



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Traitement par radiothérapie stéréotaxique de carcinomes
hépatocellulaires : Résultats d'une étude de phase II**

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2017 à 14h
au Pôle Formation

Par Jérôme Durand-Labrunie

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric Deutsch

Monsieur le Docteur Stéphane Cattan

Monsieur le Docteur Emmanuel Boleslawski

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Xavier Mirabel

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Table des matières	3
Remerciements	7
Liste des abréviations et acronymes	19
Résumé	21
Contexte et objectifs de l'étude	23
<i>Epidémiologie des carcinomes hépatocellulaires</i>	24
<i>Diagnostic de carcinome hépatocellulaire</i>	28
<i>Classifications des carcinomes hépatocellulaires</i>	30
La classification TNM	30
La classification BCLC	31
La classification d'Okuda	31
Le score de Child-Pugh	32
Le Score MELD	33
<i>Le traitement du carcinome hépatocellulaires</i>	34
La transplantation hépatique	34
La résection chirurgicale	35
La radiofréquence	36
La chimio-embolisation intra-artérielle	37
Le sorafenib	38
<i>La radiothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire</i>	39
<i>La radiothérapie stéréotaxique</i>	41
<i>Le CyberKnife®</i>	44
<i>Objectifs</i>	46

Patients et méthodes	47
<i>Patients</i>	49
<i>Traitement de l'étude</i>	51
Préparation au traitement et pose de fiduciels	51
Définition du volume à irradier	52
Contraintes aux organes à risque	53
Prescription de dose	53
Réalisation de la radiothérapie stéréotaxique	54
<i>Evaluation de la réponse thérapeutique et de la toxicité</i>	55
<i>Méthodologie statistique</i>	57
Calcul du nombre de sujets nécessaires	57
Considérations statistiques	57
Résultats	61
<i>Caractéristiques des patients</i>	62
<i>Caractéristiques du traitement</i>	66
<i>Sortie d'étude</i>	66
<i>Analyse de l'efficacité du traitement</i>	68
Survie globale	68
Survie sans progression	69
Temps jusque progression locale (RECIST)	70
Temps jusque progression locale (mRECIST et EASL)	72
Taux de meilleure réponse locale	73
<i>Analyse de la tolérance au traitement</i>	75
Evénements indésirables aigus	75
Evénements indésirables chroniques	77
Evolution du score de Child-Pugh au cours du temps	78
Evènements indésirables graves	79

Discussion	81
<i>Indications de la radiothérapie stéréotaxique</i>	82
Traitement d'attente de greffe hépatique et downstaging	84
Traitement des carcinomes hépatocellulaires inopérable	86
<i>Difficulté de l'évaluation post thérapeutique</i>	90
Echelles radiologiques d'évaluation	90
L'imagerie fonctionnelle	92
Les biomarqueurs	95
<i>Association aux thérapies systémiques</i>	96
Sorafénib	96
Immunothérapie	97
Conclusion	99
Bibliographie	101

Remerciements

A mon maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Éric Lartigau

Professeur de cancérologie

Médecin du Centre Oscar Lambret

Directeur du Centre Oscar Lambret

Vous m'avez accueilli sans réserve dans votre institution et votre discipline à Lille

Vous m'avez conseillé avec bienveillance tout au long de ma formation

Vous m'avez aidé à mener à bien les projets qui m'intéressaient

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse

Je vous exprime ma sincère gratitude et mon profond respect

A mon maître et juge

Monsieur le Professeur Éric Deutsch

Professeur de cancérologie

Médecin de l'Institut Gustave Roussy

Chef du département de radiothérapie

Vous m'avez montré l'importance de la radiobiologie et de l'immunologie

Vous me permettez de poursuivre mon parcours au sein de votre département

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse

Recevez le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect

A mon maître et juge

Monsieur le Docteur Stéphane Cattan

Médecin du service des Maladies de l'Appareil Digestif du Centre Hospitalier
Régional et Universitaire de Lille

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse

Soyez assuré de ma très grande reconnaissance

A mon maître et juge

Monsieur le Docteur Emmanuel Boleslawski

Médecin du service de Chirurgie Digestive et Transplantation du Centre Hospitalier
Régional et Universitaire de Lille

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse

Soyez assuré de ma très grande reconnaissance

A mon Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Xavier Mirabel

Docteur en cancérologie

Médecin du Centre Oscar Lambret

Chef du département de radiothérapie

Vous m'avez accueilli lors de deux semestres d'interne en radiothérapie

Vous m'avez enseigné et encouragé à chaque instant dans mes projets

Vous m'avez aidé et guidé tout au long de la réalisation de ce travail

Je vous exprime mes plus sincères remerciements

A mon amour, Anne So

Pour cette rencontre Lilloise qui a changé ma vie, et toutes les aventures qui ont suivi, jusqu'à la plus grande d'entre elles qui pousse dans ton petit ventre.

A ma mère, Dominique

Pour ton aide et ton soutien inconditionnels tout au long de ces années. Ta force sans faille face à l'adversité m'inspire chaque jour. Tu es un exemple pour moi

A mon père, Philippe

Pour cette bonté qui te caractérise et la certitude que je peux compter sur toi à tout moment. Pour cet amour des autres et de la musique que tu m'as transmis. Tu es un exemple pour moi.

A mes frères, Stéphane et Frédéric

Pour le lien qui nous unira toujours, nos ressemblances et nos différences, je sais que nous serons toujours là les uns pour les autres.

A ma cousine, Camille

Pour les journées bibliothèques lors de la rédaction de cette thèse qui m'ont permis de me remémorer mes meilleures années de fac. Bonne route à toi.

A mes beaux-parents, Patricia et Éric Dhoste

Merci pour votre gentillesse et votre accueil au sein du clan Dhoste

A ma belle-sœur, Anne-Charlotte

Pour sa bonne humeur à toute épreuve

A mes amis des années lycée :

Scarlett, Eric et Folki

A mes amis de Bichat :

Les « Spice Girls » : Meriem et Magda

Le « collectif » au nom que je tairais ici : Anne, Florie, Myriam, Cyrille, Etienne, Jean-Seb, Koré, Ludo, Nico, Noé, et PA.

Les parrains : Raf et Souchon

Aurore, Alex, et Isa

A mes amis Lillois :

Les coloc' : Antoine, le meilleur physicien guitariste de l'univers, Kenza, Pauline, et surtout The Cave

Les co-internes de promo: Anaïs, Anthony, Pauline, et Thomas

Les co-internes du Centre Oscar Lambret : Antoine, Béné, Benoit, Diane, Emilie (Dégron), Hélène, Laurent, Jacques, Perrine, Philippe, Raphaëlle, et Xavier

Les co-internes d'ailleurs : Alexis, Sarah, et Thomas

A mes collègues et amis du Centre Oscar Lambret

Les assistantes médicales, manipulateurs, dosimétristes, physiciens, médecins et infirmières que j'ai croisé au cours de mon internat. Je pense plus particulièrement à Aline, Valérie, Julien, Julieng, Erwan, Thomas, Amélie, Éric, Farid, et Arzou.

Pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail, je tiens à remercier tout particulièrement :

Madame Emilie Bogart, Madame Marie-Cécile Le Deley, Madame Marie Vanseymortier, Monsieur Jean-Pierre Meurant, Madame Valentine Steen, Monsieur Pierre Sgard pour la mise à jour, la correction et l'analyse des données.

Madame Hajer Jarraya, pour son expertise radiologique, sa disponibilité, et son amitié.

Cette thèse est dédiée à mes grands-parents

Françoise, Nicole et Alain

Liste des abréviations et acronymes

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases	26
ADC: Apparent Diffusion Coefficient	84
AFP: Alpha-FœtoProtéine	85
BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer group	25
C-11: Carbon 11	83
CHC: Carcinome Hépatocellulaire	21
CTC: Cellules Tumorales Circulantes	85
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	49
CTV: Clinical Target Volume ou Volume Tumoral Infraclinique	47
D15: Volume recevant 15 Gy	47
DRR: Digitally Reconstructed Radiograph	40
DVH: Histogrammes Dose-Volume	45
DW-MRI: Diffusion-Weighted Imaging	84
EASL: European Association for the Study of the Liver	25
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer	25
FDG: FluoroDeoxyGlucose	82
GTV: Growth Tumor ou Volume Tumoral Macroscopique	47
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique	26
ITT: InTention de Traiter	66
MELD: Model for End-stage Liver Disease	30
miARN: Micro Acides RiboNucléiques	85
mRECIST: RECIST modifiés	49
MV: MégaVolts	40
NE: Non Evaluable	53

PBH: Ponction Biopsie Hépatique	27
PD: Progression	53
PS: Performance Status	44
PTV: Planning Target Volume ou Volume de Planification	47
RC: Réponse Complète	52
RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	44
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours	42
RFA: RadioFrequency Ablation ou Radiofréquence percutanée	33
RP: Réponse Partielle	52
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group	49
SD : Réponse Stable	53
SG: Survie Globale	61
SSP: Survie Sans Progression	62
TACE : TransArterial ChemoEmbolization ou Chimio-embolisation intra-artérielle	34
TDM: TomoDensitoMétrie	26
TEP: Tomographie par Emission de Positons	82
TJPL: Temps Jusque Progression Locale	42
TNM: Tumeur Nodes Métastases	27
VHB: Virus Hépatite B	24
VHC: Virus Hépatite C	24
VPN: Valeur Prédictive Négative	83

Résumé

Introduction

La transplantation hépatique est le traitement standard des carcinomes hépatocellulaires non métastatique cependant la plupart des patients ne sont pas opérables en raison de comorbidités. L'objectif est d'évaluer le taux de contrôle local, la survie globale, et la toxicité à 18 mois de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude de phase II prospective multicentrique. Pour être inclus dans l'essai, les patients devaient avoir un carcinome hépatocellulaire, non métastatique, unique, avec une taille comprise entre 1 et 6 cm, associé à une cirrhose avec un score de Child-Pugh A. Les patients ont reçu un traitement par radiothérapie stéréotaxique robotisée CyberKnife® à la dose de 45 Gy en 3 fractions.

Résultats

Au total 44 patients ont été inclus entre 2009 et 2014. L'âge médian était de 72 ans (43-91), et la taille médiane des lésions de 28 mm (10-60). La survie globale à 18 mois et 24 mois sont de 72% et 69% respectivement. Le contrôle local à 18 et 24 mois sont de 98% et 94% respectivement. La toxicité aiguë biologique hépatique de grade ≥ 3 était la toxicité la plus rapportées, de l'ordre de 20%, bien que sans traduction clinique. La toxicité clinique aiguë ne dépasse pas 5%.

Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique comme traitement du carcinome hépatocellulaire permet d'obtenir de bons résultats en termes de contrôle local et de survie globale au prix d'une toxicité faible et acceptable. Le traitement a toute sa place comme traitement de maintien sur liste d'attente de greffe hépatique, et dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires non opérables, et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Contexte et objectifs de l'étude

Epidémiologie des carcinomes hépatocellulaires

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente plus de 90 % des cancers primitifs du foie, et se situe au dixième rang des cancers, tous sexes confondus, avec 9 628 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2015 dont 77 % survenant chez l'homme (Figure 1)(1). Il existe un pic d'incidence qui se situe entre 60 et 85 ans (Figure 2)(2).

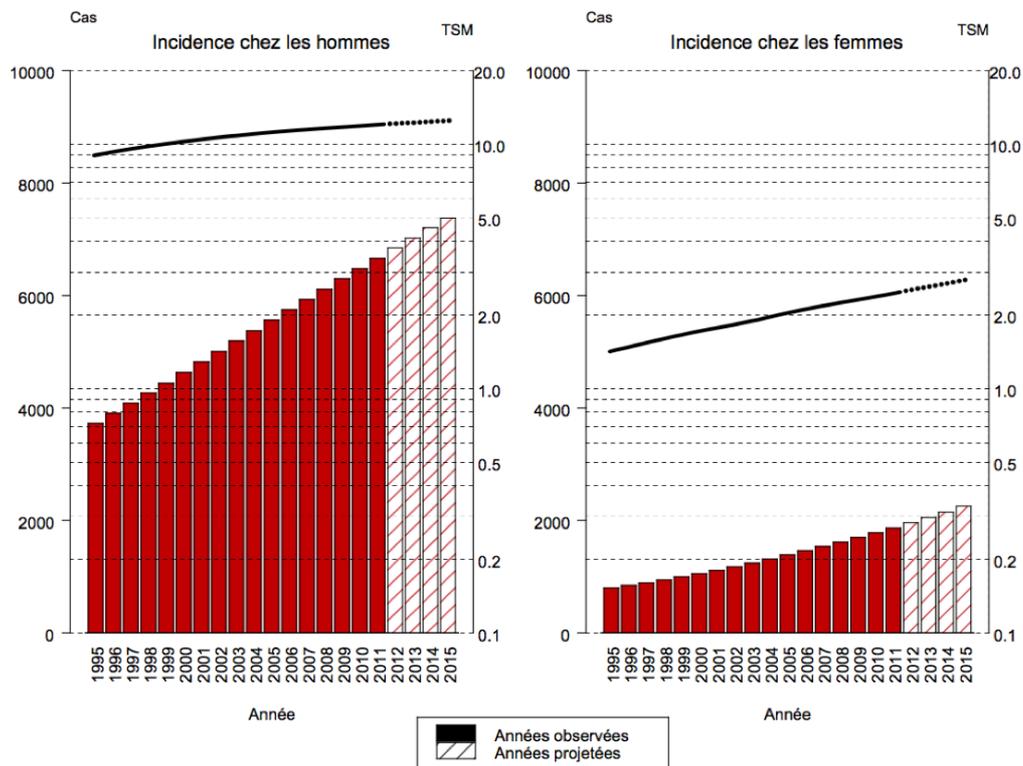


Figure 1- Évolution du nombre de nouveaux cas (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez l'homme et chez la femme de 1995 à 2015 en France métropolitaine (1)

Chez l'homme et la femme, l'incidence du cancer du foie a beaucoup augmenté entre 1980 et 2005, puis de façon nettement moins importante jusqu'en 2012, en particulier chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France est passé de 1 900 en 1980 à 6 800 en 2005 et 8 723 en 2012.

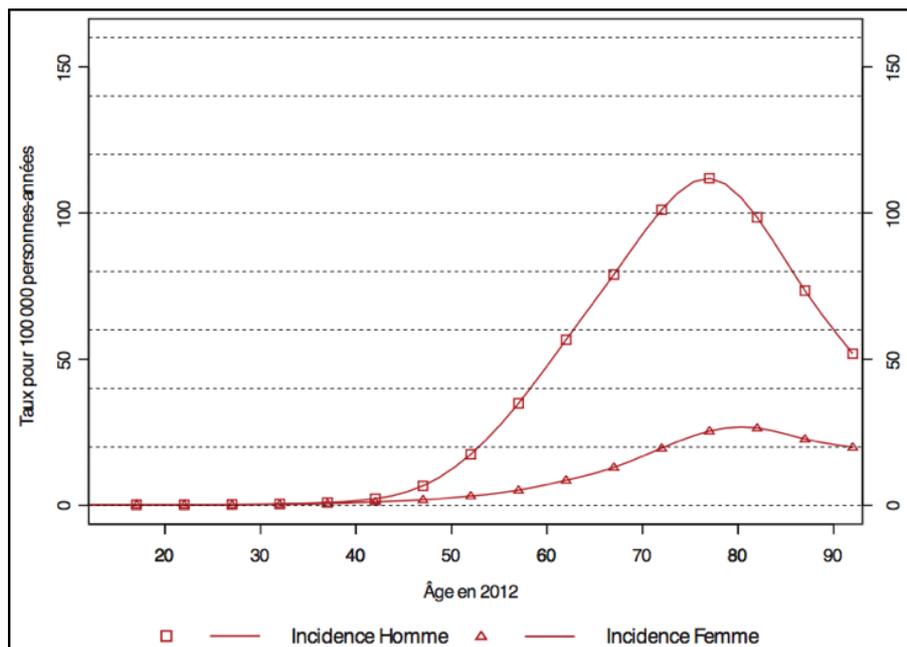


Figure 2 - Incidence des cancers du foie par âge en 2012(2)

L'estimation de la mortalité récente du carcinome hépatocellulaire en France est difficilement interprétable, en raison de la confusion sur les notifications des certificats de décès entre cancers primitifs du foie et localisations hépatiques secondaires. Entre 1980 et 1995, la mortalité a augmenté chez l'homme, puis diminué entre 1995 et 2012. Cette tendance est inverse chez la femme(Figure 3)(2). En Europe, l'incidence était estimée à 51 300 nouveaux cas en 2012, pour une mortalité de 48 000 la même année(3).

