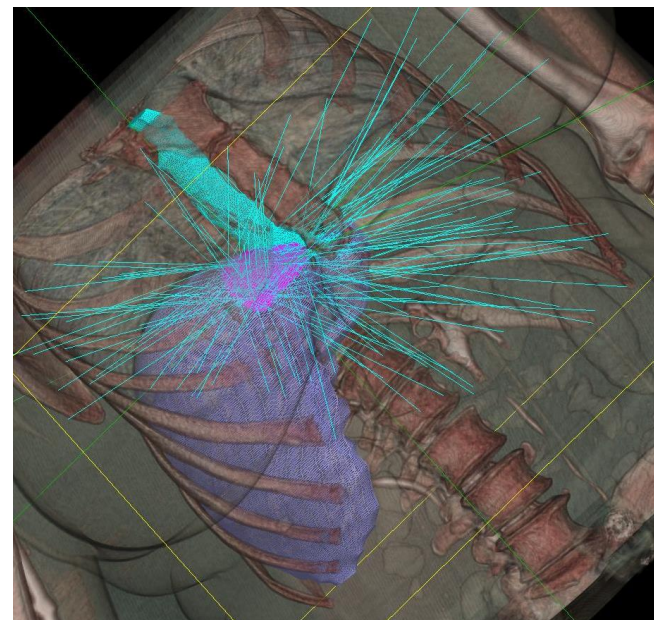
Toronto

- N = 102
- Child A
- Alcohol 25%
- 6 fractions
- LC 1y 87 %



RTS des tumeurs hépatiques en pratique

- Traitement ambulatoire
- 1° « fiduciels »
- 2° scanner dosimétrique
- 3° 3 séances de 1h30



84 ans
Cirrhose
Child A

α FP 281.5



15 mois
 α FP $\perp$



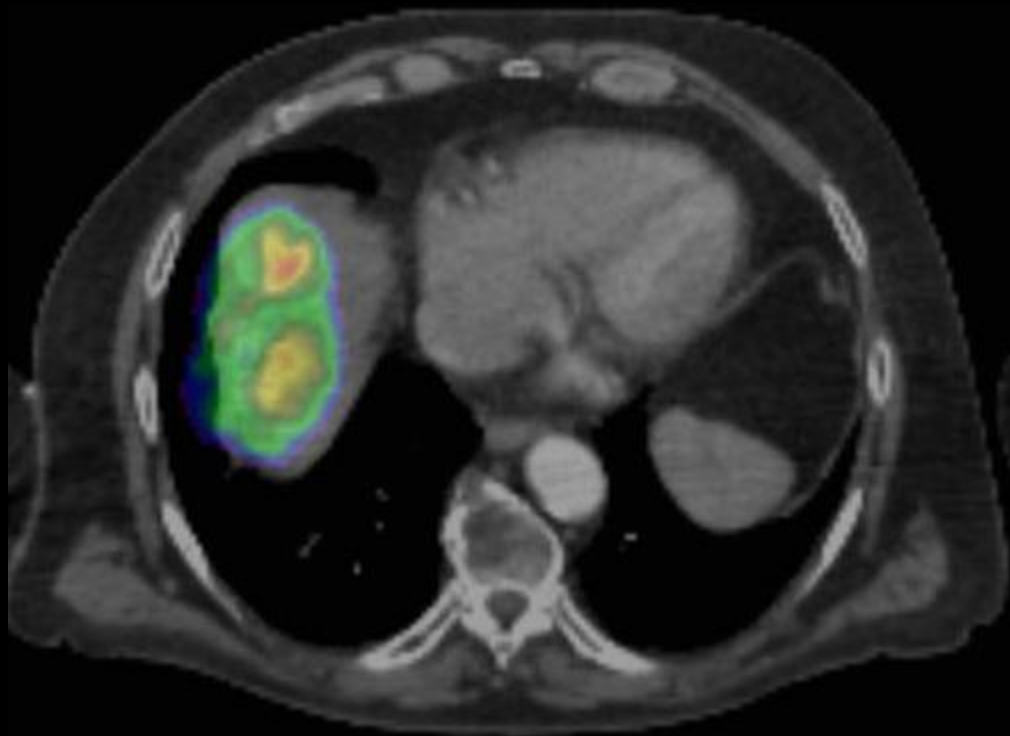
- 2008
 - 70 years old, diabetes, prostate carcinoma
 - Alcoholic cirrhosis
 - HCC segment VIII
 - Chemoembolization x 2
- 2011
 - 73 y/o
 - 1 local relapse segment VIII
 - New lesion segment II
 - Stereotactic radiotherapy proposed by multidisciplinary staff

