




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Revue générale

Radiothérapie externe des carcinomes hépatocellulaires

External radiotherapy for hepatocellular carcinoma

N. Girard^{a,b}, F. Mornex^{c,*,d}

^a Service de pneumologie, hôpital Louis-Pradel, hospices civils de Lyon, 28, avenue du Doyen-Jean-Lépine, 69500 Bron, France

^b UMR 754, université Claude-Bernard Lyon-1, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 69622 Villeurbanne cedex, France

^c Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^d EA 37-38, université Claude-Bernard Lyon-1, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 69622 Villeurbanne cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 30 septembre 2010

Accepté le 12 octobre 2010

Disponible sur Internet le 14 janvier 2011

Mots clés :

Carcinome hépatocellulaire

Asservissement respiratoire

Radiothérapie

Protonthérapie

Modulation d'intensité

Keywords:

Hepatocellular carcinoma

Radiotherapy

Respiratory gating

Protontherapy

Intensity-modulated radiotherapy

RÉSUMÉ

La radiothérapie a longtemps été exclue de l'arsenal thérapeutique du carcinome hépatocellulaire, du fait de sa toxicité sur le parenchyme hépatique. Les progrès technologiques ont permis le développement des techniques de conformation, autorisant une escalade des doses d'irradiation, et une association concomitante à d'autres approches thérapeutiques anti-tumorales, notamment la chémo-embolisation artérielle. La radiothérapie offre de nombreux avantages : disponibilité, non invasivité, possibilité de traiter plusieurs lésions tumorales de façon concomitante, d'atteindre des lésions profondes inaccessibles aux techniques percutanées, et de prendre en charge des patients atteints de cirrhose et/ou en mauvais état général. Récemment, de nouvelles techniques ont permis d'optimiser la délivrance de l'irradiation : l'asservissement respiratoire et la modulation d'intensité, qui pourraient permettre une meilleure focalisation de la balistique, l'irradiation en conditions stéréotaxiques et la protonthérapie, actuellement peu disponible en Europe. Au vu des taux de réponse tumorale élevés, la radiothérapie pourrait être intégrée dans la stratégie thérapeutique à visée curative du carcinome hépatocellulaire, aux côtés de la chirurgie, de la radiofréquence ou de l'alcoolisation percutanée. Son évaluation complémentaire au cours d'essais de phase III randomisés reste indispensable, en particulier afin de déterminer sa place dans l'algorithme complexe des stratégies thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

For a long time radiotherapy has been excluded from the therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma, given its significant toxicity on the non-tumoral liver parenchyma. Conformal radiation is a recent advance in the field of radiotherapy, allowing dose escalation and combination with other therapeutic options for hepatocellular carcinoma, including trans-arterial chemo-embolization. Conformal radiotherapy is associated with interesting features, especially in cirrhotic patients: wide availability, non-invasiveness, possibility to target multiple localizations anywhere within the liver parenchyma, and favorable tolerance profile even in patients with cirrhosis and/or in a poor medical condition. Recently, radiation delivery has been optimized through several technical developments: respiratory gating and intensity-modulated radiotherapy, which allow a better focalization of the ballistics, stereotactic techniques and proton-beam radiotherapy, whose availability is currently limited in Europe. Given the high response rates of hepatocellular carcinoma to radiation, conformal radiotherapy may be regarded as a curative-intent treatment for hepatocellular carcinoma, similar to surgery and per-cutaneous techniques. Yet the impact of radiotherapy has to be evaluated in randomized trials to better integrate in the complex therapeutic algorithm of hepatocellular carcinoma.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur maligne fréquente qui se développe le plus souvent sur un foie cirrhotique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francoise.mornex@chu-lyon.fr (F. Mornex).

Les traitements sont décevants et le pronostic est généralement défavorable (médiane de survie inférieure à 18 mois), du fait d'une évolution tumorale importante dès le diagnostic dans près de 80 % des cas, rendant seul un traitement palliatif envisageable [1]. Lorsque le carcinome hépatocellulaire est diagnostiqué précocement, plusieurs approches thérapeutiques sont possibles : résection chirurgicale, transplantation hépatique, destructions radiologiques percutanées [1]. Cependant, peu de patients peuvent bénéficier de ces traitements, dont le caractère potentiellement curatif est en outre limité par l'émergence fréquente de nouveaux foyers tumoraux, notamment en cas de cirrhose hépatique.

La radiothérapie a longtemps été exclue de l'arsenal thérapeutique du carcinome hépatocellulaire, du fait de sa toxicité sur le parenchyme hépatique [2]. Les progrès technologiques ont permis le développement des techniques de conformation, autorisant une escalade des doses d'irradiation, et une association concomitante à d'autres approches thérapeutiques anti-tumorales, notamment la chimioembolisation artérielle (association présentée par Merle et Mornex dans un article de ce numéro [3]). Plus récemment, de nouvelles techniques ont permis d'optimiser la délivrance de l'irradiation : l'asservissement respiratoire et la modulation d'intensité, qui pourraient permettre une meilleure focalisation de la balistique : l'irradiation en conditions stéréotaxiques, faisant l'objet d'une revue détaillée par Bujold et Dawson [4] ; et la protonthérapie, actuellement peu disponible en Europe. Ces développements font de la radiothérapie l'une des thérapeutiques les plus prometteuses dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