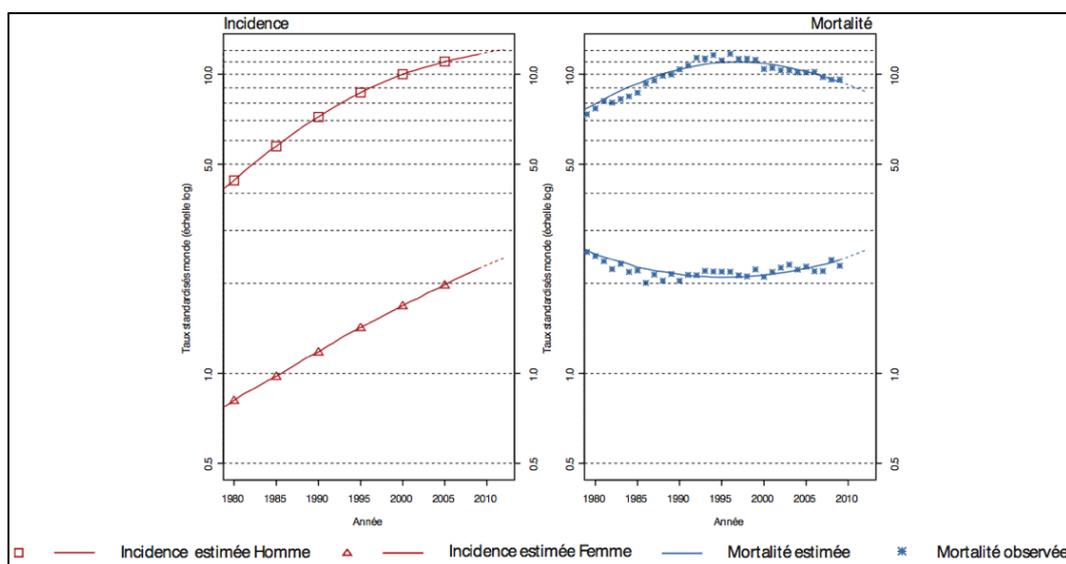


Figure 3 - Tendances chronologiques des cancers du foie pour la France de 1980 à 2012 (2)

Le carcinome hépatocellulaire constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. C'est le 6^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde, et la 3^{ème} cause de décès par cancer. Son incidence est croissante dans toutes les régions du monde, et particulièrement dans les pays d'Asie, où surviennent près de ¾ des cas (Figure 4). Il s'agit d'un cancer de très mauvais pronostic dont le taux de mortalité est élevé, avec une survie globale à 5 ans autour de 15 %, tous stades confondus(4).

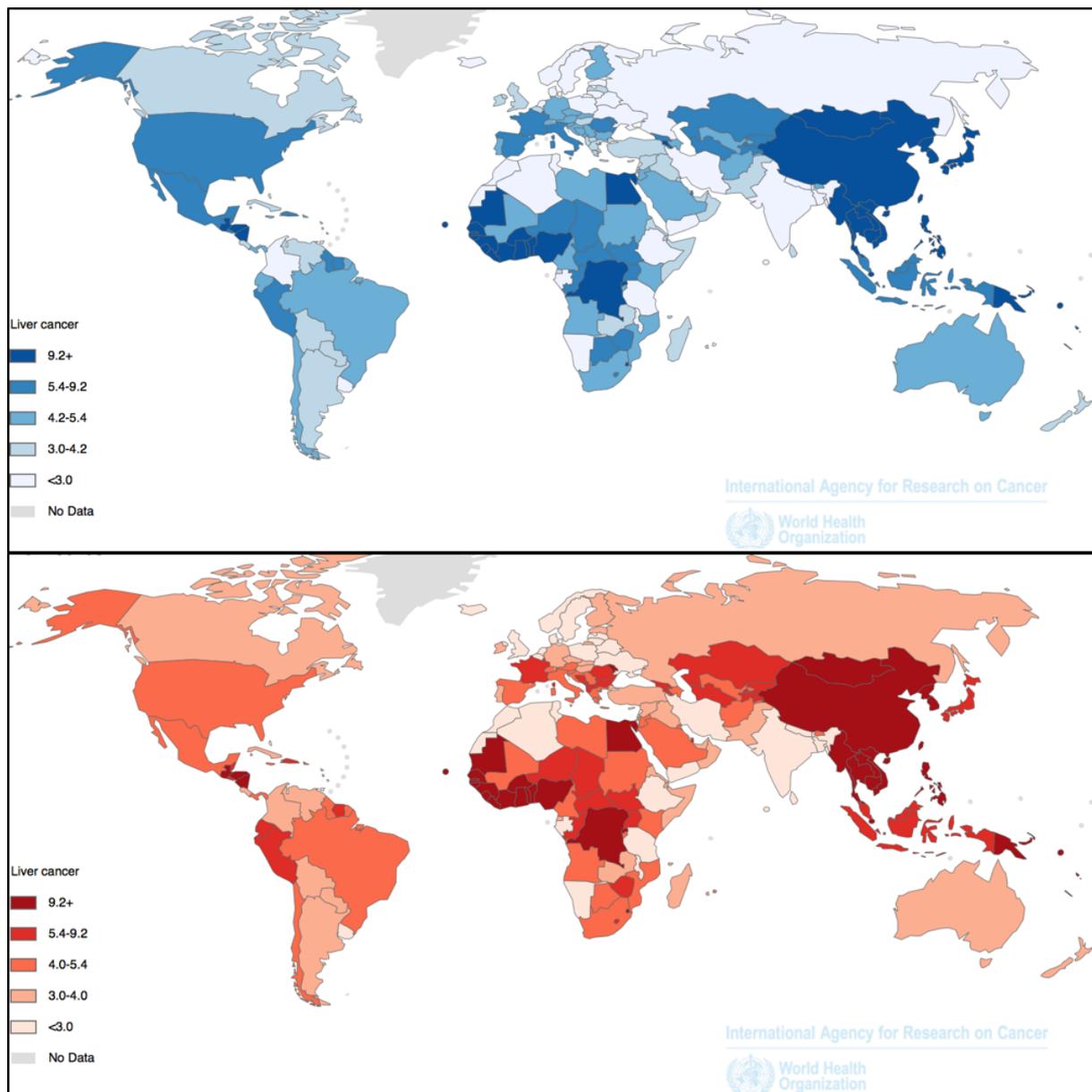


Figure 4 - Incidence (Bleu) et mortalité (Rouge) du cancer primitif du foie, sexes confondus dans le monde – Taux standardisé / 100 000 personnes-années (3)

Le carcinome hépatocellulaire se développe, dans la grande majorité des cas sur une hépatopathie chronique cirrhotique (75 à 80% des cas). Les facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire sont la consommation d'alcool, de tabac, le syndrome métabolique, et dans une moindre mesure, les virus des hépatites B et C (VHB et VHC)(5,6).

En France, 60 % des cirrhoses sont en rapport avec une étiologie alcoolique et 25 % en rapport avec une hépatite chronique virale. 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(7).

L'augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire peut s'expliquer par plusieurs facteurs, comme :

- l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques du foie liées à l'alcool, aux virus des hépatites B et C, et aux syndromes métaboliques,
- une meilleure identification diagnostique,
- ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose laissant le temps aux cancers de se développer(8).

Diagnostic de carcinome hépatocellulaire

Contrairement à la plupart des autres cancers, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut se faire par l'utilisation de critères non invasifs, dits critères du *Barcelona Clinic Liver Cancer group* (BCLC) (Figure 5). En effet la preuve histologique n'est pas toujours nécessaire pour porter le diagnostic de CHC, si les critères, recommandés par l' *European Association for the Study of the Liver* (EASL), et l' *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) sont retrouvés(9), à savoir :

- la certitude du diagnostic de cirrhose,
- un aspect radiologique typique de carcinome hépatocellulaire, à savoir un aspect hyper vasculaire en phase artérielle, avec un « Wash-out » en phase portale ou tardive.
 - o L'imagerie peut être obtenue, par tomodensitométrie (TDM) avec 4 phases de détection, ou par résonance magnétique (IRM) dynamique, avec injection de produit de contraste.
 - o Deux examens d'imagerie différents sont nécessaires pour tout nodule de taille inférieure ou égale à 1 cm, en raison de la faible spécificité de l'imagerie pour les « petits » nodules hépatiques(10).

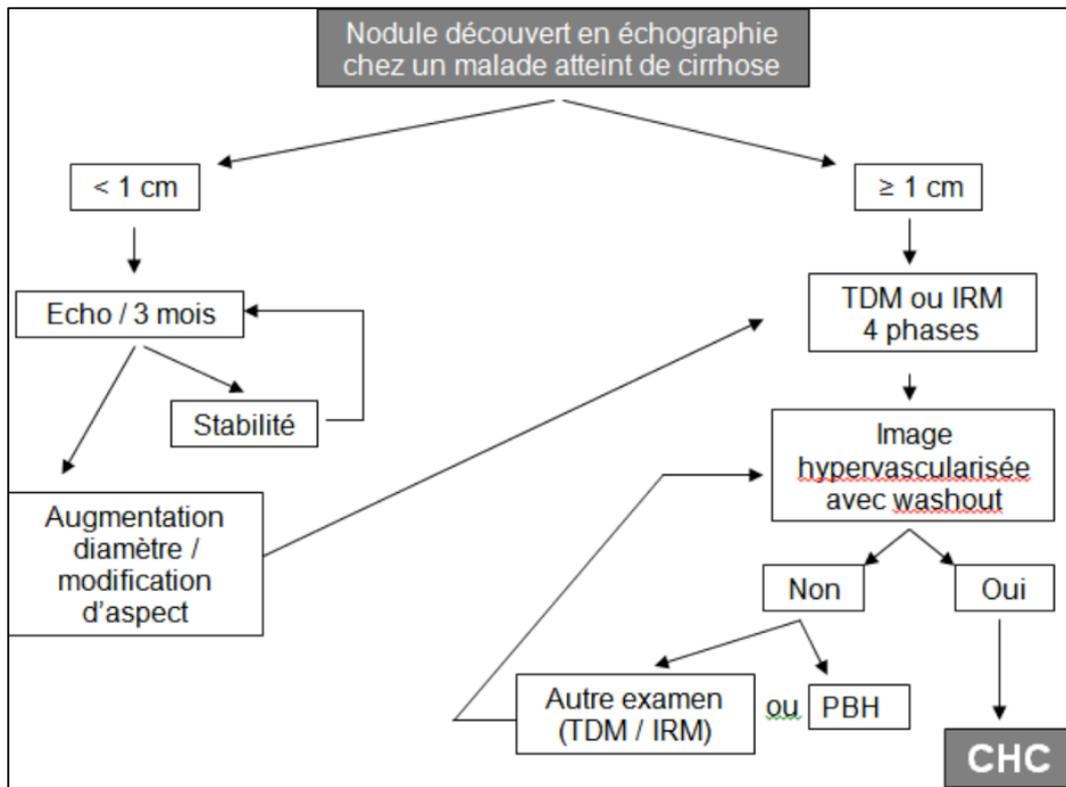


Figure 5 - Algorithme diagnostique d'un carcinome hépatocellulaire (10)

PBH: Ponction Biopsie Hépatique

La validité de ces critères a été actualisée en 2011 par l' *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), ajoutant que le diagnostic doit être validé par une RCP « spécialisée », c'est-à-dire comportant au moins les compétences en hépato-gastroentérologie/hépatologie, radiologie diagnostique et interventionnelle, chirurgie hépatique et transplantation, oncologie médicale et oncologie radiothérapie(11).

Classifications des carcinomes hépatocellulaires

Il n'existe pas de classification pronostique « standard » pour le CHC, plusieurs classifications sont utilisées en fonction des pays ou des équipes(12).

La classification TNM

C'est la classification habituellement utilisée pour les tumeurs solides. L'évaluation de la taille tumorale (T1 à T4) est basée sur le nombre et la localisation des nodules, la taille du plus grand nodule et la présence d'une invasion soit vasculaire, soit d'un organe de voisinage (Tableau 1). Les critères pour le statut ganglionnaire et métastatique (N et M) sont identiques à ceux des autres tumeurs solides(13).

Stade AJCC/TNM	
T1	Nodule unique < 2 cm, pas d'invasion vasculaire
T2	
a	Unique < 2 cm avec invasion vasculaire
b	Multiplés nodules unilobulaires < 2 cm sans invasion vasculaire
c	Unique > 2 cm sans invasion vasculaire
T3	
a	Unique > 2 cm avec invasion vasculaire
b	Multiplés unilobulaires < 2 cm avec invasion vasculaire
c	Multiplés unilobulaires > 2 cm sans ou avec invasion vasculaire
T4	
a	Multiplés nodules bilobulaires
b	Invasion vasculaire d'un gros vaisseau (porte ou hépatique)
c	Invasion d'un organe adjacent
Stade I	T1N0M0
Stade II	T2N0M0
Stade III	T1, T2 ou T3 N+M0
Stade IV	T4 ou M+

Tableau 1 - Classification TNM (12)

La classification BCLC

Cette classification (Tableau 2) prend en compte le stade tumoral et la fonction hépatique (14). Il s'agit de la classification la plus répandue en Europe et aux Etats-Unis pour le CHC. Elle est recommandée par l'EASL, l'EORTC, et l'AASLD(9,11).

Stade	Performance status	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP et bilirubine N
A2	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubine N
A3	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : stade intermédiaire				
	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué				
	1-2	Invasion vasculaire Métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal				
	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

Tableau 2 - Classification BLCC (12)

La classification d'Okuda

La classification d'Okuda a étudié la valeur pronostique des facteurs suivants : le volume tumoral, la présence d'ascite, la bilirubinémie et l'albuminémie (Tableau 3). La classification a été réalisée en fonction des médianes de survie statistiquement différentes entre le stade I, II et III(15).

Variables	0 point	1 point
Taille de la tumeur	< 50 % du volume du foie	≥ 50 % du volume du foie
Ascite	Absente	Présente
Albuminémie	≥ 30 g/L	< 30g/L
Bilirubinémie	< 50 µmol/L	≥ 50 µmol/L

Tableau 3 - Classification d'Okuda (2)

Stade I = 0 point, Stade II = 1 ou 2 point, Stade 3 = 3 ou 4 points

La majorité des patients atteints de carcinome hépatocellulaire sont porteurs de deux maladies, le cancer hépatique, et la maladie hépatique sous-jacente. Le stade tumoral et la fonction hépatique sont deux facteurs qui déterminent de manière indépendante le choix du traitement et le pronostic. L'évaluation du foie non tumoral est donc essentielle.

Le score de Child-Pugh

Le score de *Child-Pugh* est couramment utilisé pour évaluer le pronostic des patients atteints d'hépatopathie chronique cirrhotique (Tableau 4). Il ne tient compte que de la fonction hépatique.

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie ($\mu\text{mol/L}$)	< 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

Tableau 4 - Classification de Child-Pugh (10)

Le Score MELD

Le Score MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) évalue le degré d'insuffisance hépatocellulaire à partir de la créatininémie (Créat en mg/dL), du taux de Bilirubine total plasmatique (Bili tot) et de l'*International Normalized Ratio* (INR). Ce score peut s'échelonner de 0 à 50 points. Il est indicatif du risque de décès sans transplantation hépatique. Il est utilisé pour aider à une attribution équitable des organes aux patients en attente d'une transplantation hépatique(16).

Formule : $MSc = 9,57 \times \ln(\text{Créat}) + 3,78 \times \ln(\text{Bilitot}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$

Le traitement du carcinome hépatocellulaires

La transplantation hépatique

La chirurgie est le traitement à visée curative de référence des carcinomes hépatocellulaires. La transplantation hépatique est le meilleur traitement curatif et n'est indiqué que chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. L'indication se fait selon les critères de Milan(17), c'est à dire :

- un carcinome hépatocellulaire strictement localisé au foie,
- soit unique et mesurant moins de 5 cm de diamètre,
- soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre,
- en l'absence de thrombose portale ou sus-hépatique, y compris segmentaire.

Ce traitement permet deux tiers de guérison, mais est retenue chez moins de 5 % des patients en raison de contre-indications fréquentes, liées à l'âge et aux comorbidités, ainsi qu'à la pénurie de greffons(18).

En 2015, les données de l'agence de la biomédecine indiquaient que le nombre de nouveaux inscrits sur liste d'attente de greffe hépatique présentant un carcinome hépatocellulaire a progressé de 42 % entre 2007 et 2013. Depuis 2014, le carcinome hépatocellulaire est la première cause d'inscription sur liste de transplantation hépatique (29,6 % des indications) après les cirrhoses décompensées liées à l'alcool(19).

La résection chirurgicale

La résection de la tumeur hépatique est discutée chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) sans signe d'hypertension portale, ou chez les patients non cirrhotiques pour des tumeurs uniques de moins de 5 cm de diamètre. Lorsque le carcinome hépatocellulaire survient sur cirrhose, le traitement n'est envisagé que si le volume du futur foie restant représente au moins 40 % du volume hépatique total. Dans ces indications, la mortalité post-opératoire est < 5 %, et le taux de survie globale à 5 ans autour de 65% (Figure 6)(20).