2011

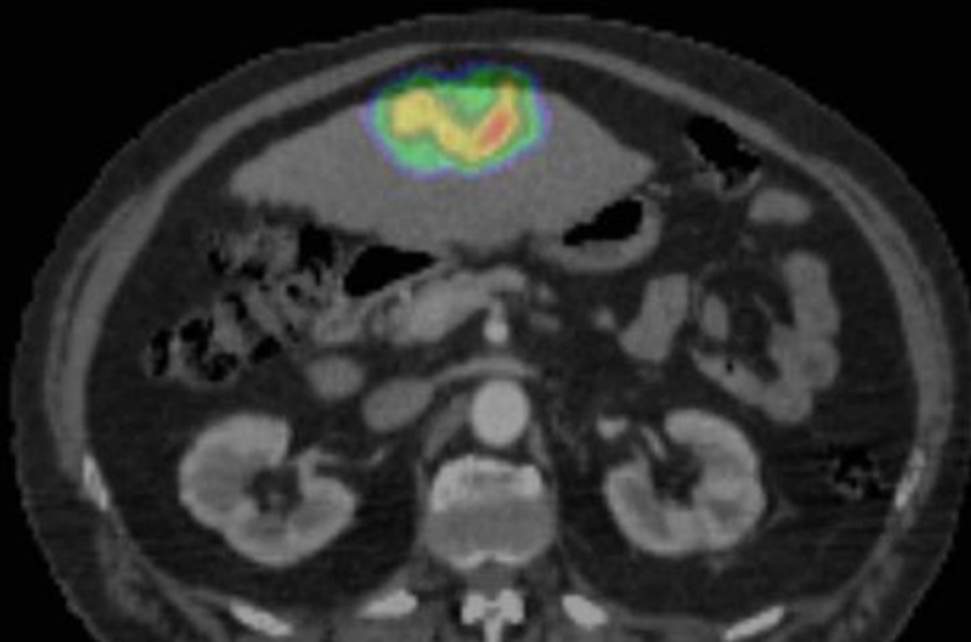
T1 weighted MRI
Arterial



3 x 15 Gy
Robotic
stereotactic
radiotherapy



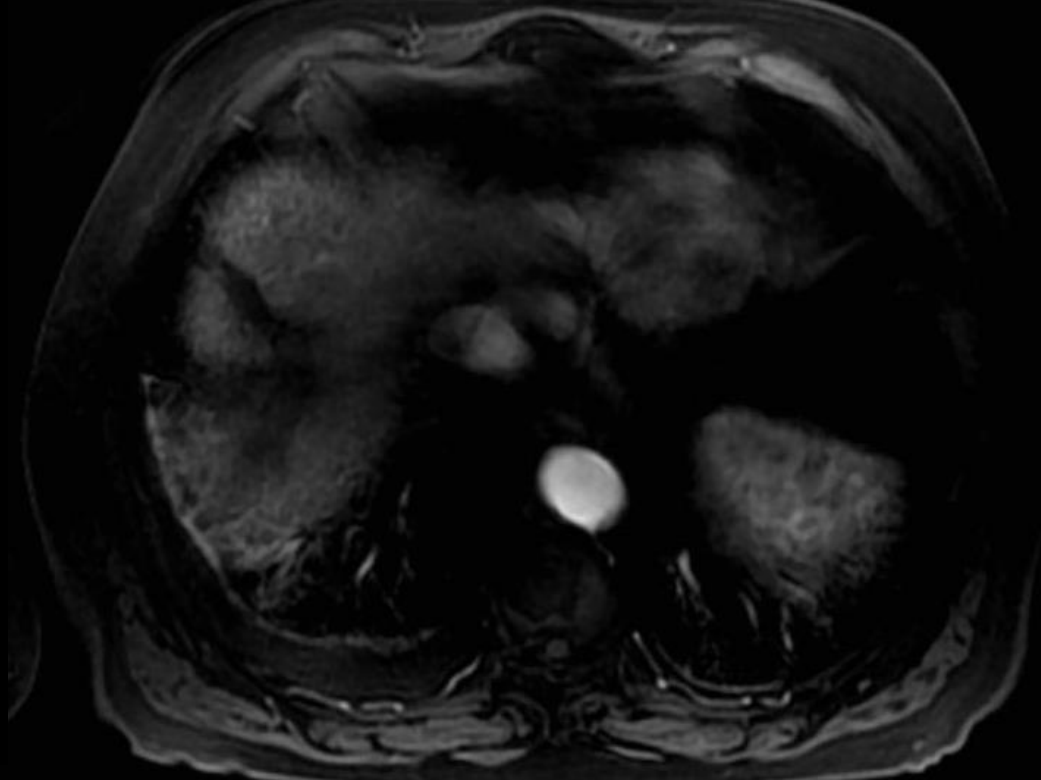
Toxicity :
Pleural effusion
G2 (CTCAE 4.03)



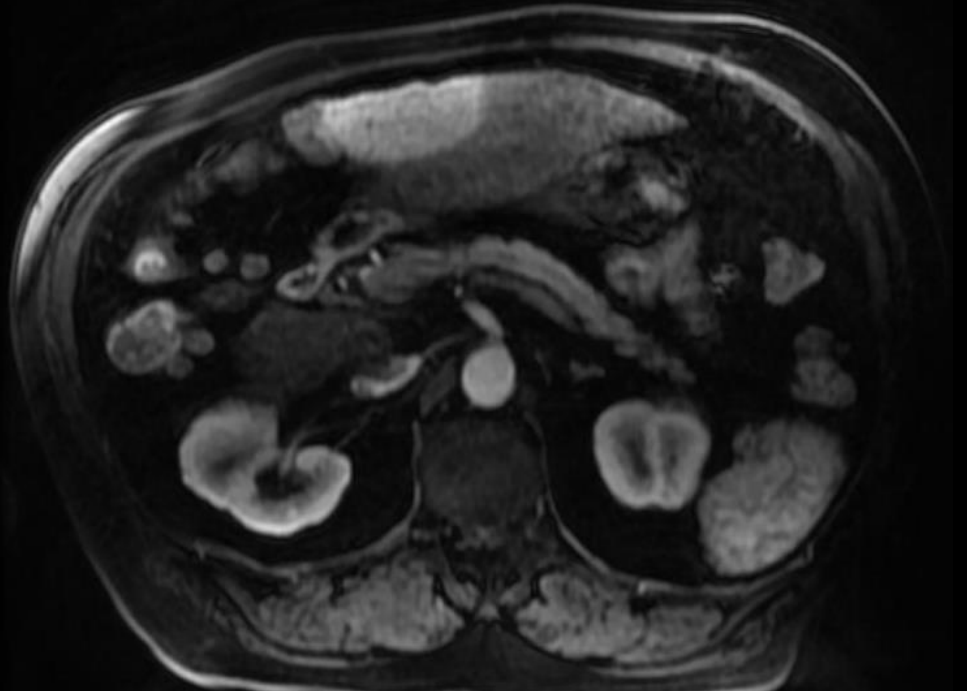
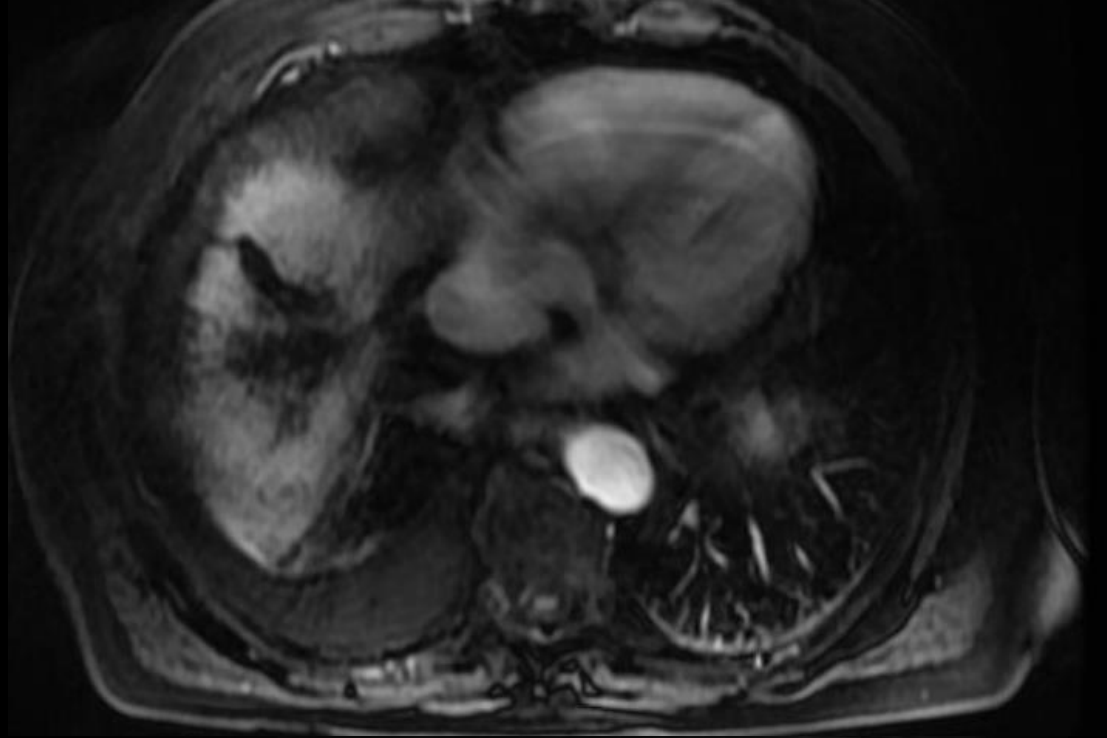
3 months after
treatment