2. Radiothérapie externe dans le carcinome hépatocellulaire : données historiques

La radiothérapie externe classique s'est avérée historiquement très décevante dans le traitement du carcinome hépatocellulaire car peu efficace et mal tolérée, notamment chez les patients cirrhotiques. Il a été rapporté dans une série de 356 patients atteints de carcinome hépatocellulaire localement évolué les résultats obtenus avec la radiothérapie non conformationnelle, soit de la totalité du foie ne permettant de délivrer qu'une faible dose (8 à 32 Gy ; 24 Gy en moyenne), soit plus focalisée sur la tumeur autorisant une dose plus élevée (24 à 60 Gy ; 37,5 Gy en moyenne) [5]. Les deux stratégies étaient similaires tant en termes de régression tumorale (13 à 15 % de réponses tumorales objectives) que de taux de survie (35 % à un an et 0 % à cinq ans). Malgré ces résultats décevants, la radiothérapie permettait une réduction importante des douleurs induites par les métastases cérébrales et osseuses de carcinome hépatocellulaire. Ces données suggéraient une radiosensibilité de la tumeur, confirmée par un nombre significatif de données radiobiologiques précliniques [6,7]. Plusieurs études cliniques ont également montré l'intérêt de l'escalade des doses d'irradiation. L'association de la radiothérapie externe à une irradiation métabolique *in situ* par injection intravasculaire d'anti-ferritine conjuguée à de l'iode radioactif a montré la relation entre la dose délivrée et le taux de contrôle tumoral. Dans une série de 105 patients publiée en 1985, le taux de réponse tumoral variait de 23 % après une dose de 21 Gy délivrée par radiothérapie externe exclusive, à 48 % après adjonction de deux injections d'anti-ferritine-¹³¹I délivrant chacune 10 à 12 Gy [8].

La réduction de la taille des faisceaux d'irradiation afin de focaliser l'irradiation et d'augmenter le gradient de dose entre tumeur et parenchyme sain, a également montré son intérêt. Au cours d'une étude non randomisée, 102 patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résecable et de taille variant de 3 à 8 cm, ont été traités par alcoolisation percutanée et chimioembolisation ; 44 patients ont ensuite reçu une irradiation externe

complémentaire avec focalisation des faisceaux d'irradiation sur la tumeur (2 Gy par fraction, dose totale de 36 à 70 Gy) [9]. Dans cette série, l'irradiation externe s'est avérée bénéfique, permettant un taux de contrôle tumoral local statistiquement supérieur (53 % contre 33 % ; $p = 0,006$), bien que le taux de survie n'ait pas été significativement amélioré. Ce manque de bénéfice significatif de survie était en rapport avec un taux élevé de récurrence tumorale (92 %), bien qu'il s'agisse essentiellement de l'apparition *de novo* de carcinome hépatocellulaire alors que le taux de récurrence dans le lit des lésions initialement irradiées était faible (10 %) [9].

Compte tenu du haut niveau de prolifération cellulaire des cellules hépatiques tumorales, certaines équipes ont enfin évalué l'intérêt d'une irradiation hépatique totale hyperfractionnée, permettant une meilleure protection relative du tissu hépatique non tumoral [10]. Dans une étude prospective mais non randomisée, les résultats obtenus chez 59 patients ayant reçu une irradiation hyperfractionnée (deux fractions quotidiennes, 1,2 Gy par fraction, dose totale de 24 Gy), ont été comparés à ceux de 135 patients traités par irradiation monofractionnée (une fraction quotidienne, 3 Gy par fraction, dose totale de 21 Gy). Aucune différence n'a pu être dégagée en termes de réponse tumorale (22 % contre 18 % ; $p = 0,68$), et la toxicité aiguë (œsophagite, mucite et thrombopénie) était majorée par l'irradiation hyperfractionnée [10].

Au total, l'inefficacité de la radiothérapie externe en deux dimensions résidait vraisemblablement dans les difficultés techniques de localisation précise du volume tumoral au sein du parenchyme hépatique. De fait, l'inclusion de l'ensemble du foie dans le volume cible limitait la dose maximale à 30 à 35 Gy, dose trop faible pour être efficace sur les lésions tumorales de carcinome hépatocellulaire [6].

La principale complication observée dans ces études historiques est la survenue d'une hépatite radio-induite [11,12]. Les principaux signes en sont l'ascite, l'hépatomégalie anictérique, la cytolyse, et l'augmentation des phosphatases alcalines. L'hépatite radio-induite est ainsi parfois difficile à différencier d'une évolution de la cirrhose sous-jacente. Cette complication survient typiquement quatre à huit semaines après la fin de l'irradiation et est responsable d'un décès dans près de 15 % des cas [11,12]. La dose moyenne au parenchyme hépatique associée à un risque de 5 % d'hépatite radio-induite est de 28 Gy en fractionnement standard [13].

Ces données historiques montrent la radiosensibilité du carcinome hépatocellulaire, et la nécessité de focaliser les faisceaux d'irradiation pour préserver le parenchyme hépatique normal, tout en augmentant la dose délivrée à la tumeur, ce qui constitue le rationnel de l'utilisation de la radiothérapie de conformation.

3. Développement de la radiothérapie de conformation

La radiothérapie de conformation correspond à la délivrance de l'irradiation par plusieurs faisceaux dont l'orientation et la dose sont calculés après une planification basée sur une modélisation tridimensionnelle des volumes cibles et critiques, permettant une quantification de la relation entre la dose, le volume et les complications des tissus non tumoraux irradiés. Comme le foie non tumoral est épargné, une dose d'irradiation potentiellement tumoricide (beaucoup plus forte que la dose tolérée par l'ensemble du foie) peut être administrée, au prix d'un taux de complications acceptable.

Les principales séries rapportées de radiothérapie conformationnelle dans la littérature ont été initialement issues de l'équipe de l'université du Michigan à Ann Arbor [11,14–21]. Dès 1990, Lawrence et al. ont montré la possibilité d'augmenter les doses d'irradiation en fonction du volume de parenchyme sain irradié en utilisant des histogrammes dose-volume permettant de sélectionner le plan de traitement le plus adapté et de facteurs non

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2118283>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2118283>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)