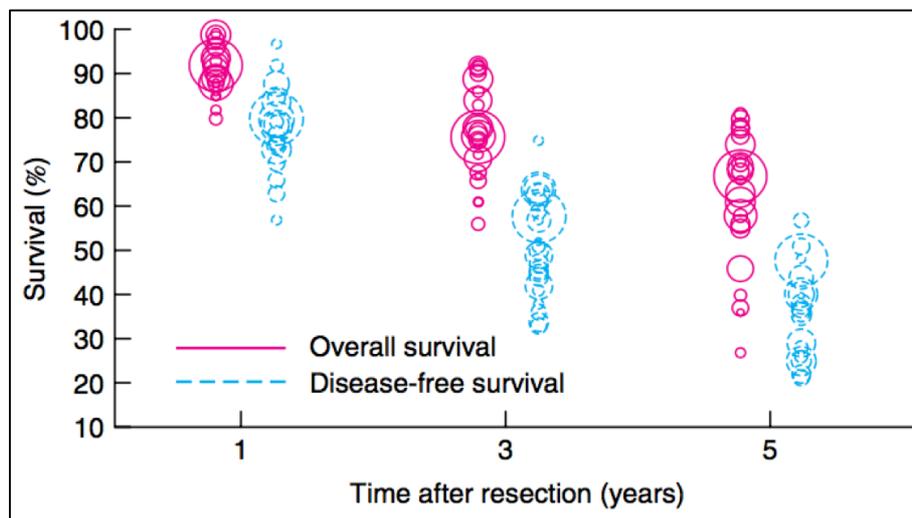


Figure 6 - Survie globale (Rose) et survie sans progression (Bleu) après résection, de CHC répondant aux critères de Milan (20)

La taille des bulles correspond à la taille de l'échantillon.

Compte tenu de l'âge (pic d'incidence entre 60 et 80 ans), de la maladie hépatique sous-jacente (hépatopathie cirrhotique chronique), et des comorbidités fréquentes, l'indication chirurgicale n'est pas retenue pour une majorité de patients (70 à 90 % des patients)(21).

La radiofréquence

La radiofréquence (RFA, RadioFrequency Ablation) est une technique de thermoablation qui repose sur la distribution intra tumorale, par le biais d'une aiguille, d'un courant sinusoïdal induisant un échauffement des tissus qui provoque une nécrose de coagulation. Les températures atteintes sont de l'ordre de 70°, entraînant une dénaturation cellulaire irréversible(22).

Il s'agit de la technique de traitement recommandée par les sociétés savantes nord-américaines et européennes chez les patients présentant une cirrhose non décompensée, non opérables, pour lesquels un traitement curatif a été retenu(23,24). Elle est envisageable pour les tumeurs de moins de 3 cm de diamètre, en nombre limité à trois, et accessibles sous échographie ou scanner. La principale contre-indication est la situation du nodule au voisinage de la convergence biliaire ou de la voie biliaire principale, en raison du risque de nécrose définitive de la paroi biliaire(25).

Les taux de survie après radiofréquence sont similaires à ceux de la résection chirurgicale, allant de 40 à 50 % à cinq ans pour les nodules inférieurs à 3 cm, et jusqu'à 70% pour les nodules uniques inférieurs à 2 cm. Les avantages de cette technique sont un faible taux de complications majeures (varient entre 4 et 7 %), et une meilleure épargne de tissu hépatique fonctionnel en comparaison à la chirurgie(26).

La chimio-embolisation intra-artérielle

La chimio-embolisation intra-artérielle (TACE, TransArterial ChemoEmbolization) repose sur l'hyper vascularisation artérielle tumorale du carcinome hépatocellulaire. C'est l'association d'une chimiothérapie intra-artérielle (doxorubicine, mitomycine ou cisplatine) en émulsion avec du Lipiodol ou des microparticules, qui sont vecteurs du cytotoxique, et qui augmentent le temps de contact de la chimiothérapie avec les cellules tumorales. Il est impératif de compléter l'injection intra-artérielle par une embolisation artérielle. L'embolisation est un élément déterminant pour le pourcentage de nécrose tumorale de la lésion principale et des nodules filles(22).

La chimio-embolisation intra-artérielle est le traitement de première ligne pour les patients non opérables présentant un nodule de diamètre supérieur à 3 cm de diamètre ou des tumeurs multifocales ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B). Le traitement est contre-indiqué pour les lésions de plus de 10 cm de diamètre, les atteintes bi-lobaires massives, les thromboses veineuses portales, et les patients avec un score de Child-Pugh supérieur à B7(23,24).

Les complications sont évaluées en moyenne à 5% et la mortalité à moins de 2%{EuropeanAssociationfortheStudyoftheLiver:2012jr}. Le syndrome post-embolisation est l'effet indésirable le plus fréquent et la conséquence de l'embolisation du foie non tumoral. Il se manifeste par une douleur abdominale, de la fièvre, et des perturbations du bilan hépatique dans les 24 à 48 heures suivant le geste.

Le sorafénib

Le sorafénib est une molécule inhibitrice de tyrosine kinase, notamment du récepteur au VEGF. Il s'agit du seul traitement systémique indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. Ce traitement permet une faible amélioration de la survie par rapport aux soins de supports (médiane de survie sorafénib 10,7 mois contre soins de supports 7,9 mois) sans qu'il soit constaté de réponses tumorales (réponses partielles 2,3 %). Des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été observés chez moins de 10% des malades traités(27). L'indication du sorafénib a été retenue comme traitement palliatif des CHC non éligibles à un traitement chirurgical, une RFA, ou une TACE, ou en récurrence après un de ces traitements, chez les patients avec un état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A(10).

La radiothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

La radiothérapie conformationnelle n'est historiquement pas un traitement de référence dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire. Le manque d'imagerie précise, la technique balistique approximative et l'incertitude dosimétrique ne permettaient pas de cibler précisément les tumeurs hépatiques. La mobilité du foie, selon le rythme respiratoire, oblige à ajouter une marge conséquente aux volumes cibles pour pallier l'incertitude de la position du foie lors du traitement. Le mouvement hépatique le plus ample se fait dans le sens cranio caudal et peut parfois dépasser 2 cm(28).

Le tissu hépatique était alors souvent irradié dans sa totalité ce qui, associé à la fibrose hépatique prédominante chez les patients atteints de CHC, entraîne une mauvaise tolérance hépatique. L'apparition d'une hépatite radio-induite aigue sévère est possible dès que l'on dépasse la dose de 30 Gy en fractions de 2 à 3 Gy sur plus de 30% du volume hépatique entraînant une insuffisance hépatique(29). La contrainte de la dose hépatique limite la dose délivrée à la tumeur, et par conséquent l'efficacité du traitement en termes de contrôle local et d'efficacité anti-tumoral.

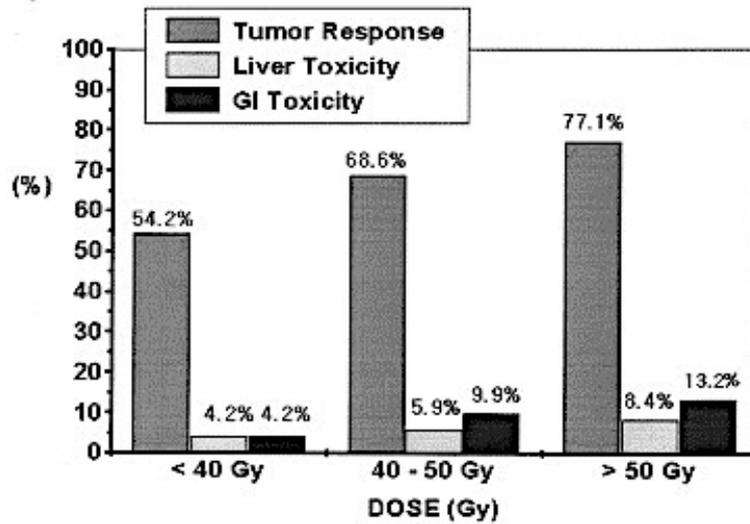


Figure 7 - Taux de réponse tumorale, taux de toxicités hépatique et gastro-intestinale (GI), en fonction de la dose (30)

L'amélioration des techniques de radiothérapie a permis l'émergence de l'irradiation partielle du foie. Il a été démontré qu'une portion du foie peut tolérer une dose d'irradiation plus importante. Une augmentation de la dose reçue par la tumeur permet un meilleur contrôle tumoral, pour une toxicité acceptable (Figure 7)(30).

La radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique, permet de délivrer de fortes doses par fraction (>10 Gy par fractions), en peu de fractions (1 à 10 fractions), augmentant ainsi l'efficacité biologique des rayons ionisants. La multiplication de faisceaux convergents au niveau de la cible permet une décroissance de dose très rapide en dehors du volume, permettant ainsi d'augmenter considérablement la dose avec un haut indice de conformation.

C'est la précision de faisceaux et l'épargne des organes à risque qui permet de s'affranchir du fractionnement classique, nécessaire à la récupération des tissus sains. C'est pourquoi la radiothérapie stéréotaxique a été d'abord développée sur des tumeurs intracrânielles, dont le repositionnement à chaque séance est très précis en raison de l'absence de mouvement au sein de la boîte crânienne, et de l'utilisation d'un cadre de stéréotaxie (cadre rigide fixé dans l'os sous anesthésie locale). La radiothérapie stéréotaxique s'est ensuite étendue aux localisations extra-crânielles en même temps que le développement de la radiothérapie guidée par l'imagerie.

De nombreuses études, pour la plupart rétrospectives, ont été publiées sur l'utilisation de cette technique dans le cadre du traitement des carcinomes hépatocellulaires et ont confirmé l'intérêt de cette technique(31). Depuis la première étude de radiothérapie stéréotaxique pour le traitement de CHC publiée par Blomgren et coll. il y a presque vingt ans(32), le nombre de publications dans ce domaine a connu une croissance exponentielle (Figure 8)(33).

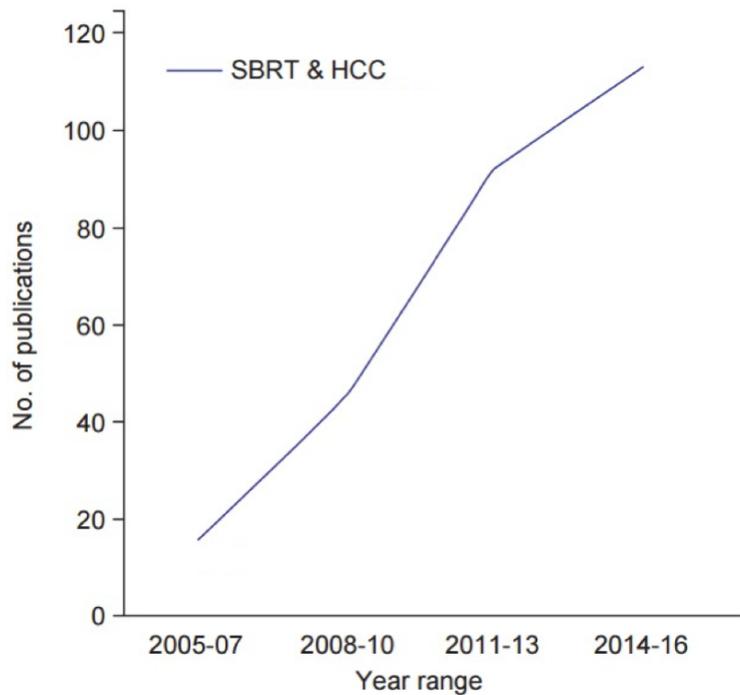


Figure 8 - Evolution du nombre de publications sur la radiothérapie stéréotaxique dans le cadre du traitement du carcinome hépatocellulaire au cours du temps (33)

Dans le cas des tumeurs hépatiques, de multiples techniques ont été développées afin d'améliorer la précision des faisceaux et la certitude du positionnement de la cible afin de diminuer les marges :

- le *tracking* : La tumeur intra hépatique peut être suivie en temps réel grâce à l'utilisation de marqueurs implantés directement à proximité de la tumeur. Cette méthode permet de suivre les tumeurs hépatiques avec une précision de l'ordre du millimètre(34).
- le blocage respiratoire (*breath hold*) : Il s'agit de système permettant le traitement pendant le blocage inspiratoire ou expiratoire. La variation inter fraction de la position de la cible peut dépasser 4mm, nécessitant un couplage avec une technique de guidage par l'imagerie(35).
- le *gating* : Cette technique consiste au déclenchement des rayonnements ionisants à certain moment spécifiques du cycle respiratoire(36). La plupart

des systèmes de *gating* contrôlent le cycle respiratoire en fonction des mouvements de l'abdomen.

- la compression abdominale : Le matériel le plus répandu est le plateau externe, qui se place 3 à 4 cm en dessous du gril costal permettant ainsi de réduire les mouvements abdominaux et par conséquent les mouvements respiratoires. Une alternative de plus en plus utilisée est la ceinture de compression pneumatique, qui permet de réduire les mouvements respiratoires à moins de 5 mm(37).
- le guidage par l'imagerie : Il s'agit de la présence d'imagerie embarquée sur l'accélérateur permettant la visualisation de la cible et des organes à risques alentours comme le tractus intestinal.

Le développement de ces techniques a permis l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires

Le CyberKnife®

Le CyberKnife® se compose d'un accélérateur linéaire miniaturisé de haute énergie (6 MV) fixé sur un bras robotisé disposant de 6 degrés de liberté (3 translations et 3 rotations) et de plus de 101 positions permettant chacune 12 incidences pour les faisceaux d'irradiation, soit 1212 incidences possibles (Figure 9).

Le CyberKnife® est équipé d'un collimateur de type Iris dont le diamètre s'échelonne de 0,5 à 6 cm. La précision du repositionnement du bras est de l'ordre de 0,2 mm.

Le système dispose d'une méthode de suivi permettant un repositionnement du robot en fonction des mouvements du patient. Ce suivi s'effectue à l'aide de 2 tubes à rayons X, fixés au plafond de chaque côté avec un angle de 45° par rapport à l'horizontale. Deux détecteurs au silicium amorphe sont intégrés au sol. A intervalles réguliers, des clichés radiologiques sont pris et une fusion d'image est alors réalisée entre ces clichés et les DRR (Digitally Reconstructed Radiograph - images numériques reconstruites).

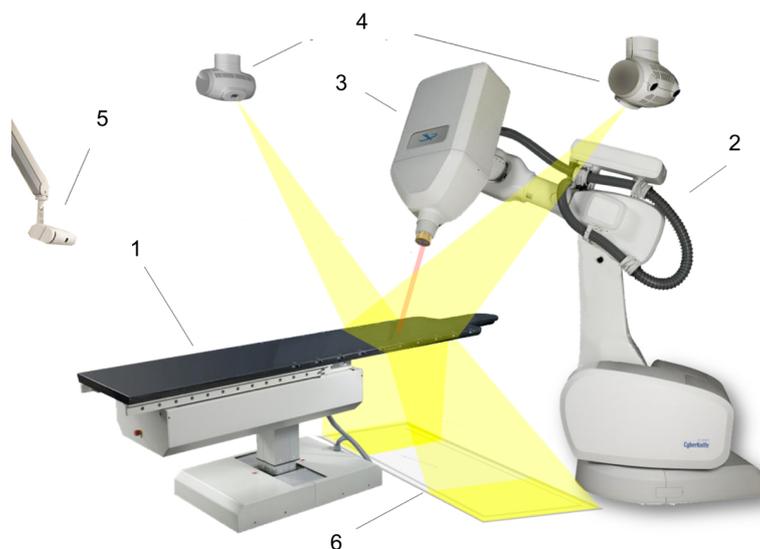


Figure 9 - Architecture du CyberKnife®

(1) Table de traitement ; (2) Bras robotisé ; (3) Accélérateur ; (4) Tubes à rayons X ; (5) Camera Synchrony ; (6) Détecteurs de silicium amorphe.

Un traitement avec suivi de la cible pendant la séance est possible par la technique de *tracking*. Un logiciel dédié (Synchrony®) effectue une corrélation entre le déplacement de marqueurs radio-opaques implantés à proximité de la lésion et le déplacement du volume cible repéré sur les clichés radiologiques réalisés par le système d'imagerie. Ces marqueurs sont appelés "fiduciels" et sont de petit cylindre d'or pur(38). Cette technique appelée permet une précision comprise entre 0,6 et 2,5 mm(39).

Le CyberKnife® offre donc la possibilité de réaliser un traitement « radio-ablatif » sur des tumeurs hépatique inférieures à 6 cm.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de déterminer le temps jusque progression locale (TJPL) à 18 mois selon les critères RECIST, après irradiation stéréotaxique d'un carcinome hépatocellulaire.