T1 weighted MRI
Arterial phase

disappearance of
hypervascularization



1 year after
treatment



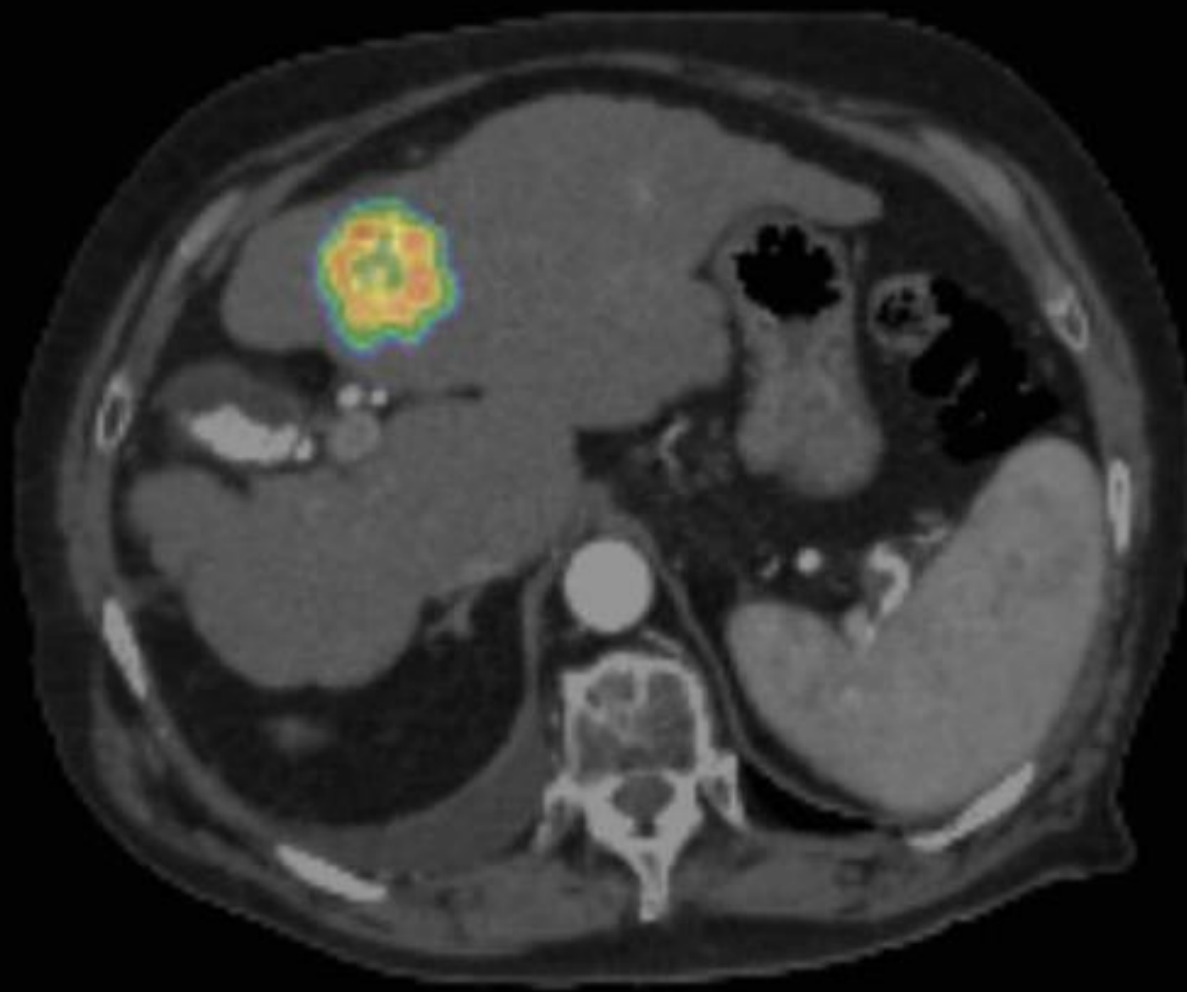
2 ½ years after
SRT

76 y/o

New
hypervascular
lesion with
wash-out

Re-treatment

No immediate
toxicity

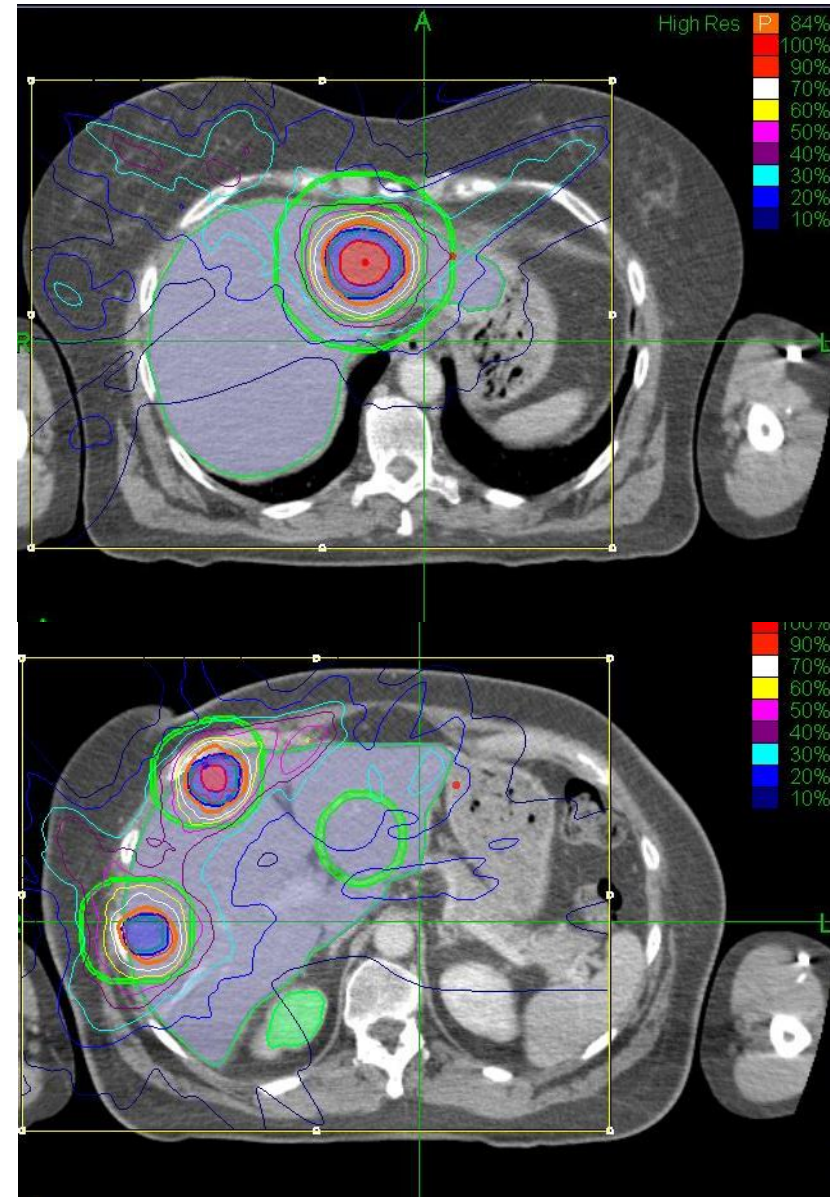


Toxicity

Grade CTC VAE 3.0	G1-2	G3	G4
Duodenal		3	
Stomach			1
Gastrointestinal bleeding	1		(6% G3-4)
Liver pain	10	3	
N&V	25		
Fatigue	9	3	
Jaundice		2	
Ascitis	6		
Hepatic decompensation at 3 months		5	(6,6 %)

Limites de la RTS hépatique

- Dose au foie – risque de RILD
 - Fonction hépatique précaire
 - Taille > 8-10 cm
 - Nombre de lésions > 3
- Dose aux OAR
 - proximité estomac duodénum
- Pose ou visualisation des fiduciels
 - Ascite
 - Dilatation des voies biliaires
 - Obésité



Ne sont pas des limites

- Taille > 3 cm
- Proximité des vaisseaux, des voies biliaires
- Thrombose porte
- La plupart des comorbidités / état général
- Antécédents de chirurgie, de radiofréquence ou de radiothérapie

Dose et fractionnement

		BED
1 x 26	26 Gy	78
3 x 12.5	37.5 Gy	70
3 x 15	45 Gy	94
3 x 20	60 Gy	150
6 x 9	54 Gy	86
6 x 10	60 Gy	100

Attention au mode de prescription !

Quelles contraintes sur les OAR ?

- Foie : risque de RILD
- Organes digestifs creux : duodenum, estomac, œsophage
- Contourage soigneux des OAR
- Attention aux faisceaux non coplanaires