Les objectifs secondaires sont :

1. Evaluer la tolérance aiguë (dans les 90 jours qui suivent le traitement) et tardive (après 90 jours de traitement et jusqu'au suivi à 48 mois) liée à la radiothérapie stéréotaxique
2. Déterminer le taux de non progression locale à 3, 6, 9 et 12 mois de traitement selon RECIST
3. Déterminer le temps médian sans progression locale selon RECIST
4. Déterminer la meilleure réponse locale selon RECIST
5. Déterminer la survie globale
6. Evaluer l'efficacité tumorale selon les critères EASL

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique, de phase II évaluant l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® pour le traitement de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire unique non métastatique. Le critère de jugement principal est le TJPL à 18 mois selon les critères RECIST. Les critères de jugement secondaires sont la tolérance, les taux de réponses partielles ou complètes sur le site irradié, la survie sans progression, et la survie globale.

Patients

Les critères de sélection étaient : un cancer primitif du foie de type carcinome hépatocellulaire prouvé par histologie ou avec un diagnostic retenu selon les critères non invasifs du BCLC, avec 1 seule lésion intra-hépatique de taille comprise entre ≥ 1 cm et ≤ 6 cm (à l'IRM et/ou scanner spiralé hépatiques)

Une indication de radiothérapie stéréotaxique devait être retenue en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) le patient étant récusé pour les thérapeutiques standards. Les patients devaient être majeurs et avoir un *Performance Status* (PS) inférieur à deux.

Un traitement anti-tumoral antérieur était autorisé mais devait être interrompu depuis au moins 15 jours avant l'inclusion. La présence d'une hypertension portale était autorisée également. En cas de cirrhose sous-jacente, seuls les stades A de la classification de Child-Pugh étaient autorisés.

Les patients ne devaient pas présenter de contre-indication à la pose des fiduciels (ascite, et dilatation des voies biliaires), et les troubles de l'hémostase devaient être corrigés avant l'implantation.

La durée de participation du patient à l'étude était d'au moins 3 mois après la première séance d'irradiation. Un patient pouvait être sorti de l'étude prématurément en cas d'échec de la pose des fiduciaires ou du suivi dynamique de la tumeur (*tracking*), de l'impossibilité de respecter les contraintes sur les histogrammes dose-volume (DVH) ou de report d'une séance de CyberKnife supérieur à 15 jours.

Un patient devait être sorti d'étude devant un arrêt du traitement pour toxicité, de progression de la maladie dans la zone irradiée, ou de décès.

L'objectif principal étant de déterminer le taux de non progression de la maladie dans la zone irradiée, une progression hors de cette zone (nodule hépatique ou métastase à distance) n'était pas un critère de sortie d'étude.

Traitement de l'étude

Préparation au traitement et pose de fiduciels

Un ou plusieurs fiduciels (grains d'or) sont implantés dans ou à proximité de la région tumorale environ une semaine avant la simulation. Les fiduciels sont utilisés pour localiser et traquer la tumeur. Un modèle de corrélation est ensuite créé entre l'emplacement détecté des fiduciels et les marqueurs optiques placés sur le patient. Le bras robotique suit ce modèle afin que l'accélérateur linéaire irradie avec précision la cible mobile.

L'implantation de fiduciel au niveau hépatique présente certains risques qui restent cependant très rares. Il existe moins de 1% de chance de complications majeurs, comme un pneumothorax compliqué ou un bilome. Il existe moins de 10% de chance de complications mineures comme un pneumothorax simple ou un hématome. Le risque de migration des grains est quasi nul si ce sont des grains liés qui sont utilisés (Figure 10)(40).

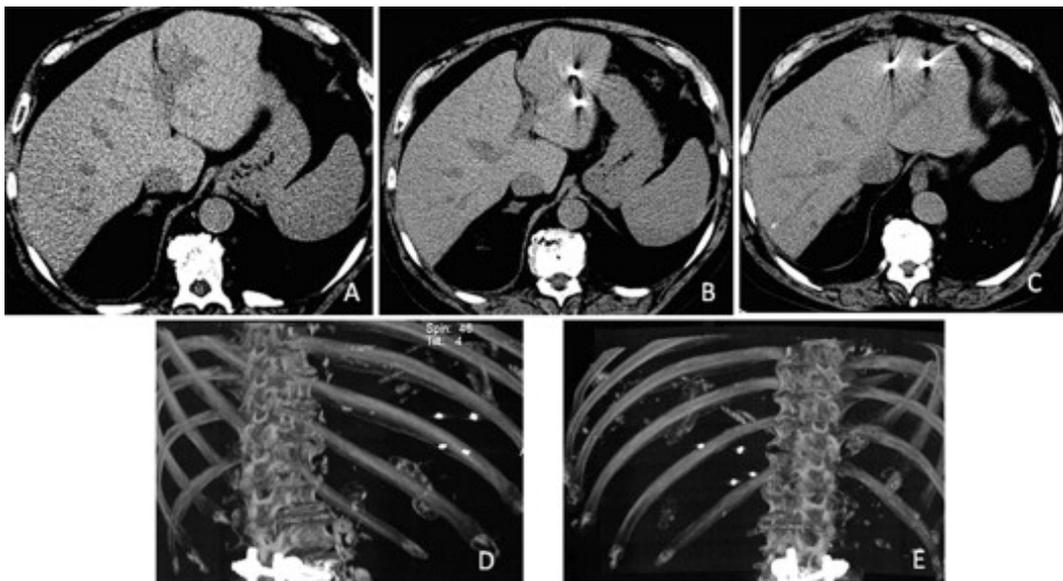


Figure 10 – (A) Tumeur du foie gauche (segment III), (B) placement optimal de 2 fiduciels liés et (C) de 2 fiduciels non liés. (D, E) Reconstructions de 2 DRR obliques (45°) montrant les 4 fiduciels dans visible dans l'espace (40)

La pose des fiduciels était assurée par un radiologue, sous contrôle scanographique, après vérification d'une hémostase normale et au moins une semaine avant la réalisation du scanner dosimétrique.

Définition du volume à irradier

La définition des volumes repose sur l'imagerie. On sait qu'une définition des volumes par scanner avec injection ou par IRM peut conduire à des différences substantielles dans le volume et le nombre des cibles(41). On recommande donc un bilan pré-thérapeutique comprenant un scanner et une IRM à visée diagnostique.

Le Volume Tumoral Macroscopique (GTV, Growth Tumor Volume) correspondait au volume défini sur le scanner dosimétrique éventuellement fusionné avec une IRM hépatique récente. Il était défini par l'oncologue radiothérapeute.

Le Volume Tumoral Infraclinique (CTV, Clinical Target Volume) était défini comme une expansion du GTV de 1 cm dans toutes les directions en se limitant au volume hépatique (l'expansion ne dépasse pas le volume du foie). En effet, dans une étude sur des pièces opératoires de CHC, Kojiro et coll. ont mis en évidence, pour des CHC de moins de 2 cm, une extension tumorale microscopique allant jusqu'à 1 cm de la lésion macroscopique, justifiant d'employer des marges d'un centimètre dans la définition des volumes à irradier(42).

Le Volume de Planification (PTV, Planning Target Volume), tenant compte des incertitudes repositionnements et de mouvement des organes, était défini comme une expansion du CTV dans toutes les directions de 1,5 mm.

Contraintes aux organes à risque

Les organes à risque systématiquement délinés étaient l'estomac, l'intestin grêle, les reins, la moelle épinière et le foie sain.

Les contraintes suivantes devaient être respectées :

- estomac et intestin grêle : Le volume d'estomac et d'intestin grêle recevant une dose > 21 Gy ne devait pas dépasser 5 centimètres cube (cc) ($D_{21} < 5$ cm³)
- rein : Le volume du rein droit recevant plus de 15 Gy ne devait pas dépasser 33 % ($D_{15} < 33\%$)
- moelle épinière : En aucun point, la moelle ne devait pas recevoir plus de 15 Gy (max = 15 Gy)
- foie sain : La moitié du foie sain (foie – GTV) devait recevoir moins de 15 Gy ($D_{15} < 50\%$) et un tiers du foie sain pouvait recevoir plus de 21 Gy ($D_{21} < 33\%$)

Prescription de dose

La prescription a été faite sur une isodose d'au moins 80 % du maximum, qui couvrait 95 % du PTV. Le maximum était défini comme la dose maximale que reçoit 2 % du volume cible.

Une dose de 45 Gy a donc été prescrite sur l'isodose 80 %, fractionnée en 3 séances de 15 Gy délivrées sur 8 à 10 jours.

Réalisation de la radiothérapie stéréotaxique

Le traitement a été réalisé en utilisant le mode *synchrony* du CyberKnife[®], c'est-à-dire par *tracking* de la lésion tumorale sur les fiduciels préalablement mis en place au pourtour de la lésion. Si la réalisation du tracking était impossible, le patient sortait de l'étude.

Les 3 fractions ont été délivrées sur 8 à 10 jours (typiquement mardi, vendredi et mardi). En cas de panne ou de jour férié, ces fractions pouvaient être délivrées sur 8 à 15 jours.

Evaluation de la réponse thérapeutique et de la toxicité

Pour être jugés évaluable, les patients devaient avoir reçu au moins une séance de traitement. Les patients ont eu un suivi clinique, biologique, et par imagerie (scanner spiralé ou IRM hépatique), à l'inclusion, puis à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois, puis tous les 6 mois pendant 4 ans (24,30, 36, 42 et 48 mois).

Le critère de jugement principal était le taux de TJPL selon les critères RECIST.

Les critères de jugement secondaires étaient :

1. la tolérance aiguë (moins de 90 jours à compter la fin de la radiothérapie) et les effets tardifs (plus de 90 jours à compter de la fin de la radiothérapie) selon l'échelle CTCAE version 3.0 et l'échelle RTOG
2. le taux de réponses partielles ou complètes sur le site irradié, confirmées, observées au cours des 18 mois après l'inclusion dans l'étude (meilleure réponse)
3. la survie globale définie comme le temps entre l'inclusion et la date de décès quelle qu'en soit la cause

Un comité de radiologues experts, composé de trois radiologues indépendants de l'étude, s'est réuni afin de revoir chaque évaluation tumorale de chaque patient, selon les critères RECIST 1.1(43), mais aussi selon les critères RECIST modifiés (mRECIST), non prévu dans le protocole initial. Les critères RECIST modifiés ont été établis en raison des limites des critères RECIST 1.1 qui ne prennent en compte que la diminution de taille tumorale, et non l'apparition de nécrose tumorale, qui est caractéristique de la radiothérapie stéréotaxique (Tableau 5)(44).

Les critères EASL, initialement prévus dans le protocole, n'ont finalement pas été pris en compte (données inexploitable) et ont été évalués, par un comité de relecture interne au Centre Oscar Lambret.

Critères	RECIST	EASL	mRECIST
Réponse complète (RC)	Disparition de la lésion cible	Disparition de la lésion cible (aucune prise de contraste au temps artériel)	Disparition de la lésion cible (aucune prise de contraste au temps artériel)
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au moins 30 % du plus grand diamètre de la lésion cible par rapport au plus grand diamètre de la lésion cible à l'inclusion	Diminution d'au moins 50 % du volume de la tumeur viable (prise de contraste au temps artériel)	Diminution d'au moins 30 % du plus grand diamètre de la partie viable (prise de contraste au temps artériel) de lésion cible par rapport au plus grand diamètre de la lésion cible à l'inclusion
Maladie stable (ST)	Pas de diminution ou d'augmentation suffisante pour entrer dans le cadre d'une réponse partielle ou d'une progression en référence au plus grand diamètre depuis le début du traitement	Pas de diminution ou d'augmentation suffisante pour entrer dans le cadre d'une réponse partielle ou d'une progression en référence au plus grand diamètre depuis le début du traitement	Pas de diminution ou d'augmentation suffisante pour entrer dans le cadre d'une réponse partielle ou d'une progression en référence au plus grand diamètre depuis le début du traitement
Progression (PR)	Augmentation d'au moins 20 % du plus grand diamètre de la lésion cible en prenant comme référence le plus petit diamètre reporté depuis le début du traitement	Augmentation d'au moins 25 % du volume de la tumeur viable (prise de contraste au temps artériel)	Augmentation d'au moins 20 % du plus grand diamètre de la partie viable (prise de contraste au temps artériel) de la lésion cible en prenant comme référence le plus petit diamètre de la partie viable de la lésion reporté depuis le début du traitement

Tableau 5 - Critères d'évaluation radiologiques

L'analyse principale porte sur le TJPL estimé 18 mois après la date d'inclusion dans l'étude, et basé sur les évaluations du comité d'experts.

Méthodologie statistique

La saisie et la gestion des données ont été réalisées par l'Unité de Biostatistique du Centre Oscar Lambret.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour cette étude de phase II a été réalisé selon la méthode de Fleming en une seule étape, compte tenu du délai de 18 mois nécessaire à l'évaluation de la réponse tumorale, avec les hypothèses suivantes :

$P_0 = 68\%$ (taux de non progression en dessous duquel la méthode ne présente aucun intérêt par rapport aux méthodes standard). Ce pourcentage correspond au taux de non-progression documenté dans la littérature(45).

$P_1 = 85\%$ (taux de non progression attendu avec la méthode CyberKnife)

$\alpha = 5\%$ (risque de première espèce)

$\beta = 20\%$ (risque de seconde espèce, soit une puissance $(1 - \beta)$ de 80 %

Dans ces conditions, la formule de Fleming prévoit d'inclure 39 patients évaluable, et l'essai sera considéré comme un succès si au moins 32 non-progressions à 18 mois sont obtenues. Pour prendre en compte d'éventuels patients non évaluables, il est prévu d'inclure 44 patients. La durée de l'étude est de 36 mois dont 18 mois de recrutement.

Considérations statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel stata version 13.

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées selon les paramètres classiques de la statistique descriptive. Les variables continues sont résumées par leur médiane (valeurs extrêmes) et moyenne (écart-type). Les variables catégorielles

sont présentées sous forme de tables de contingence avec leur fréquence absolue et pourcentage de chaque modalité.

L'analyse de l'efficacité est réalisée d'une part selon les données de l'investigateur (critère RECIST), et d'autre part selon la relecture par le comité d'experts (critères RECIST et m-RECIST) et par le comité interne (critères EASL et m-RECIST). Le critère EASL de l'investigateur papier initialement prévu n'a finalement pas été analysé (données inexploitables).

L'analyse de la survie est réalisée par la méthode non-paramétrique de Kaplan-Meier. Les délais sont calculés depuis la date d'inclusion des patients dans l'étude.

Pour chaque type de survie seront présentés : le nombre et le type d'événements survenus, le temps médian avec son intervalle de confiance à 95% ainsi que les taux à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois, et 24 mois avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Critères	Evènement	Délai de prise en compte	Censure	Délai de prise en compte
Survie globale (SG)	Décès toute cause	Délai jusqu'au décès toute cause	Patients en vie	Délai jusqu'aux dernières nouvelles
Temps Jusque Progression Locale (TJPL)	Progression locale	Délai jusqu'à progression locale (apparition de nouvelles lésions non prise en compte)	Patients décédés sans progression locale	Délai jusqu'au décès toute cause
			Patients en vie sans progression locale	Délai jusqu'aux dernières nouvelles
Survie Sans Progression (SSP)	Progression (locale ou non) ou décès toute cause	Délai jusqu'à progression (locale ou non) ou décès toute cause	Patient en vie sans progression (locale ou non)	Délai jusqu'aux dernières nouvelles

Tableau 6 - Critères utilisés pour le calcul des survies

Le taux de meilleure réponse locale est défini comme le taux de patients en Réponse Complète (RC) ou Réponse Partielle (RP) aux lésions mesurables avant 18 mois.

Le taux de meilleure réponse locale confirmée est défini comme le taux de patients en RC ou RP aux lésions mesurables avant 18 mois et dont les réponses doivent être confirmées comme suit (RECIST guidelines version 1.1) :

- Une RC suivie d'une RC correspond à une RC confirmée
- Une RC suivie d'une RP correspond à une RP confirmée
- Une RC ou RP suivie d'une SD (réponse stable), PD (progression) ou NE (non évaluable) correspond à une SD confirmée si durée suffisante en maladie stable
- Une RP suivie d'une RC ou RP correspond à une RP confirmée

Pour les relectures (experte ou interne), lorsqu'une réponse PD est détectée, les réponses ultérieures à cette première PD ne seront pas prises en compte pour la détermination de la meilleure réponse et meilleure réponse confirmée.

Le suivi médian a été estimé selon la méthode de Kaplan-Meier inversé(46).

Les événements indésirables biologiques répertoriés au cours de l'étude ont été ajoutés à l'analyse de la tolérance.

La tolérance est décrite pour les événements indésirables aigus (survenant depuis la pause des fiduciaux et jusqu'à 90 jours après la fin du traitement, reliés ou non au traitement), pour les événements indésirables tardifs (survenant après 90 jours de traitement et reliés au traitement) et pour la totalité des événements indésirables survenus au cours de l'étude. Les profils d'événements indésirables et effets secondaires (événement indésirable, décès toxiques, événements indésirables

graves) sont présentés par l'intermédiaire de la fréquence et du pourcentage par grade maximal et par type d'événement indésirable.

L'analyse des critères d'efficacité (survie et meilleure réponse locale) est réalisée en intention de traiter modifiée, soit sur la totalité des patients inclus et ayant été traités par radiothérapie stéréotaxique sur la lésion cible.

Tous les patients ayant débuté le traitement, c'est-à-dire ayant reçu au moins une séance de CyberKnife, sont évaluables pour la tolérance.

Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, 44 patients ont été inclus du 16/09/2009 au 26/09/2014, soit environ 1 patient inclus par mois. Respectivement 29 patients (66%), 14 patients (32%) et 1 patient (2%) ont été inclus au Centre Alexis Vautrin à Nancy, au Centre Oscar Lambret à Lille, et au Centre Léon Bérard à Lyon.

Pour 8 patients, les critères d'inclusion et d'exclusion n'étaient pas respectés, mais ces déviations ont été considérées comme mineures et tous les patients sont éligibles à l'étude. Pour 2 patients, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire a été posé autrement que par preuve anatomopathologique, ou critères non invasifs du BCLC, mais a été validé en RCP. Un patient avait 2 lésions intra-hépatiques, mais a quand même été traité par radiothérapie stéréotaxique. Cinq patients avaient une cirrhose avec un score de Child-Pugh B.

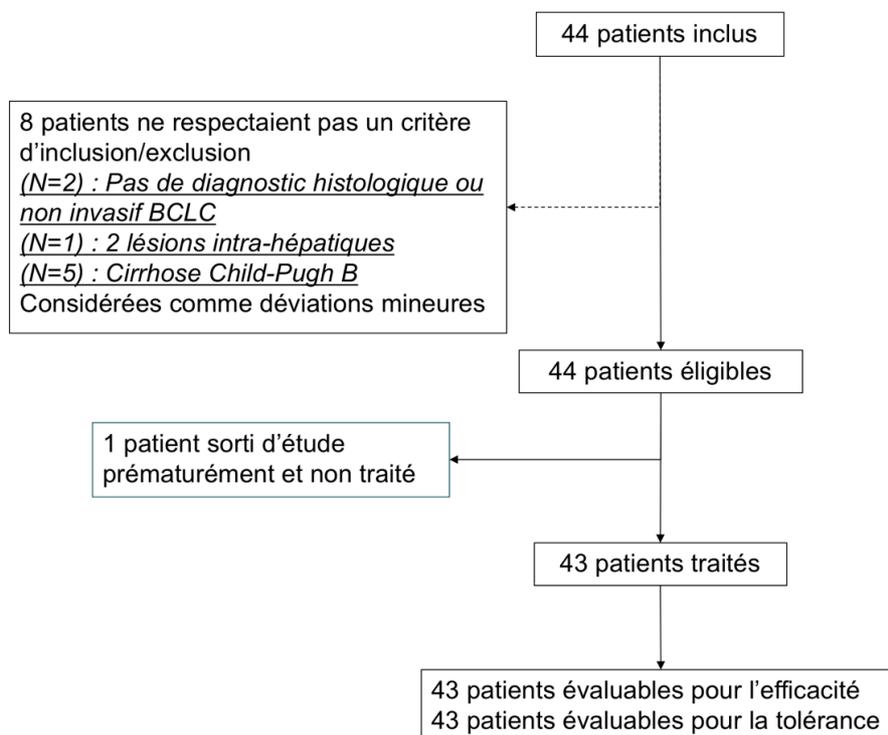


Figure 11 - Flow-chart de l'étude

Un patient est sorti d'étude prématurément (décision de l'investigateur), en raison de la découverte d'une nouvelle lésion fille non vue lors du bilan d'extension (Figure 11). Le patient n'a pas été traité et a été exclu de toutes les analyses (efficacité et tolérance). Les analyses ont donc été réalisées en intention de traiter modifiées.

Un patient a bien reçu le traitement mais a été traité par erreur sur une lésion bénigne au contact du carcinome hépatocellulaire. Le patient a donc ensuite été retraité plus récemment, suite à la progression du CHC. Ce patient est inclus dans toutes les analyses. Dans l'analyse du contrôle local, la progression de la lésion tumorale non irradiée est comptée comme un échec.

	n	%
Sexe		
Homme	35	80%
Femme	9	20%
Âge à l'inclusion		
Median - (Range)	72.0	(43-91)
Mean – SD	70.1	10.7
Etat général (PS)		
0	18	41%
1	24	55%
2	2	5%

Tableau 7 - Caractéristiques des patients inclus

Trente-cinq patients (80%) étaient des hommes. L'âge médian à l'inclusion était 72 ans (extrêmes : 43-91 ans). En ce qui concerne l'état général, 18 patients (41%) avaient un PS à 0, 24 patients (55%) un PS à 1 et 2 patients (5%) un PS à 2 (Tableau 7).

33 patients (75%) étaient fumeurs ou ex-fumeurs et 30 patients (70%) étaient consommateur ou ex-consommateur d'alcool.

Tous les patients avaient un carcinome hépatocellulaire. La taille médiane des lésions traitées était 28 mm. Un patient (2%) avait une lésion classée T3 et 8 patients (18%) une lésion classée T2. Tous les patients étaient N0 et M0. Le score OKUDA était I pour 40 patients (93%) et II pour 3 patients (7%) (Tableau 8). Aucun patient n'a reçu de traitement antérieur à la radiothérapie stéréotaxique.

	n	%
Diagnostic		
Histologique (biopsie)	2	5%
Non invasif (BCLC)	41	93%
Taille tumorale (mm)		
Médiane - (Tranche)	28.0	(10-60)
Moyenne - SD	29.3	13.1
TNM		
T1	35	80%
T2	8	18%
T3	1	2%
N0	44	100%
M0	44	100%
Score OKUDA		
I (0 point)	40	93%
II (1 point)	3	7%
Non connu	1	

Tableau 8 - Caractéristiques des carcinomes hépatocellulaires

Tous les patients avaient une cirrhose sous-jacente. Pour 23 patients (56%) la cirrhose était d'origine alcoolique, pour 11 patients (27%) la cause était virale, pour 3 patients (7%) métabolique, et pour 3 patients (7%) d'une autre cause. Le score Child-Pugh était A pour 38 patients (88%) et B pour 5 patients (12%). Le stade MELD médian était de 9 (extrêmes 6-19). Cinq patients (11%) avaient une thrombose porte et 17 patients (39%) avaient une hypertension portale (Tableau 9).

	n	%
Cirrhose sous-jacente		
Alcool	23	57%
Métabolique	3	7%
Virale	11	27%
Biliaire primitive	1	2%
Hémochromatose	2	5%
Non connu	4	
Thrombose porte	5	11%
Hypertension portale	17	39%
Score de Child-Pugh		
A (5 à 6 points)	38	88%
B (7 à 9 points)	5	12%
Non connu	1	
Stade MELD		
Median - (Range)	9.0	(6-19)
Mean - SD	10.5	3.2
Non connu	2	

Tableau 9 - Caractéristiques de la cirrhose sous-jacente des patients inclus

Au moment de l'inclusion, 5 patients (11%) avaient une anomalie biologique de grade 3 du bilan hépatique (Tableau 10).

Biochimie	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Non connu
ASAT (UI/L)	25 (57%)	18 (41%)	0	1 (2%)	0
ALAT (UI/L)	35 (80%)	8 (18%)	0	1 (2%)	0
Phosphatases alcalines (UI/L)	28 (64%)	16 (36%)	0	0	0
GGT (UI/L)	14 (35%)	14 (35%)	8 (20%)	4 (10%)	4
Bilirubine totale (µmol/L)	21 (48%)	11 (25%)	12 (27%)	0	0
Albumine (g/L)	29 (69%)	10 (24%)	3 (7%)	0	2

Tableau 10 - Résultats biologiques à l'inclusion

Caractéristiques du traitement

Quarante-deux (98%) des 43 patients traités ont eu des fiduciels, et un patient (2%) n'en a pas eu. Le délai médian entre la pose des fiduciels et le scanner de dosimétrie était de 8 jours (extrêmes : 4-65 jours). Pour 3 patients le délai minimal de 7 jours n'a pas été respecté.

Pour les 43 patients traités, le traitement prévu était protocolaire (3 séances de 15 Gy par séance, soit une dose totale prescrite à 45Gy). 40 patients (93%) ont effectivement reçu les 3 fractions prévues. Trois patients (7%) ont reçu 4 fractions, en raison de d'interruption du traitement en cours d'une fraction. Les 43 patients ont reçu la dose totale prévue de 45Gy. Aucun patient n'a arrêté le traitement prématurément.

Sortie d'étude

Quinze patients (34%) sont sortis de l'étude prématurément, et 29 (66%) de manière protocolaire (Tableau 11).

Sortie d'étude	n
Sortie prématurée	15 (34%)
Décision investigateur	2
Découverte d'une lésion fille avant traitement	1
Transplantation hépatique	1
Progression (en dehors du site irradié)	1
Décès	12
Progression tumorale	4
Décompensation de la cirrhose sous jacente	4
Arrêt cardio-vasculaire après intervention chirurgicale (cure de hernie)	1
Raison inconnue	3
Sortie protocolaire (au moins 18 mois de suivi)	29 (66%)

Tableau 11 - Patients sortis de l'étude

Parmi les 15 sorties prématurées, 2 patients sont sortis après décision de l'investigateur, et 1 patient en raison d'une progression à distance du site irradié. Les 12 autres patients sont sortis pour cause de décès. Quatre décès étaient en rapport avec une progression du carcinome hépatocellulaire, 4 décès étaient liés à une décompensation de la cirrhose sous-jacente, et 1 patient est décédé suite à un arrêt cardio-vasculaire après une intervention chirurgicale pour une cure de hernie.

Analyse de l'efficacité du traitement

L'analyse de l'efficacité a été réalisée en intention de traiter modifiée, soit sur les 43 patients traités par radiothérapie stéréotaxique. A la date d'analyse (base gelée du 23/03/2017), le suivi médian des 43 patients est de 3.0 ans (IC 95% : 2.5-3.1 ans) (extrêmes : 0.32 mois – 4.3 ans). Tous les patients vivants aux ont un suivi supérieur à 18 mois, excepté 1 patient qui a un suivi de 8.3 mois en raison du traitement d'une lésion bénigne au contact du carcinome hépatocellulaire.

Survie globale

La survie globale (SG) est calculée à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de décès toute cause. Les patients vivants sont censurés à la date des dernières nouvelles. Au moment de l'analyse, un décès a été rapporté pour 21 patients. Parmi ces patients, 9 décès étaient liés à la progression de la maladie, 5 décès étaient liés à une décompensation de la cirrhose sous-jacente, 4 décès étaient de cause inconnue sans progression locale préalable, et 3 décès liés à une autre cause.

La survie médiane est de 3.5 ans. Le taux de SG à 18 mois et 24 mois sont de 72% (IC95% : 56-83%) et 69% (IC95% : 53-81%) respectivement (Figure et Tableau 12).

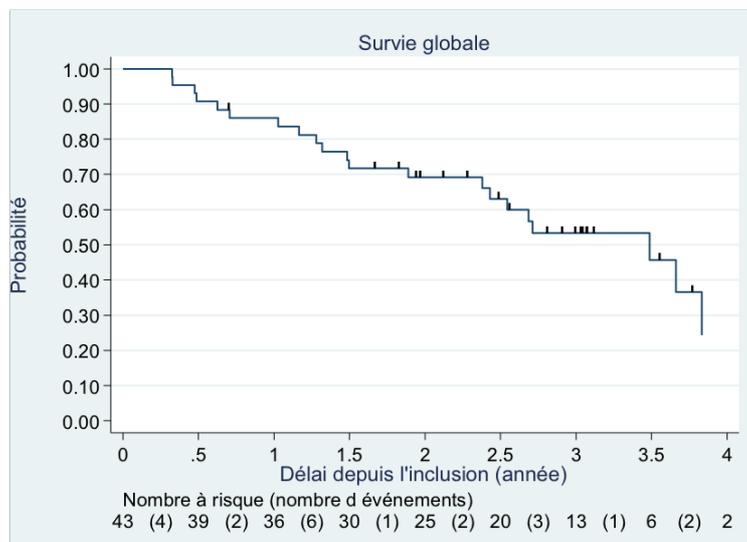


Figure 12 - Courbe de la survie globale

SG (N=43)	Survie globale	
Nombre d'événements	21/43	49%
Médiane (an) (CI 95%)	3.5 ans	(2.4-...)
Taux à 3 mois (IC 95%)	100%	-
Taux à 6 mois (IC 95%)	91%	(77-96%)
Taux à 9 mois (IC 95%)	86%	(71-93%)
Taux à 12 mois (IC 95%)	86%	(71-93%)
Taux à 18 mois (IC 95%)	72%	(55-83%)
Taux à 24 mois (IC 95%)	69%	(53-81%)

Tableau 12 - Résultats de survie globale

Survie sans progression

La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de première progression, ou jusqu'au décès toute cause. Les patients vivants sans progression sont censurés à la date des dernières nouvelles. Trente patients sur les 43 patients traités sont décédés ou ont eu une progression selon le critère RECIST. Seul un patient était en progression (progression locale) selon l'investigateur alors qu'il ne l'était pas selon la relecture experte. En considérant le critère RECIST de la relecture experte, la survie médiane sans progression est de 2 ans (IC95% : 1.5-2.4 ans). Le taux de SSP est de 65% à 18 mois (IC95% : 48-77%), et de 47% à 24 mois (IC95% : 32-62%) (Figure et Tableau 13).

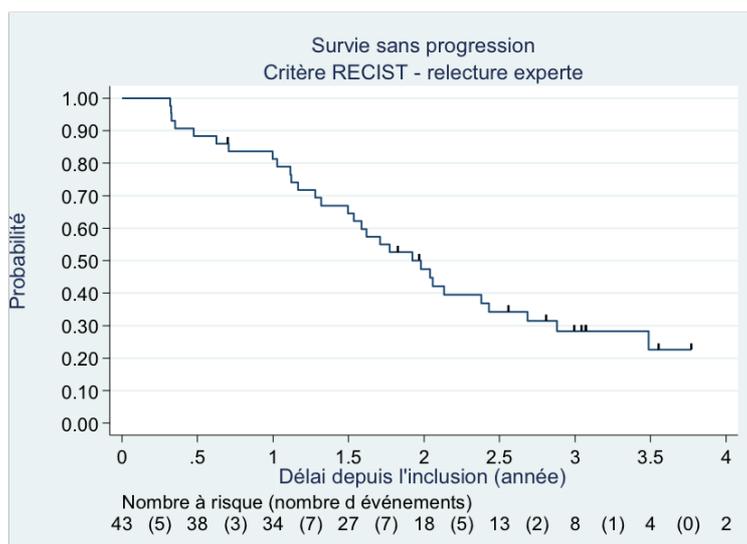


Figure 13 - Courbe de survie sans récidive (RECIST)

SSP (N=43)	Survie sans progression	
Nombre d'événements	30/43	70%
Progression locale sur le site irradié	2	
Nouvelle lésion	13	
Décès sans progression préalable	15	
Médiane (an) (CI 95%)	2.0 ans	(1.5-2.4)
Taux à 3 mois (IC 95%)	100%	-
Taux à 6 mois (IC 95%)	88%	(74-95%)
Taux à 9 mois (IC 95%)	84%	(69-92%)
Taux à 12 mois (IC 95%)	84%	(69-92%)
Taux à 18 mois (IC 95%)	65%	(48-77%)
Taux à 24 mois (IC 95%)	47%	(32-62%)

Tableau 13 - Résultats de survie sans progression (RECIST)

Temps jusque progression locale (RECIST)

Le temps jusque progression locale (TJPL) est calculé à partir de la date d'inclusion jusqu'à la date de première progression locale (l'apparition de nouvelles lésions n'est pas prise en compte). Les patients sans progression locale sont censurés à la date de décès ou à la date des dernières nouvelles pour les patients vivant sans progression locale. En considérant le critère RECIST de la relecture experte, la probabilité d'être indemne de progression locale est estimée à 98% (IC95% : 85-99%) à 18 mois et à 94% (IC95% : 79-99%) à 24 mois. Seuls 2 patients ont eu une

progression locale, dont 1 avant 18 mois. Il était prévu de conclure au succès si la probabilité d'être indemne de rechute locale était supérieure à 68% au seuil alpha 5% unilatéral. Au vu des résultats, on peut conclure au succès de l'approche, y compris en considérant l'estimation à 24 mois pour prendre en compte les 2 progressions. Le TJPL selon le critère RECIST de la lecture de l'investigateur était de 97% à 18 mois (1 progression locale répertoriée) (Figure et Tableau 14).