3 fractions

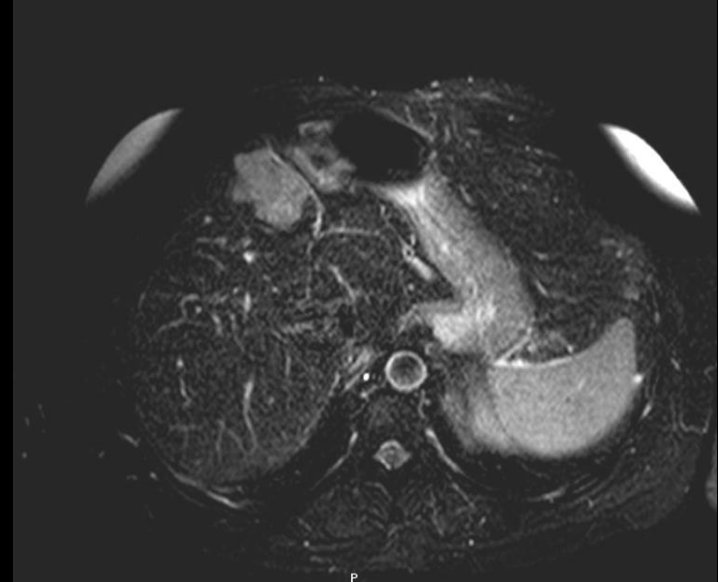
Moëlle	V16 < 1,2 cm ³	OAR prioritaire sur PTV
	V18 < 0,25 cm ³	
	max 22 Gy	
Poumons (D+G) sans PTV	V5 < 50 %	
	V10 < 30 %	
	(Vtotal - V11) > 1500 cm ³	
Cœur	V24 < 15 cm ³	
	max 30 Gy	
Gros vaisseaux	V39 < 10 cm ³	
	max 45 Gy	
Œsophage	V15 < 10 cm ³	
	V21 < 5 cm ³	
	V25 < 0,5 cm ²	
Foie irradiation partielle	V15 < 50 %	OAR prioritaire sur PTV
	V21 < 33%	
	(Vtotal-V17) > 700 cm ³	
Estomac	V19 < 10 cm ³	OAR prioritaire sur PTV
	V21 < 5 cm ³	
	V25 < 0,5 cm ³	
Duodénum		OAR prioritaire sur PTV
	V15 < 5 cm ³	
	V24 < 0,5 cm ³	
Intestin grêle	V16 < 5 cm ³	
	V27 < 0,5 cm ³	
Colon	V20 < 20 cm ³	OAR prioritaire sur PTV
	V30 < 1 cm ³	
Reins	V10 < 50 %	
	(Vtotal - V15) > 200 cm ³	

Toxicité digestive G3

6 mois après traitement

Sténose de l'antre

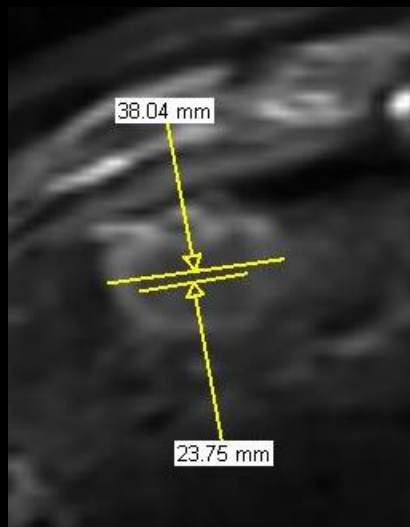
Chirurgie de dérivation



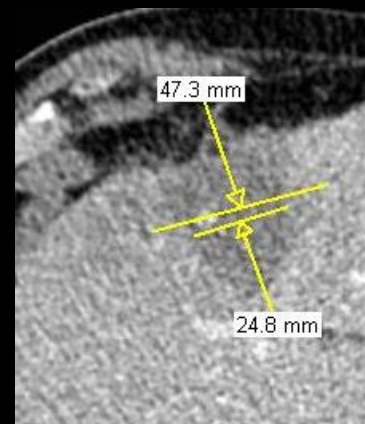
GTV

- Contourage parfois difficile
- Scanner injecté
 - 3 phases : artériel, portal, tardif
 - Reconstructions 1mm pour dosi, 3 mm pour contourage
- IRM requise
 - Recalage sur les fiduciels possible, rarement utilisé (T1 modifié)

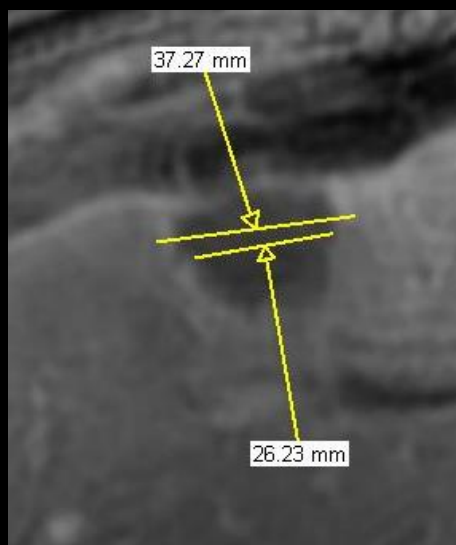
MIR
Diffusion
B1000



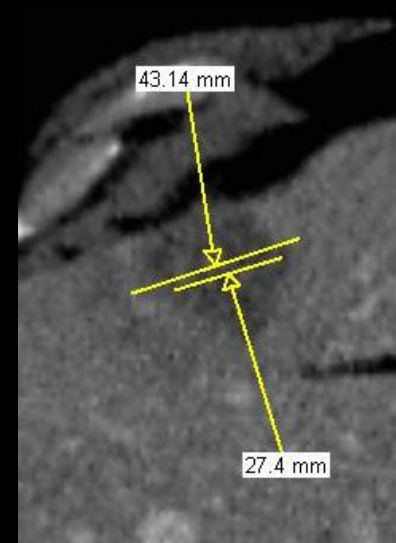
Diagnosis
CT
5 mm



MRI
T1
Lava
portal



Dosimetric
CT
Portal
3mm



Delineation

CT = red

MRI = yellow

GTV volume

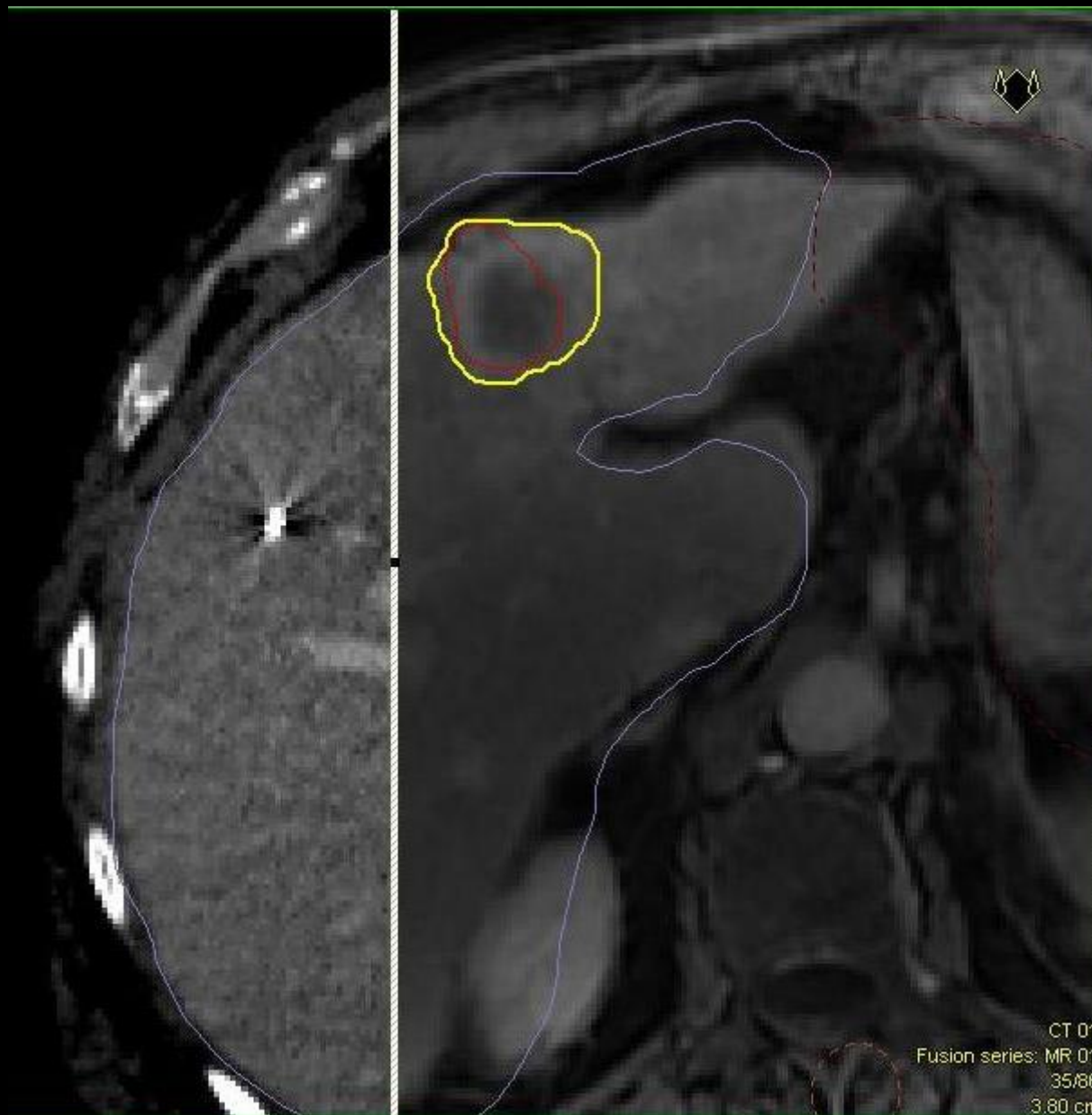
CT 26.5 cm³

MRI 35.9 cm³

CTV (GTV + 5 mm)

CT 51.38 cm³

MRI 67.78 cm³



CTV ?