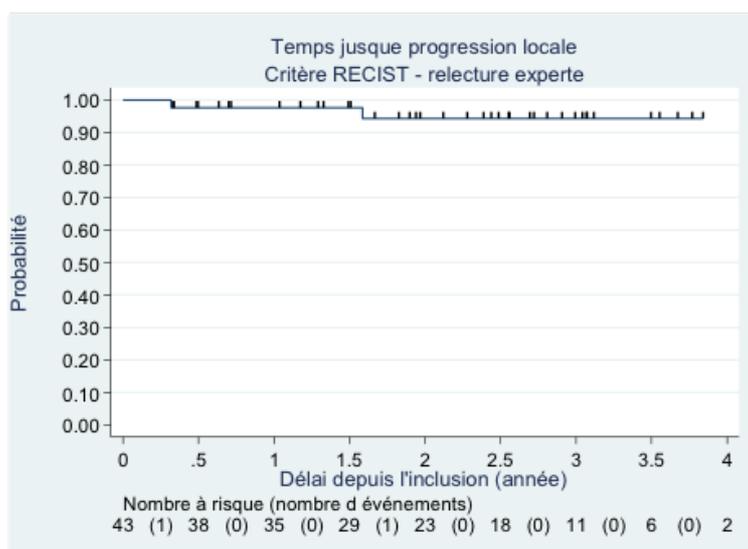


Figure 14 - courbe de TJPL

TJPL (N=43)	Temps jusque progression locale	
Nombre d'événements	2/43	5%
Taux à 3 mois (IC 95%)	100%	-
Taux à 6 mois (IC 95%)	98%	(85-99%)
Taux à 9 mois (IC 95%)	98%	(85-99%)
Taux à 12 mois (IC 95%)	98%	(85-99%)
Taux à 18 mois (IC 95%)	98%	(85-99%)
Taux à 24 mois (IC 95%)	94%	(79-99%)

Tableau 14 - Résultats de temps jusque progression locale (RECIST)

Temps jusque progression locale (mRECIST et EASL)

Le TJPL selon le critère m-RECIST à 18 mois était de 92% (IC95% : 77-97%) selon la relecture experte (4 progressions locales ont été dénombrées), et de 95% (IC95% : 82-99%) selon la relecture interne (2 progressions locales). Le TJPL selon le critère EASL à 18 mois était de 87% (IC95% : 72-95%) selon la relecture interne (5 progressions locales) (Figure et Tableau 15).

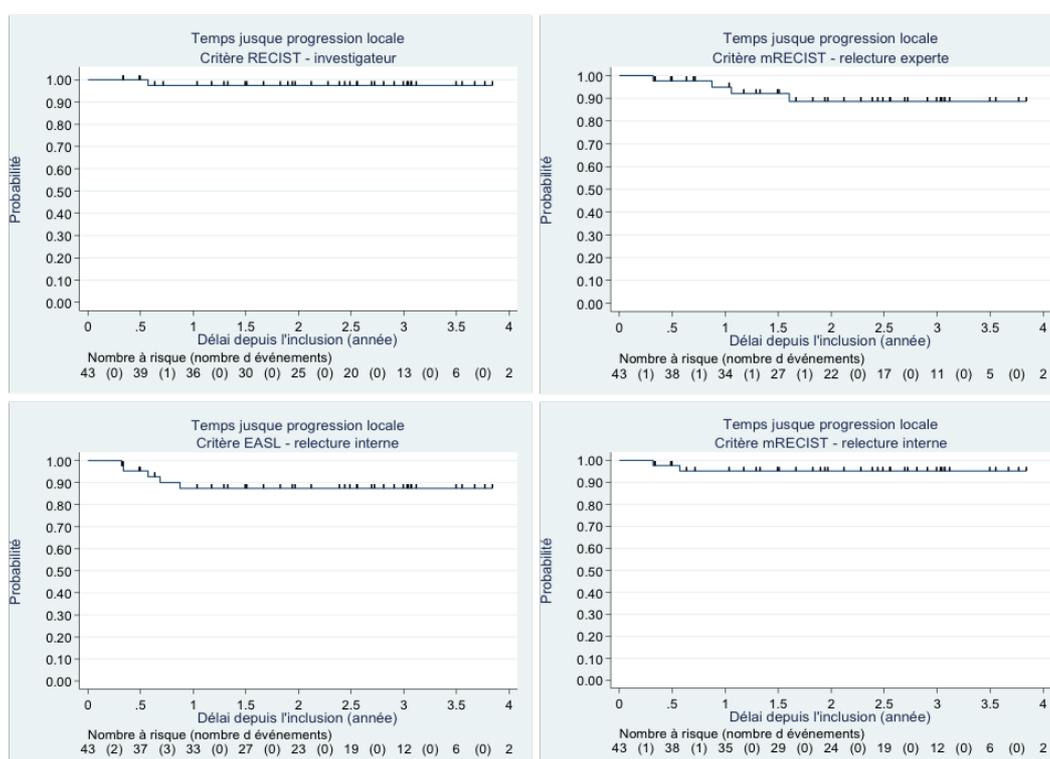


Figure 15 - Courbes de TJPL en fonction des évaluateurs et des critères radiologiques d'évaluation

TJPL (N=43)	RECIST Investigateur		EASL Interne		m-RECIST experts		m-RECIST Interne	
Nombre d'événements	1/43	2%	5/43	10%	4/43	9%	2/43	5%
Taux à 3 mois (IC 95%)	100%	-	100%	-	100%	-	100%	-
Taux à 6 mois (IC 95%)	100%	-	95%	(82-99%)	98%	(84-99%)	98%	(85-99%)
Taux à 9 mois (IC 95%)	97%	(83-99%)	90%	(75-96%)	98%	(84-99%)	95%	(82-99%)
Taux à 12 mois (IC 95%)	97%	(83-99%)	87%	(72-95%)	95%	(81-99%)	95%	(82-99%)
Taux à 18 mois (IC 95%)	97%	(83-99%)	87%	(72-95%)	92%	(77-97%)	95%	(82-99%)
Taux à 24 mois (IC 95%)	97%	(83-99%)	87%	(72-95%)	89%	(72-96%)	95%	(82-99%)

Tableau 15 – Résultats TJPL en fonction des évaluateurs et des critères radiologiques d'évaluation

Taux de meilleure réponse locale

Cette analyse intermédiaire porte sur les données jusque 18 mois uniquement et est réalisée en ITT modifiée, soit sur les 43 patients traités par radiothérapie stéréotaxique. Pour le calcul de la meilleure réponse locale, les réponses ultérieures à la première progression (PD) n'ont pas été prises en compte. Le taux de meilleure réponse locale est défini comme le taux de patients en réponse complète (RC) ou en réponse partielle (RP) sur la durée globale de l'étude.

Evaluation tumorale locale	Investigateur		Relecture experte				Relecture interne			
	RECIST		RECIST		m-RECIST		EASL		m-RECIST	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Analyse jusque 18 mois (N=43)										
Meilleure réponse locale										
RC	14	33%	10	23%	27	63%	27	63%	27	63%
RP	19	44%	22	51%	4	9%	2	5%	1	2%
SD	7	16%	7	16%	4	9%	3	7%	5	12%
PD	1	2%	1	2%	1	2%	2	5%	1	2%
NE	2	5%	1	2%	5	12%	7	16%	7	16%
NA	2	5%	2	5%	2	5%	2	5%	2	5%
Meilleure réponse locale confirmée										
RC	12	28%	8	19%	20	47%	18	42%	18	42%
RP	10	23%	14	33%	1	2%	2	5%	2	5%
SD	18	42%	17	40%	14	33%	12	28%	13	30%
PD	1	2%	1	2%	1	2%	2	5%	1	2%
NE	2	5%	1	2%	5	12%	7	16%	7	16%
NA	2	5%	2	5%	2	5%	2	5%	2	5%

Tableau 16 - Taux de meilleure réponse et taux de meilleure réponse confirmée jusque 18 mois

Le taux de meilleure réponse (jusque 18 mois) en intention de traiter est de 32 patients (76%) (IC95% : 59-86%) sur les 43 traités, selon les critères RECIST à la relecture experte (Tableau 16). Le taux de meilleure réponse locale confirmée correspond aux réponses partielles et/ou complètes confirmées par une seconde réponse partielle et/ou complète à l'évaluation suivante. Le taux de meilleure réponse locale confirmée (jusque 18 mois) en intention de traiter est de 22 patients (52%) (IC95% : 35-67%) selon les critères RECIST à la relecture experte.

a. Comparaison du critère RECIST							
RECIST jusque 18M	Experts						Tot
Investigateur	RC	RP	SD	PD	NE	NA	
RC	7	2	3	0	0	0	12
RP	0	9	1	0	0	0	10
SD	1	3	12	1	1	0	18
PD	0	0	0	0	0	0	0
NE	0	0	1	0	0	0	1
NA	0	0	0	0	0	2	2
Total	8	14	17	1	1	2	43

b. Comparaison du critère m-RECIST							
m-RECIST jusque 18M	Experts						Tot
Internes	RC	RP	SD	PD	NE	NA	
RC	17	0	1	0	0	0	18
RP	1	1	0	0	0	0	2
SD	1	0	12	0	0	0	13
PD	0	0	0	1	0	0	1
NE	1	0	1	0	5	0	7
NA	0	0	0	0	0	2	2
Total	20	1	14	1	5	2	43

c. Comparaison de la relecture experte							
Experts jusque 18M	m-RECIST						Tot
RECIST	RC	RP	SD	PD	NE	NA	
RC	7	0	1	0	0	0	8
RP	11	0	2	0	1	0	14
SD	2	1	11	0	3	0	17
PD	0	0	0	1	0	0	1
NE	0	0	0	0	1	0	1
NA	0	0	0	0	0	2	2
Total	20	1	14	1	5	2	43

d. Comparaison de la relecture interne							
Interne jusque 18M	m-RECIST						Tot
EASL	RC	RP	SD	PD	NE	NA	
RC	18	0	0	0	0	0	18
RP	0	1	1	0	0	0	2
SD	0	1	11	0	0	0	13
PD	0	0	1	1	0	0	2
NE	0	0	0	0	7	0	7
NA	0	0	0	0	0	2	2
Total	18	2	13	1	7	2	43

Tableau 17 - Tableaux croisés par critère et par évaluation de la meilleure réponse confirmée locale jusque 18 mois

Analyse de la tolérance au traitement

Au total 43 patients ont été traités et donc étaient évaluables pour la tolérance. Les effets indésirables (EI) aigus correspondent aux EI survenant moins de 90 jours après la fin de la radiothérapie. Les EI tardifs correspondent aux EI survenant plus de 90 jours après la fin de la radiothérapie et reliés au traitement.

Evénements indésirables aigus

Au total, 29 des patients traités (67%) ont présenté un événement indésirable de grade 1 ou 2, et 13 patients (31%) un EI de grade supérieur ou égal à 3. Cinq (12%) patients ont présenté un EI de grade 1 ou 2, qui a été estimé d'être relié au traitement, et 1 patient (2%) un EI de grade supérieur ou égal à 3. La répartition des événements indésirables aigus est rapportée dans la Figure 16 et le Tableau 18.

Événements indésirables aigus	G0		G1		G2		G3		G4		G≥1		G≥3	
Asthénie	40	93.00%	3	7.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	3	7.00%	0	0.00%
Ascite	40	93.00%	1	2.30%	1	2.30%	1	2.30%	0	0.00%	3	7.00%	1	2.30%
Gastro-intestinaux	35	81.40%	3	7.00%	3	7.00%	2	4.70%	0	0.00%	8	18.60%	2	4.70%
Douleur abdominale	42	97.70%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%
Diarrhée	41	95.30%	1	2.30%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	2	4.70%	0	0.00%
Dysphagie	42	97.70%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%
Reflux Gastro-œsophagien	42	97.70%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%
Hémorragie digestive	42	97.70%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	1	2.30%	1	2.30%
Nausée	40	93.00%	3	7.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	3	7.00%	0	0.00%
Vomissement	42	97.70%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%
Dermite	42	97.70%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	1	2.30%	1	2.30%
Encéphalopathie	42	97.70%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	1	2.30%	1	2.30%
Arthralgie	42	97.70%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%
Respiratoires	41	95.30%	0	0.00%	1	2.30%	1	2.30%	0	0.00%	2	4.70%	1	2.30%
Sténose bronchique	42	97.70%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	1	2.30%	1	2.30%
Hémorragie pleurale	42	97.70%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%
Anémie	42	97.70%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%
Biologie hépatique	3	7.00%	11	25.60%	20	46.50%	7	16.30%	2	4.70%	40	93.00%	9	20.90%
Majoration ALAT	29	67.40%	12	27.90%	2	4.70%	0	0.00%	0	0.00%	14	32.60%	0	0.00%
Majoration ASAT	15	34.90%	24	55.80%	3	7.00%	1	2.30%	0	0.00%	28	65.10%	1	2.30%
Majoration phosphatase alcaline	22	51.20%	17	39.50%	3	7.00%	1	2.30%	0	0.00%	21	48.80%	1	2.30%
Majoration bilirubine	14	32.60%	8	18.60%	17	39.50%	4	9.30%	0	0.00%	29	67.40%	4	9.30%
Majoration gammaGT	9	20.90%	14	32.60%	15	34.90%	3	7.00%	2	4.70%	34	79.10%	5	11.60%
Thrombopénie	42	97.70%	0	0.00%	0	0.00%	1	2.30%	0	0.00%	1	2.30%	1	2.30%
Hypoalbuminémie	25	58.10%	8	18.60%	9	20.90%	1	2.30%	0	0.00%	18	41.90%	1	2.30%

Tableau 18 - Table des effets indésirables aigus (reliés ou non)

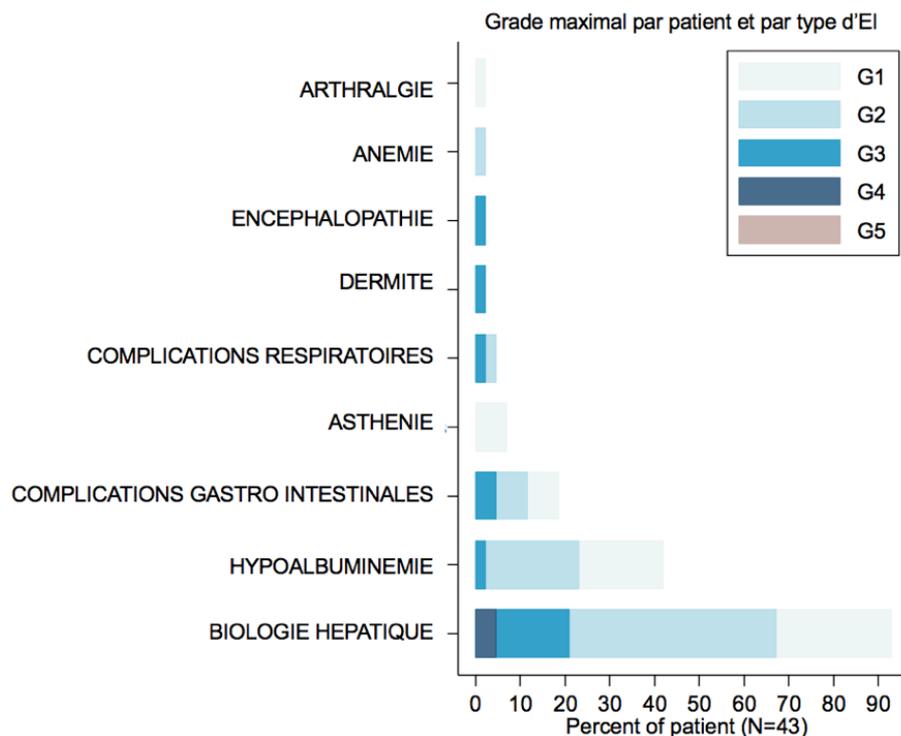


Figure 16 - Fréquence des effets indésirables aigus (reliés ou non)

Événements indésirables chroniques

Trente-sept patients (86%) ont présenté aucun EI chronique rapporté au traitement. Six patients (14%) ont présenté un EI chronique de grade 1 ou 2, et aucun patient (0%) n'a présenté de EI chronique de grade supérieur ou égal à 3. La répartition des événements indésirables chroniques liés au traitement est rapportée dans le Tableau 19.