- Faut-il définir un CTV ?
- Dose ?

PTV

- Quelle marge du CTV au PTV ?
- Cyberknife avec tracking sur fiduciels, contourage sur coupes de 3 mm
=> 3 mm

Validation du plan de traitement

- OAR sur lesquels on ne négocie pas
- Que fait-on quand « ça ne passe pas » ?
 - ↓ dose
 - modifier le fractionnement

3 fractions

Moëlle	V16 < 1.2 cm3	OAR prioritaire sur PTV
	V18 < 0,25 cm3	
	max 22 Gy	
Poumons (D+G) sans PTV	V5 < 50 %	
	V10 < 30 %	
	(Vtotal - V11) > 1500 cm3	
Cœur	V24 < 15 cm3	
	max 30 Gy	
Gros vaisseaux	V39 < 10 cm3	
	max 45 Gy	
Œsophage	V15 < 10 cm3	
	V21 < 5 cm3	
	V25 < 0,5 cm2	
Foie irradiation partielle	V15 < 50 %	OAR prioritaire sur PTV
	V21 < 33%	
	(Vtotal-V17) > 700 cm3	
Estomac	V19 < 10 cm3	OAR prioritaire sur PTV
	V21 < 5 cm3	
	V25 < 0,5 cm3	
Duodénum		OAR prioritaire sur PTV
	V15 < 5 cm3	
	V24 < 0,5 cm3	
Intestin grêle	V16 < 5 cm3	
	V27 < 0,5 cm3	
Colon	V20 < 20 cm3	OAR prioritaire sur PTV
	V30 < 1 cm3	
Reins	V10 < 50 %	
	(Vtotal - V15) > 200 cm3	

Arguments pour la radiothérapie

- Pas d'anesthésie générale
- Traitement mini-invasif
- Traitement ambulatoire
- Contrôle local > 80 %
- Toxicité 2 - 10 % G3-4

=> Traitement recommandé pour les patients âgés, fragiles, avec des comorbidités

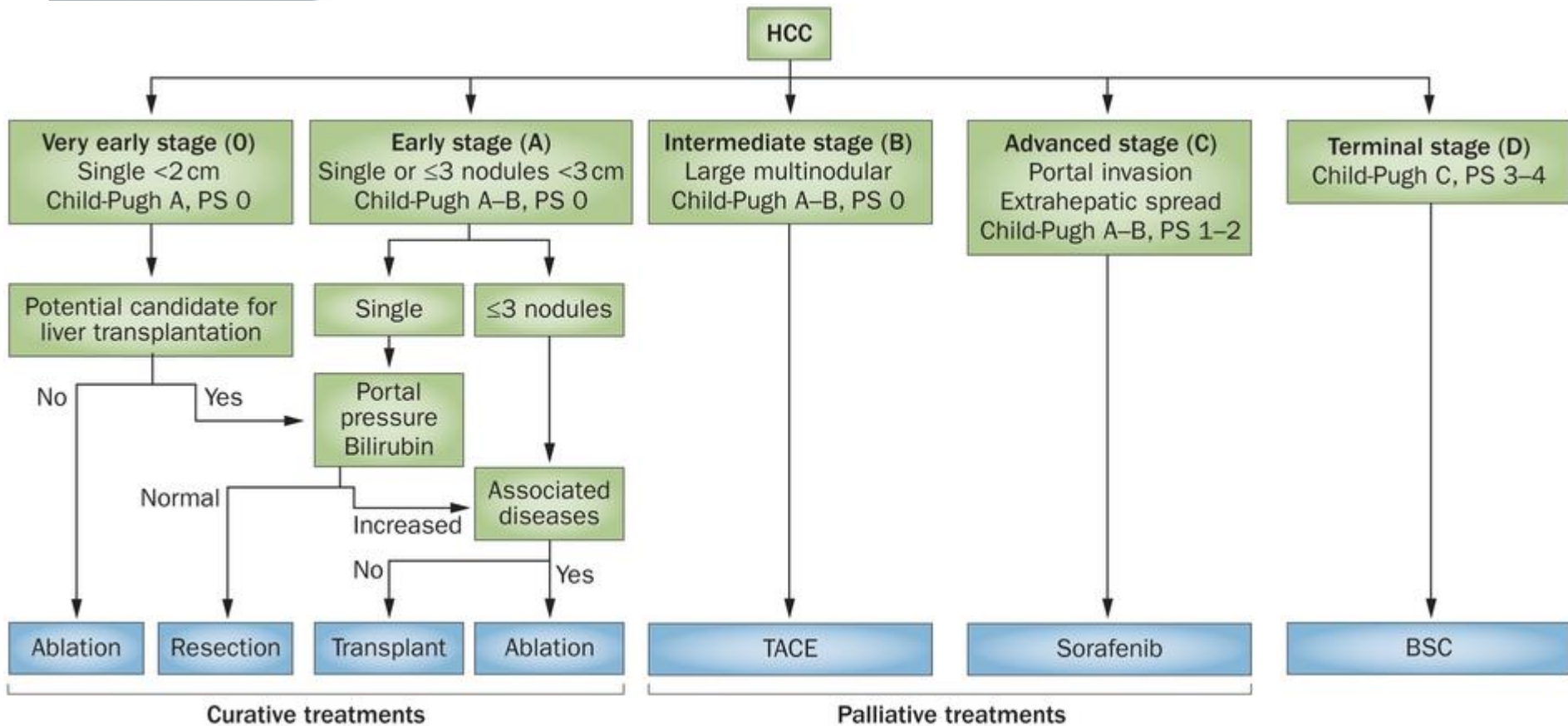
Alternative attractive à la chirurgie, RF ou chimioembolisation

- Coût / efficacité

Indications

- Traitement local : 1 ou 2 lésions, Child A (B7)
 - Alternative aux autres traitement locaux
 - « Bridge to transplant »

		nb patients	Treatment	Median survival
Llovet	NEJM 2008	303 299	Placebo Sorafenib	7,9 10,7
Bujold	JCO 2012	102	SRT	17
Bibault	PlosOne 2013	75	SRT	15
Huertas	Radiat Oncol 2015	77	SRT	30



- Pas de place pour la radiothérapie ?

Transplantation hépatique 13 mois après RTS

- **La plage atrophique du segment IV** (radiothérapie : *) a été échantillonnée sur plusieurs plans de coupe (TR1 à TR4) : plage de fibrose dense mêlée à un infiltrat inflammatoire polymorphe d'intensité modérée et à de nombreux vaisseaux isolant des petits amas d'hépatocytes à noyaux dystrophiques, à cytoplasme clair, stéatosique, souvent chargé en pigment ferrique. La capsule de Glisson en regard est épaissie, festonnée. Les hépatocytes apparaissent souvent rétractés, éosinophiles, d'aspect pré-nécrotique. Pas de prolifération tumorale sur les différents plans de coupe examinés. Les vaisseaux artériels et veineux ont souvent des parois épaissies et des lumières étroites (TR2-TR3) ; quelques suffusions hémorragiques. Un micro-hamartome de Von Meyenburg .



CONCLUSION :

Cirrhose virale C dysmorphique, mixte à prédominance macro-nodulaire, dysplasique, avec activité discrète, dégénérée, :

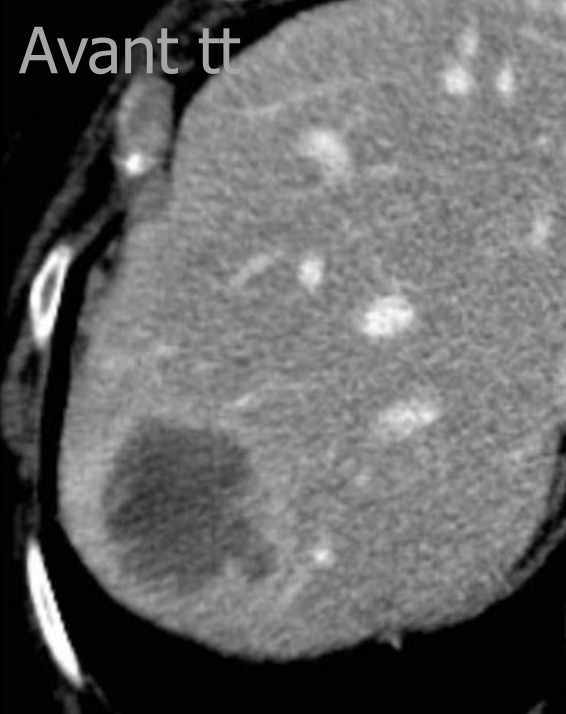
- **au moins 3 petits carcinomes hépatocellulaires moyennement à peu différenciés, bili-sécrétants, < 10 mm, lobe gauche (N1, N2, N3) avec embolies vasculaires : dégénérescence plurifocale ou métastases ?**
- **plusieurs macronodules dysplasiques de bas grade (lobe droit).**
- **présence d'une large plage atrophique du segment IV post-radiothérapie, sans reliquat tumoral visible à ce niveau**

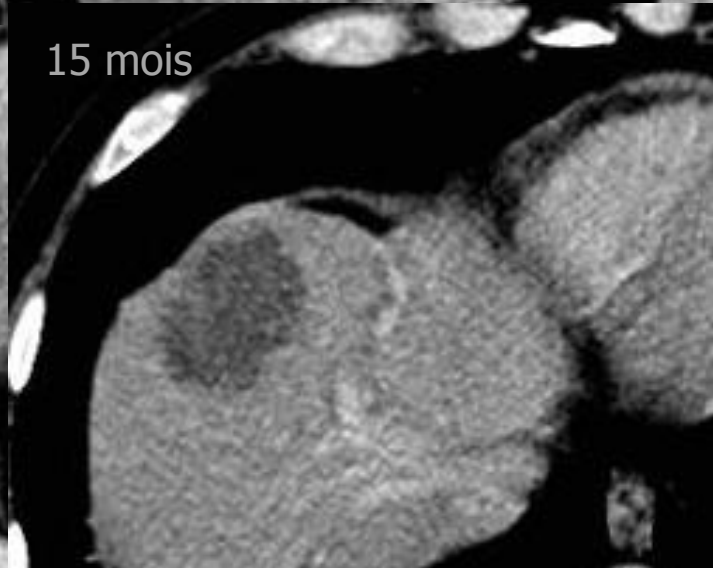
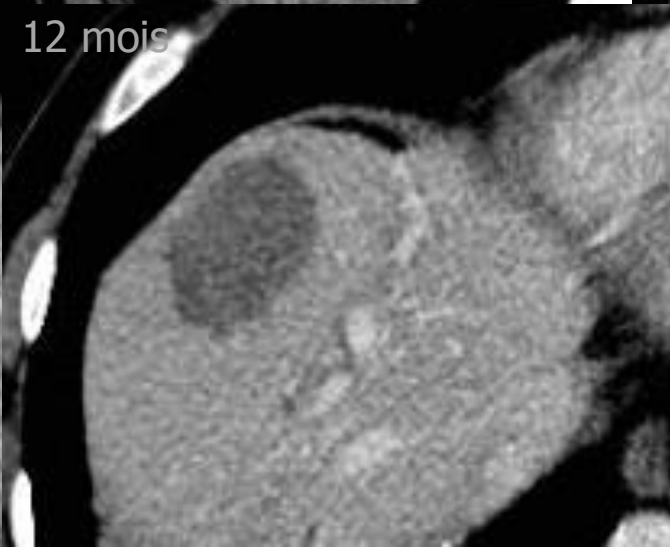
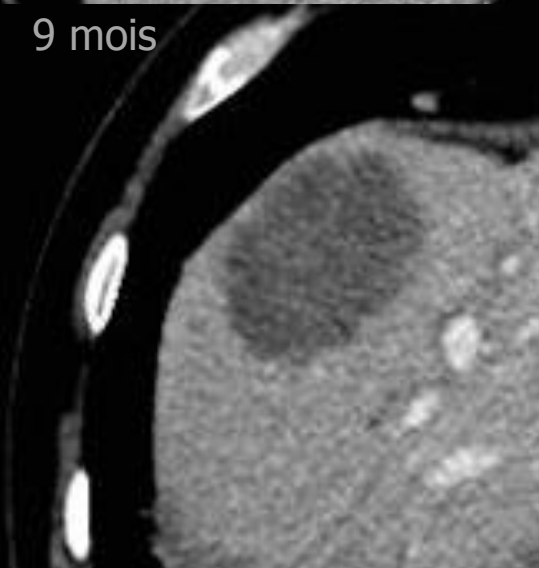
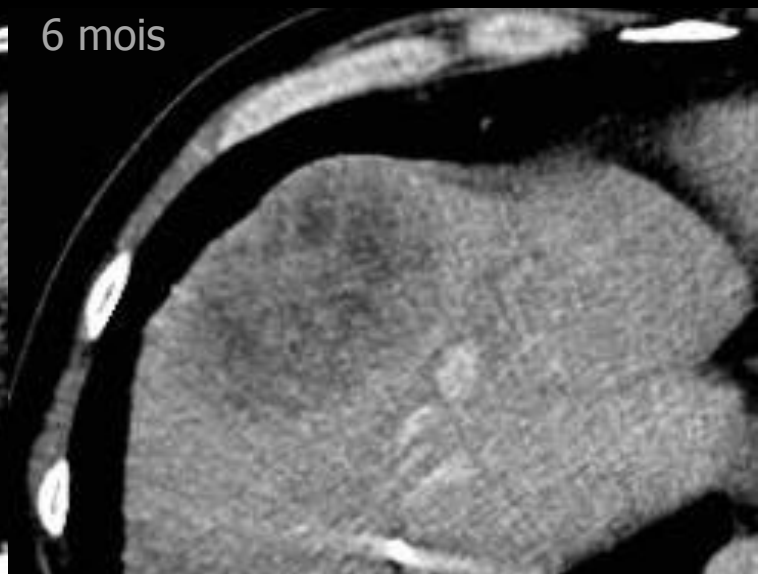
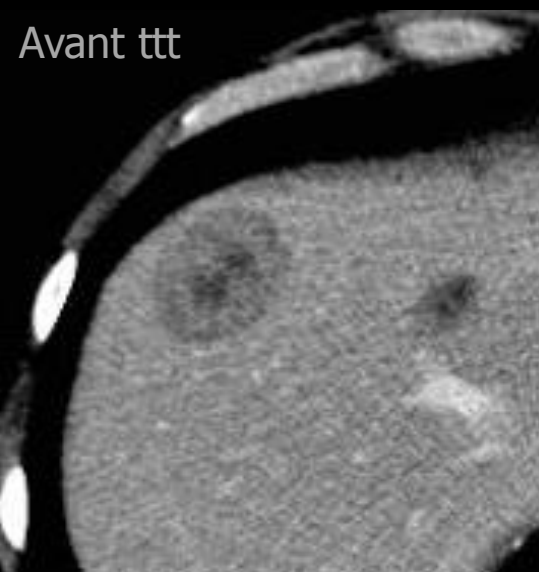
Images après traitement