Événements indésirables tardifs	G0	G1	G2	G≥1	G≥3
Asthénie	42 97.70%	1 2.30%	0 0.00%	1 2.30%	0 0.00%
Anorexie	42 97.70%	1 2.30%	0 0.00%	1 2.30%	0 0.00%
Troubles gastro-intestinaux	41 95.30%	0 0.00%	2 4.70%	2 4.70%	0 0.00%
Douleur abdominale	42 97.70%	0 0.00%	1 2.30%	1 2.30%	0 0.00%
Hémorragie digestive	42 97.70%	0 0.00%	1 2.30%	1 2.30%	0 0.00%
Complications hépatobiliaires	41 95.30%	1 2.30%	1 2.30%	2 4.70%	0 0.00%
Douleur hépatique	42 97.70%	0 0.00%	1 2.30%	1 2.30%	0 0.00%
Cholestase	42 97.70%	1 2.30%	0 0.00%	1 2.30%	0 0.00%
Biologie hépatique	42 97.70%	1 2.30%	0 0.00%	1 2.30%	0 0.00%
Majoration ALAT	42 97.70%	1 2.30%	0 0.00%	1 2.30%	0 0.00%
Majoration ASAT	42 97.70%	1 2.30%	0 0.00%	1 2.30%	0 0.00%

Tableau 19 – Événements indésirables tardifs liés au traitement

Evolution du score de Child-Pugh au cours du temps

A l'inclusion, le score moyen de Child-Pugh était de 5.5. A 3 mois, le score moyen était de 5.9, correspondant à une différence de +0.6 par rapport à la valeur à l'inclusion. Cette différence est significative (P=0.0021 au test de Wilcoxon sur données appariées, réalisé à partir des 29 patients ayant un score connu à la fois à l'inclusion et à 3 mois). A 18 mois, le score moyen était de 6.1, correspondant à une différence de +0.7 par rapport à la valeur à l'inclusion. Cette différence est significative (P=0.0057 au test de Wilcoxon sur données appariées, réalisé à partir des 22 patients ayant un score connu à la fois à l'inclusion et à 3 mois) (Figure 17).

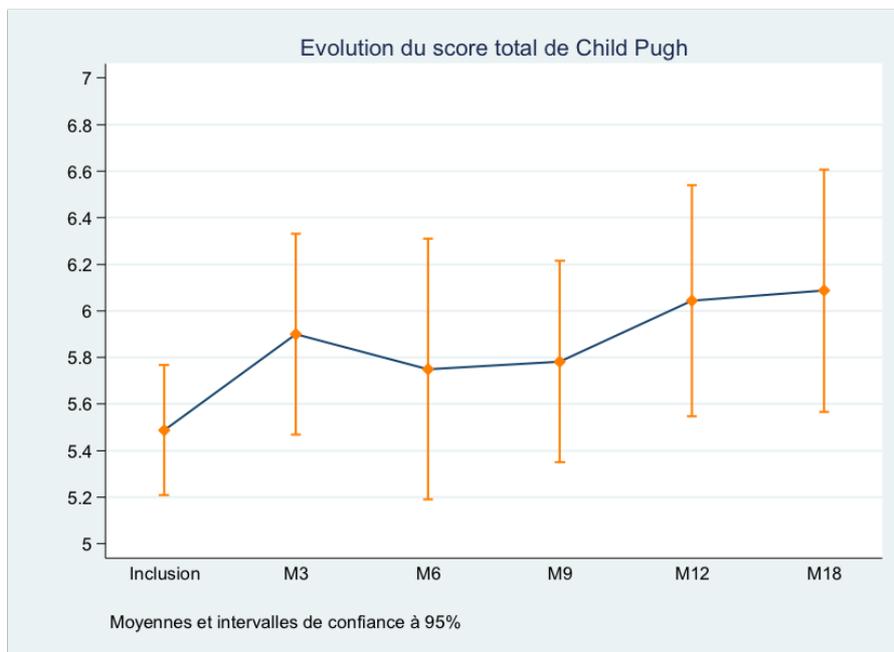


Figure 17 - Evolution du score total de Child-Pugh au cours du temps

Evènements indésirables graves

Il était possible au cours de l'étude de déclarer des évènements indésirables graves, c'est-à-dire qui étaient considérés comme entraînant le décès, mettant en jeu le pronostic vital, entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, provoquant une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave, qu'ils soient imputables ou non au traitement (Tableau 20).

IPP	EI	Description	Grade	Lien	Délai*
106	Aigu	DERMATITE	3	Aucun	2.76
107	Aigu	ANEMIE	2	Aucun	1.28
108	Aigu	ASCITE	2	Aucun	1.18
110	Aigu	HEMORRAGIE GASTROINTESTINALE	3	Aucun	4.37
201	Tardif	VARICES OESOPHAGIENNE HEMORRAGIE DIGESTIVE	5	Aucun	8.11
202	Tardif	PNEUMOPATHIE	2	Aucun	10.12
202	Tardif	HEMORRAGIE GASTRIQUE	2	CyberKnife	19.68
205	Tardif	VARICES OESOPHAGIENNE HEMORRAGIE DIGESTIVE	3	Aucun	31.57
205	Tardif	ENCEPHALOPATHIE	3	Aucun	24.31
205	Tardif	HEMORRAGIE GASTROINTESTINALE	3	Aucun	35.35
209	Tardif	DETERIORATION GENERALE	2	Aucun	18.04
214	Aigu	HEMORRAGIE PLEURALE	2	Fiduciels	.39
221	Tardif	ASCITE	3	Aucun	8.41
223	Tardif	ENCEPHALOPATHIE	3	Aucun	6.08
224	Aigu	STENOSE BRONCHIQUE	3	Aucun	3.88
224	Tardif	STENOSE BRONCHIQUE	3	Aucun	10.22
225	Aigu	ENCEPHALOPATHIE	3	Aucun	3.25
228	Tardif	PNEUMOPATHIE	3	Aucun	12.81

Tableau 20 - liste des évènements indésirables graves

**Délai entre la pose des fiduciels et l'apparition de l'EI (mois)*

Discussion

Indications de la radiothérapie stéréotaxique

Le traitement du carcinome hépatocellulaire s'articule autour de différents traitements (chirurgicaux, ablatifs ou systémiques), aux indications diverses dépendant du stade tumoral, de la fonction hépatique, et de l'état général du patient (Figure 18).

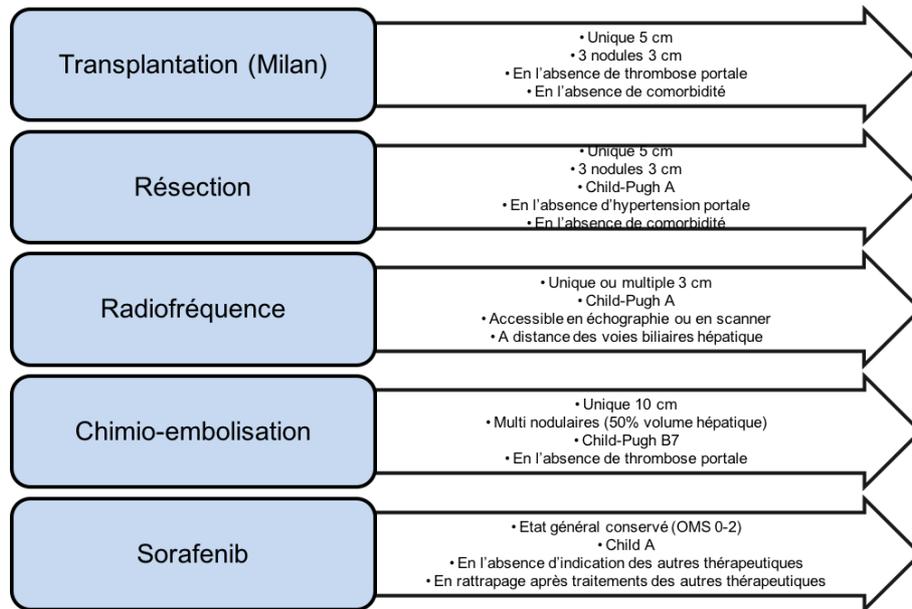


Figure 18 - Indications thérapeutiques dans le cadre du traitement du carcinome hépatocellulaires

Le développement de la radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne et la publication des premières séries de patients ont permis l'essor de la radiothérapie dans la prise en charge des tumeurs hépatiques primitives. De nombreuses séries rétrospectives, et quelques essais prospectifs de phase I et II (tableau 21), ont permis de démontrer que la radiothérapie stéréotaxique est un traitement efficace, avec un excellent contrôle local (65-95% à 2 ans selon les séries) et une toxicité acceptable (toxicité sévère grade ≥ 3 entre 4-30% selon les séries).

Auteurs Années	Types	Patients	Stade Etiologie Cirrhose	Stade Nb lésions Tailles lésions	Taille médiane des lésions	Traitement antérieur	Technique Dose	Suivi médian	Critère réponse tumorale	Contrôle local	Survie	Toxicité >3
Tse et coll. 2008 USA	Phase I 2003-2006	31	Child A 100% Virale 84% Alcool 13%	BCLC A4 10% B 32% C 58% TNM T1 10% T2 16% T3 61%	173 cm3 (3-1913)	Pas de traitement 39% RFA 13% TACE 6%	RT conventionnelle 32,5 Gy 6 fractions (24-54 Gy)	17,6 mois (10,6-39,2)	RECIST	CL (1 an) 65%	SG (1 an) 48%	ASAT/ALAT 26% Bilirubine 6% Albumine 0% Plaquettes 3% Nausée 10% Aggravation Child 16%
Kang et coll. 2012 Corée	Phase II 2008-2011	47	Child A 87% Child B 13% Virale 81%	BCLC A4 17% B 66% C 17% TNM T1 68% T2 17% T3 15% Okuda I 85% II 15%	2,9 cm (1,3-8)	TACE 100%	CyberKnife 57 Gy 3 fractions (42-60 Gy)	17 mois (6-38)	mRECIST	CL (2 ans) 94,6%	SG (2 ans) 68,7%	Ulcère 8,5% Ascite 8,5% Bilirubine 4,3% Thrombopénie 10,6% Aggravation Child 12,8%
Bujold et coll. 2013 Canada	Phase III 2004-2010	102	Child A 100% Virale 76% Alcool 24,5%	BCLC AB 34,3% C 65,7% TNM I 12,8% II 13,7% III 65,7% IV 7,8%	7,2 cm (1,4-23,1)	Pas de traitement 48% TACE 21,6% RFA 34,3%	30 Gy 6 fractions (24-54)	31,4 mois (24,3-36,4)	RECIST 1,1	CL (1 an) 87%	SG (1 an) 55%	ASAT/ALAT : 2% Toxicité gastroduodénale 3% Décompensation cirrhotique 6
Scorsetti et coll. 2015 Italie	Série Prospective 2010-2014	43	Child A 53% Child B 44% Virale 68% Alcool 20%	BCLC A 44% B 36% C 20%	4,8 cm (1-12,5)	Pas de traitement 35% TACE 41% RFA 12%	Arcthérapie Lésions < 3 cm 51% 46-75 Gy 3 fractions Arcthérapie Lésions > 3 cm 49% 36-60 Gy 6 fractions	8 mois (3-43)	RECIST 1,1	CL (1 an) 86% CL (2 ans) 64%	SG (1 an) 78% SG (2 ans) 45%	ASAT/ALAT 16% Aggravation Child 5%
CKNO-HEP 2017 France	Phase II 2009-2014	43	Child A 88% Child B 12% Virale 27% Alcool 95%	TNM T1 80% T2 18% T3 2% Okuda I 93% II 7%	2,8 cm (1,0-6,0)	Pas de traitement 100%	CyberKnife 45 Gy 3 fractions	36 mois (0,32-51,6)	RECIST 1,1	CL (1 an) 98% CL (2 ans) 94%	SG (1 an) 86% SG (2 ans) 69%	Toxicité gastro-intestinale 10% ASAT/ALAT 7% Bilirubine 16% Cholestase hépatique 23% Albumine 2,3% Encephalopathies 9%

Tableau 21 - Séries prospectives, avec un effectif de plus de 30 patients, évaluant le traitement par radiothérapie stéréotaxique des carcinomes hépatocellulaires

CL : Contrôle Local ; SG : Survie Globale

Malgré ces résultats encourageants, la place de la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires reste à définir. Le caractère rétrospectif de la majorité de ces séries et l'hétérogénéité des populations étudiées rend difficile l'interprétation des données et il n'existe pas d'indications définies de la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge globale du carcinome hépatocellulaire. Nous allons proposer des indications potentielles de radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire.

Traitement d'attente de greffe hépatique et downstaging

La transplantation hépatique est le traitement de référence des carcinomes hépatocellulaires. Son avantage est double car elle permet de traiter à la fois la maladie tumorale et la maladie chronique hépatique sous-jacente. L'indication de la transplantation hépatique dépend des critères de Milan, qui sont les critères d'inscription sur liste d'attente de greffons. Cependant, le manque de greffons disponibles nécessite d'attendre plusieurs mois avant que la transplantation soit possible. Pendant cette attente, la maladie peut progresser et le malade peut sortir des critères de la transplantation. Plusieurs études ont montré qu'un traitement focal d'attente (résection chirurgicale, RFA ou TACE) permettait une réduction du taux de sortie de liste d'attente de greffe(47). Le référentiel de l'AASLD suggère l'indication d'un traitement local pour les patients avec une attente de greffe estimée à plus de 6 mois(11).

En France, l'agence de la biomédecine va jusqu'à encourager la réalisation d'un traitement focal premier, en favorisant l'accès à la greffe pour les patients ayant eu un traitement à visée curative par radiofréquence ou résection chirurgicale d'une tumeur unique, en récurrence(19).

La population de notre étude correspond aux patients pour lesquels il existe une indication théorique de traitement focal avant transplantation, avec une lésion unique, ≤ 6 cm, de stade précoce (80% de T1 et 88% d'Okuda I), sans contre-indication à la greffe (89% sans thrombose portale). Le score de MELD médian dans notre étude est de 9, laissant présager d'un temps d'attente de greffe médian supérieur à 16 mois (Figure 19)(48). Les patients inclus dans l'étude ne sont cependant pas opérables pour diverses raisons comme l'âge ou les comorbidités. Mais une extrapolation est possible. Les résultats de notre étude en termes de contrôle local, 98% à 18 mois, font de la radiothérapie stéréotaxique un traitement local potentiel pour ces patients en attente de transplantation hépatique.

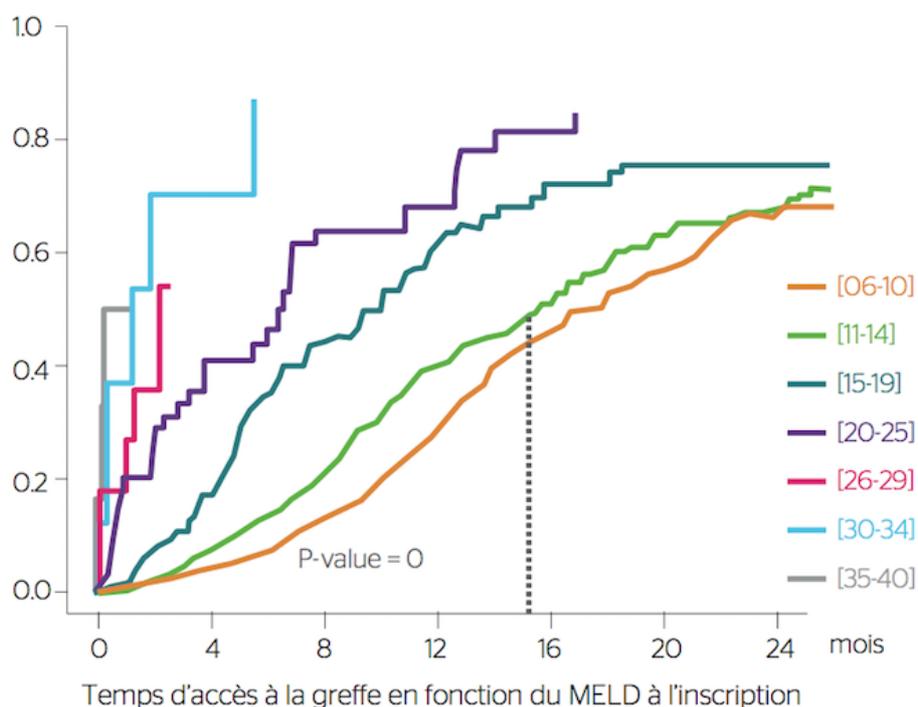


Figure 19 - Cinétique d'accès à la greffe des CHC en fonction du score MELD (48)

Une étude récemment publiée a d'ailleurs comparé la radiothérapie stéréotaxique à la radiofréquence ou la chimio embolisation, pour le maintien de patients sur liste d'attente de greffe. Le taux de maintien sur liste et la survie post transplantation étaient identiques entre les 3 groupes(49). Un essai de phase III randomisé est actuellement en cours (NCT02182687) et compare la radiothérapie stéréotaxique à la chimio embolisation, en traitement d'attente de greffe.