- RECIST ne marche pas ...
- mRecist

 Sémin Liver Dis 2010

- Apprentissage

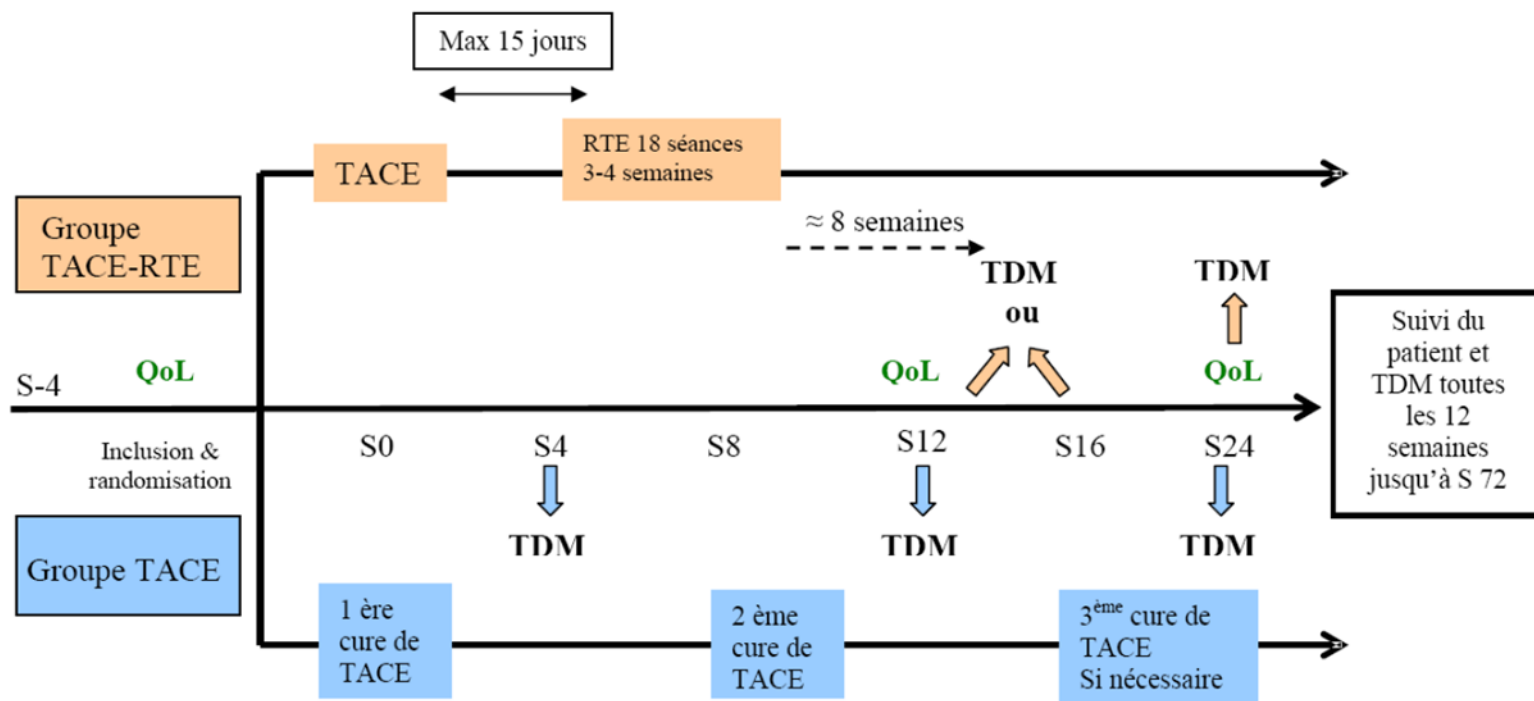




Radiothérapie et sorafenib

- Pas d'indication
- Prévention de la survenue de nouveaux CHC sur foie cirrhotique = échec
- Risque de toxicité

Étude Tacerte



- France, multicentrique, 14 centres académiques
- Patients 90 / 174

Etude trendy

E L I G I B L E	Hepatocellular carcinoma: -Not resectable or candidate for radiofrequency ablation -Required bridging or downstaging for transplantation -Barcelona Clinic Stage A or B -Child-Pugh grade A -One tumor of ≤ 6 cm	R A N D O M I Z E	<u>Arm 1</u>
			Transarterial Chemoembolization with drug-eluting beads loaded with doxorubicin (Maximum 4 sessions)
			<u>Arm 2</u>
			Stereotactic Body Radiation Therapy (48 Gy – 54 Gy in 6 fractions)

- Multicentrique internationale

Treatment Controls

Enable Treatment

Pause

Resume

End Treatment Early



Image 1
Position: 10.0 cm
W: 500
L: 500

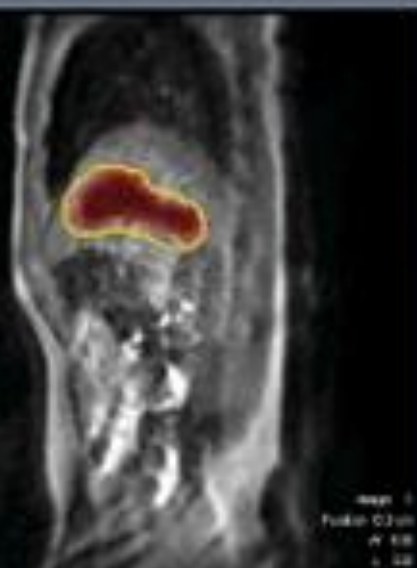
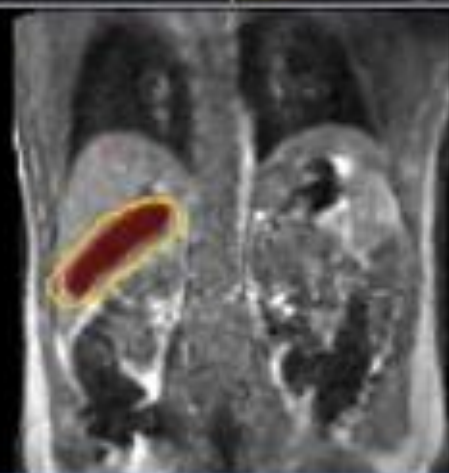


Image 1
Position: 10.0 cm
W: 500
L: 500



02:34

14.4

Treatment Status

BEAM ON

Target In Bounds



Group: 100.0% IMRT
Group: 100.0% IMRT
Group: 100.0% IMRT
Group: 100.0% IMRT
Group: 100.0% IMRT

Beams

Beam 1 Angle: 120.0

Segment: 1 of 1



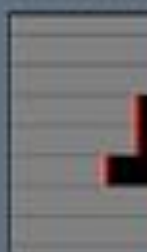
Beam 2 Angle: 240.0

Segment: 1 of 1



Beam 3 Angle: 0.0

Segment: 1 of 1



Treatment Time

Total: 67 sec. Elapsed: 63 sec. Remaining: 4 sec.

94%

Plan and Machine

Gantry Movement Status: Stationary

Plan Type: IMRT

Fraction Number: 4

Fraction Primary Dose: 1.75

Patient Orientation

Head First Supine

Actual

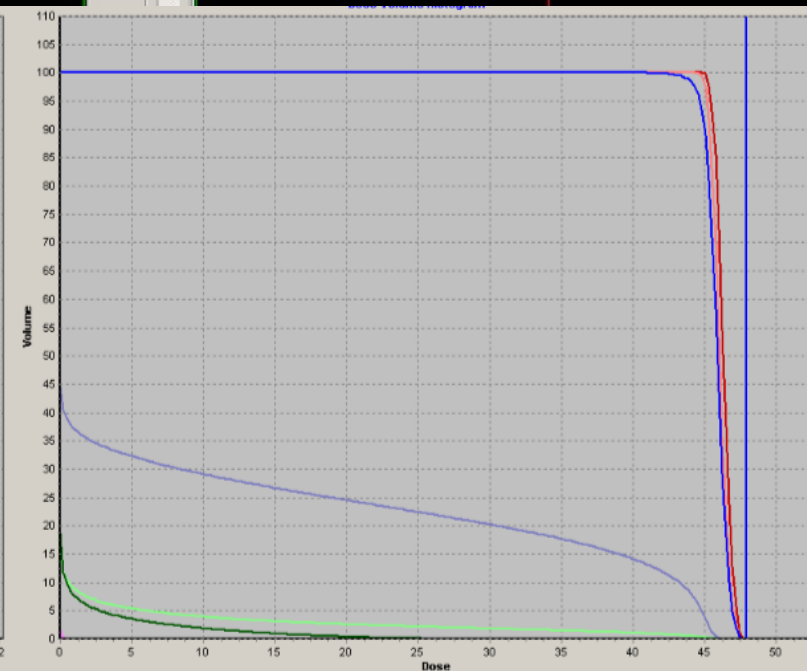
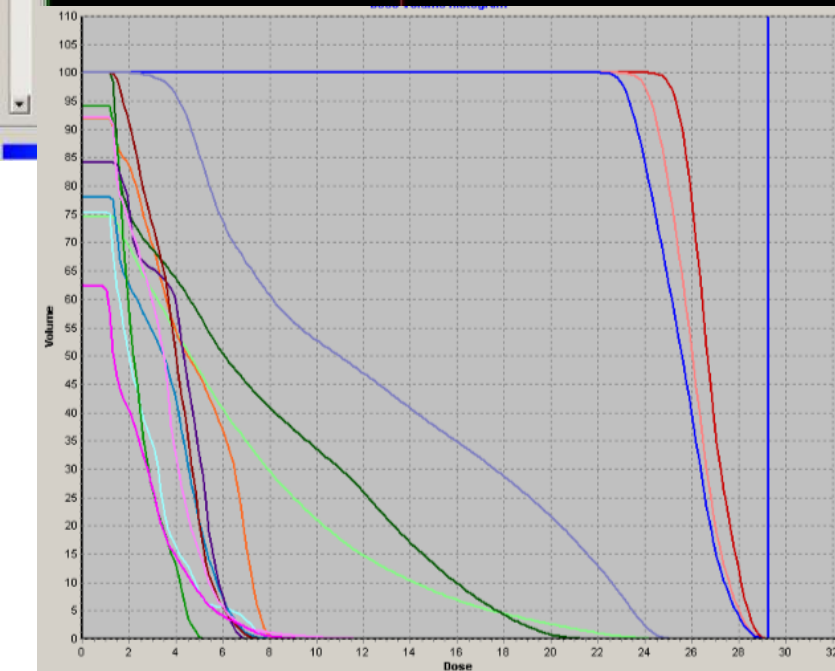
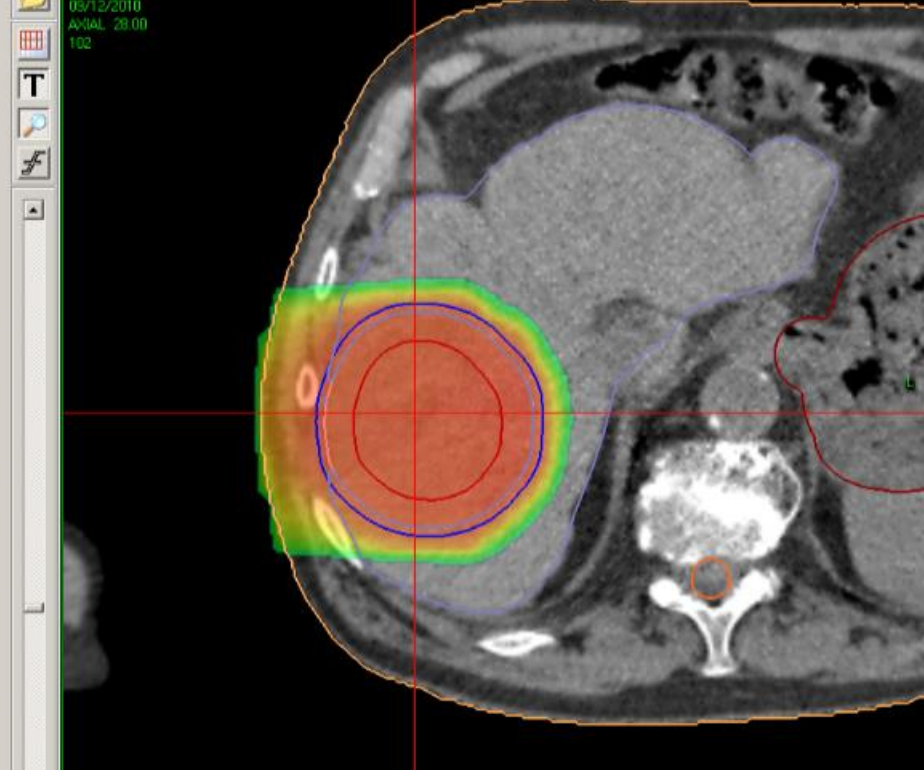
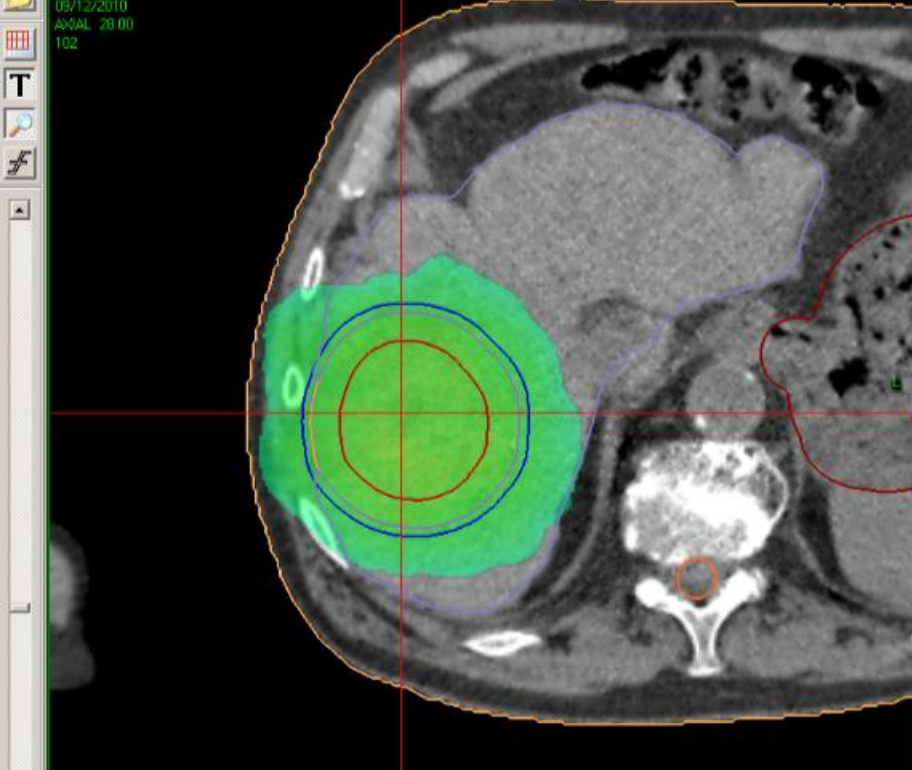
Gantry Angle: 120.0°

Couch Lateral: 5.5 cm

Couch Vertical: -8.3 cm

Couch Longitudinal: 44.0 cm

Couch Roll: 0.0°



- moelle
- rein d
- oesophage
- estomac
- duodenum
- grele
- GTV
- CTV
- PTV
- External
- foie - CTV
- poumon d
- poumon g
- coeur
- rein g

47.92

Radiothérapie stéréotaxique hépatique



- Efficace, simplicité de mise en œuvre, routine
- Résultats cliniques convaincants (contrôle local et tox)
- Stratégie thérapeutique : se précise ... compétition avec les traitements de référence