Pour de nombreuses équipes spécialisées, les critères de Milan sont trop restrictifs et privent de nombreux patients du meilleur traitement curatif(50). Il a été démontré qu'un traitement focal (RFA ou TACE) permet un *downstaging* dans 24 à 69% des cas, pour une même efficacité de transplantation hépatique(51). Les résultats de notre étude rapportent un taux de réponse tumorale (partielle ou complète) de 76% des patients à 18 mois, faisant de la radiothérapie un traitement focal potentiel dans une démarche de *downstaging*.

La place du *downstaging* dans la stratégie de transplantation n'est cependant pas validée en France(10).

Traitement des carcinomes hépatocellulaires inopérable

En l'absence d'essai de phase III randomisé, il est difficile de comparer la radiothérapie stéréotaxique aux autres thérapeutiques. La comparaison directe de la radiothérapie stéréotaxique avec le traitement chirurgical a peu de chance de voir le jour dans le cadre d'un essai randomisé. En effet l'échec de l'essai RTOG 1021, ayant pour objectif de comparer la radiothérapie stéréotaxique à la résection dans les cancers bronchiques, montre la difficulté d'inclure suffisamment de patients dans un essai randomisant chirurgie et radiothérapie(52).

Une étude récente a comparé la radiothérapie stéréotaxique à la RFA. Le contrôle local à 2 ans est comparable entre les deux techniques (80,2% pour la radiofréquence et 83,8% pour la radiothérapie stéréotaxique). Le contrôle local est significativement meilleur dans le groupe stéréotaxie pour les tumeurs de taille ≥ 2 cm. La toxicité aiguë sévère (grade ≥ 3) était supérieure dans le groupe radiofréquence (11%), par rapport à la radiothérapie stéréotaxique (5%), sans que cette différence soit significative(53).

Deux essais randomisés de phase III comparant la chimio-embolisation aux soins de support ont retrouvé un bénéfice en survie globale à 2 ans, avec une survie médiane de 20 mois(54,55). Des méta-analyses contradictoires montrent la difficulté d'interprétation des résultats de la chimio embolisation (56) (57). La différence entre les essais de chimio embolisation positifs et négatifs concerne la population étudiée. Dans les essais positifs, seuls les malades avec une fonction hépatique conservée ont été inclus. D'autre part, les malades étaient essentiellement atteints de CHC sur hépatopathie chronique virale, et l'intérêt de la chimio embolisation dans les CHC sur hépatopathie chronique d'origine alcoolique reste controversé(58).

Notre essai est le premier essai prospectif, pour lequel les patients inclus avaient tous une lésion unique, non prétraitée. La majorité des lésions incluses de notre étude sont de « petits » stades, avec 80% de patients T1, 90% de patients Okuda I. La majorité des patients ont un bon état général, 95% des patients ont un PS à 0 ou 1, avec une fonction hépatique conservée, 88% de patients Child-Pugh A et un score de MELD médian à 9. Le contrôle local de 94% retrouvé à 2 ans correspond aux résultats publiés dans la littérature. La survie médiane de 3,5 ans, et le taux de

survie globale à 2 ans de 69% sont de meilleurs résultats que ceux des autres séries publiées sur le CHC traité par radiothérapie stéréotaxique. Cette différence peut s'expliquer par une meilleure sélection des patients (CHC unique de bas stade, non en récurrence, bonne fonction hépatique).

Nous rapportons un taux de 20% d'événements indésirables biologiques hépatiques aiguës de grade ≥ 3 , sans traduction clinique. Les anomalies biologiques étaient en majorités transitoires. La toxicité biologique est plus fréquemment rapportée dans notre étude que dans les séries publiées. Cela peut s'expliquer par le caractère prospectif de l'étude, impliquant un meilleur suivi biologique. La toxicité clinique de grade ≥ 3 quant à elle ne dépasse pas 5% ce qui correspond aux données publiées chez les patients avec une fonction hépatique conservée à l'inclusion(31).

La toxicité hépatique le plus fréquemment rapportée dans les publications est l'aggravation du score de Child-Pugh qui survient dans 10% à 30% des cas à 3 mois. Cette aggravation est temporaire puisqu'elle se réduit à 6% à 6 mois(31). Dans notre étude, en moyenne, la majoration du score de Child-Pugh était inférieure à 1 point à 3 mois et 18 mois. Il est également retrouvé une amélioration du score de Child-Pugh moyen à 6 et 9 mois.

La moitié des lésions traitées dans notre étude avaient une taille supérieure à 3 cm, taille pour laquelle la RFA perd significativement son efficacité. Quarante pour cent des patients inclus avaient une hypertension portale, contre-indiquant une résection chirurgicale, et 11% présentaient une thrombose portale contre-indiquant la chimio embolisation. La dilatation des voies biliaires est une contre-indication formelle à la pose de fiduciels et donc au traitement par radiothérapie stéréotaxique.

La présence d'une ascite est également une contre-indication, mais qui peut être contournée par traitement médical de l'ascite.

La chirurgie reste le traitement de référence. Aucune des recommandations concernant les indications de traitements des carcinomes hépatocellulaires non opérables n'est basée sur un niveau de preuve fort, de niveau I, ou de grade A, à l'exception du sorafenib chez les patient Child A. Chacun des traitements présentent ses avantages et inconvénients propres, et le choix doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire, comprenant un chirurgien hépatologue, un oncologue médical et un radiologue interventionnel, et possiblement à l'avenir un radiothérapeute. Nous recommandons que la radiothérapie stéréotaxique fasse partie des options thérapeutiques discutées en RCP. Notamment dans le traitement des CHC uniques, inférieurs à 6 cm, non opérables, chez des patients en bon état général (OMS 0-1) et de Child-Pugh A, indépendamment de la présence de thrombose portale ou hypertension portale.

Il n'existe pas à ce jour d'essai de phase III randomisé comparant un des traitements par rapport à l'autre(23,59). Un essai randomisé comparant radiothérapie stéréotaxique et chimio embolisation chez les patient Child-Pugh A non éligible à la RFA est actuellement en cours (NCT02470533).

Difficulté de l'évaluation post thérapeutique

Echelles radiologiques d'évaluation

La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique sont les examens standards pour la surveillance des carcinomes hépatocellulaires(11). L'administration de fortes doses de radiothérapie entraîne des modifications radiologiques tumorales et tissulaires différentes que lors d'une irradiation conformationnelle classique, rendant souvent l'évaluation de la réponse tumorale difficile. Ces modifications spécifiques des tumeurs hépatiques, notamment la nécrose et les modifications pseudo-tumorales, ne permettent pas d'utiliser les classifications basées sur la modification de la taille tumorale comme les critères RECIST qui sont les critères standards d'évaluation tumorale post thérapeutique(60,61).

C'est pour cette raison que lors de la conférence de Barcelone en 2000, l'EASL a proposé une nouvelle classification basée sur la partie « viable » de la tumeur, prenant le contraste, qui est mieux corrélée avec la réponse histologique (62). Une étude ayant comparé les critères RECIST et EASL retrouve une sous-estimation de la réponse tumorale par les critères RECIST(63). La définition floue des critères EASL et leur mise en œuvre peu pratique ont beaucoup limité leur utilisation. L'AASLD a proposé une réévaluation des critères RECIST, en reprenant le principe des critères EASL. Les critères RECIST modifiés permettent une meilleure reproductibilité et doivent être privilégiés pour l'évaluation de la réponse thérapeutique après radiothérapie stéréotaxique(44). Dans notre étude, l'interprétation des tableaux croisés permet effectivement d'observer une meilleure reproductibilité de réponse entre deux groupes évaluateurs avec les critères mRECIST en comparaison aux critères RECIST.

Lors de la conception de l'essai, les critères RECIST modifiés n'avaient pas encore été publiés et n'étaient donc pas utilisés pour l'évaluation de la réponse après radiothérapie stéréotaxique hépatique. Ce sont donc les critères RECIST qui ont été utilisés comme critères d'évaluations principaux. Afin de diminuer le risque de biais dans l'interprétation des réponses tumorales, un comité d'experts composé de trois radiologues indépendants, dont deux universitaires experts en pathologie hépatique, a revu les examens d'évaluation de tous les patients et a interprété la réponse tumorale en fonction des critères RECIST et mRECIST.

Compte tenu du risque de sous-estimation de la réponse avec les critères RECIST, nous nous attendions à un meilleur taux de réponse en utilisant les critères mRECIST. Or nous retrouvons l'inverse dans nos résultats puisque le comité d'expert retrouve 32 réponses tumorales (76%) selon les critères RECIST, contre 31 (74%) selon les critères mRECIST. Cela peut s'expliquer par la difficulté d'interprétation des prises de contraste sur le site d'irradiation. Ainsi un patient en réponse complète selon mRECIST de 3 à 9 mois a présenté une prise de contraste de 8mm à 12 mois, classant le patient comme une progression. Lors de l'évaluation suivante le patient était à nouveau classé en réponse complète, sans nouveau traitement réalisé. Ce type de « fausse progression » est décrite dans la littérature et il faut distinguer une hyperdensité péri lésionnelle qui apparait classiquement après radiothérapie stéréotaxique, avec une reprise évolutive de la maladie, caractérisée par une organisation lobulaire, augmentant en taille(64).

Malgré les progrès de l'imagerie et l'expérience acquise, l'interprétation de la réponse et l'identification des récives après radiothérapie stéréotaxique restent

difficiles malgré l'adaptation des échelles d'évaluation. L'imagerie fonctionnelle, ou la recherche de biomarqueurs sériques sont de potentiels outils d'aide à la surveillance post thérapeutique.

L'imagerie fonctionnelle

L'utilisation de la tomographie par émission de positons couplée à un scanner (TEP-scanner) n'est pas recommandée en routine dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire. La TEP-scanner avec comme traceur le [18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) détecte les CHC non traités avec une faible sensibilité, aux alentours de 60%, en fonction de la différenciation et de la taille tumorale(65). Cette faible sensibilité est en partie expliquée par la présence de glucose-6-phosphatase dans les hépatocytes qui convertie le FDG-6-phosphate en FDG, qui est ensuite éliminé de la cellule. Ainsi, les CHC bien différenciés présentent moins d'hypermétabolisme que les CHC peu différenciés(66).

Dans une étude comparant la TEP-scanner au scanner avec injection de produit de contraste après radiothérapie stéréotaxique, un hyper ou normo métabolisme par rapport au foie normal suggère la présence d'un résidu tumoral viable tandis qu'une diminution ou absence d'hypermétabolisme indique plus de 90% de nécrose (Figure 20)(67).

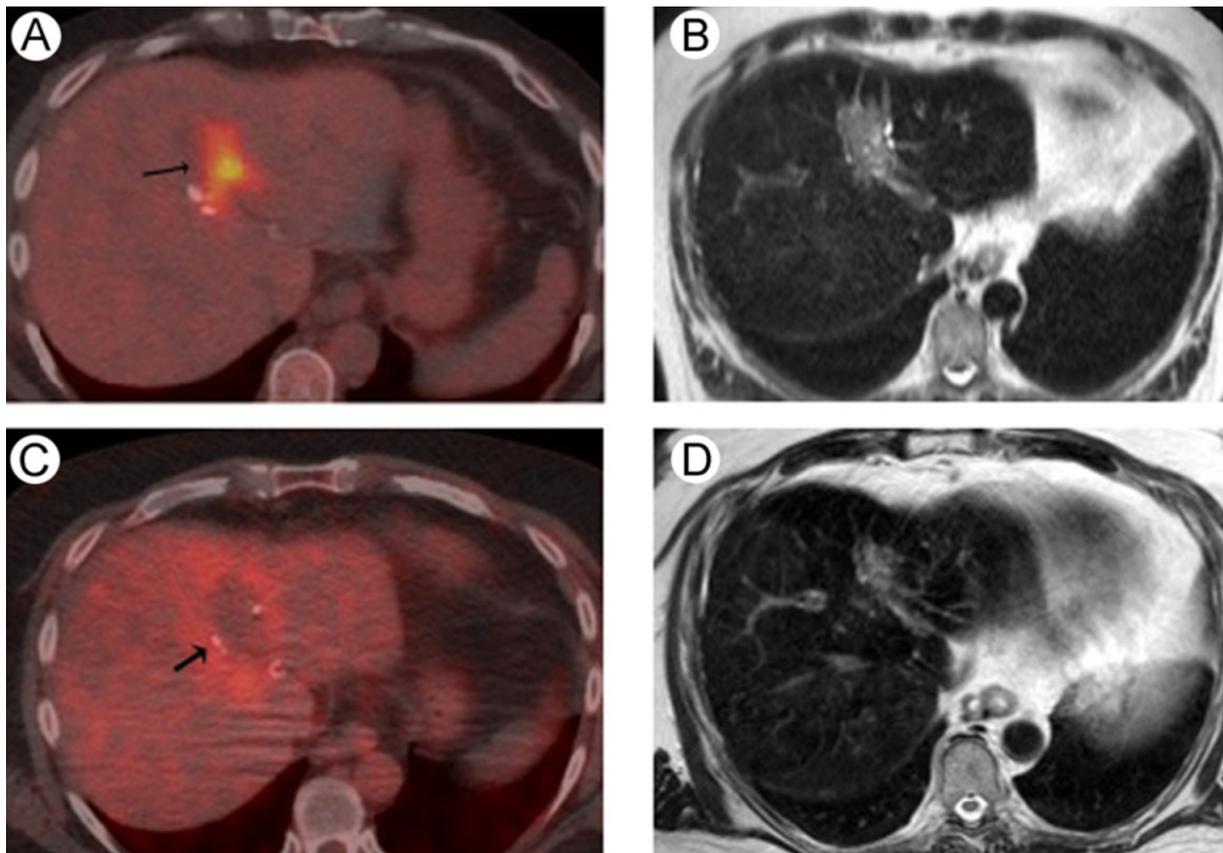


Figure 20 - Carcinome hépatocellulaire traité par RFA, en récidence (A et B). La récidence a été traitée par radiothérapie stéréotaxique (C et D)

(A) Le PET scanner retrouve une tumeur hyper métabolique

(B) La séquence IRM en T2 confirme la récidence.

(C) Disparition de l'activité métabolique au niveau de la lésion traitée avec un faible hypermétabolisme en périphérie

(D) L'IRM confirme la réduction en intensité du signal et une diminution du volume (67)

Le [18F] -FDG est sans aucun doute le traceur le plus utilisé en routine, mais il existe d'autres traceurs dont certains ont été étudiés dans la détection du carcinome hépatocellulaire, avec des résultats encourageants. Le Carbone 11 (C-11) détecte les carcinomes hépatocellulaires (3 lésions ou moins) avec une meilleure sensibilité (87,3%) que le FDG (47,3%). L'association des deux traceurs détecte 100% des lésions intrahépatiques et à distance. La corrélation avec les résultats histologiques suggère que le C-11 est meilleur pour la détection des CHC bien différenciés et le [18] -FDG pour les CHC peu différenciés. L'association des deux traceurs retrouve une identification efficace des candidats à une thérapie curative avec une VPN de l'ordre de 90%. Le C-11 choline est un autre traceur, dont la sensibilité est

légèrement supérieure au FDG(67). Cette sensibilité se majore fortement quand les deux traceurs sont associés(68). La TEP-scanner n'a pour l'instant pas d'indication dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire, mais l'association de plusieurs traceurs est prometteuse.

L'IRM de diffusion (DW-MRI, Diffusion-Weighted Imaging) est de plus en plus utilisé dans l'imagerie abdominale et particulièrement pour la détection de lésion hépatique focale. Les lésions malignes présentent en général une restriction de signal en diffusion et une faible valeur de l'*apparent diffusion coefficient* (ADC). L'étude de l'imagerie en diffusion après radiothérapie stéréotaxique retrouve une majoration de l'ADC suggérant une réponse tumorale(69). Pour plusieurs équipes, l'IRM avec séquence de diffusion serait la technique d'imagerie la plus adaptée pour le bilan pré thérapeutique, et la surveillance des tumeurs hépatiques après traitement.

En plus d'une aide à l'évaluation post thérapeutique, l'imagerie fonctionnelle pourrait aider à la détection et l'épargne de la fonction hépatique, en permettant par exemple de majorer les contraintes de doses sur les zones les plus fonctionnelles du parenchyme hépatique avant traitement. Ainsi la scintigraphie hépatobiliaire à la ^{99m}Tc-mébrofénine pourrait permettre d'améliorer la tolérance hépatique après radiothérapie stéréotaxique, comme c'est le cas lors du traitement chirurgical(70). L'utilisation du gadolinium ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic)acid (Gd-EOB-DTPA) comme produit de contraste en IRM serait la meilleure technique pour évaluer la fonction hépatique, en plus de fournir des informations anatomiques(71). L'utilisation de ces techniques doit être évaluée dans le cadre du traitement par radiothérapie stéréotaxique.

Les biomarqueurs

L'alpha-fœtoprotéine (AFP) est le biomarqueur traditionnel du carcinome hépatocellulaire et est utilisé régulièrement en routine comme aide au diagnostic, et à la surveillance. Mais seulement la moitié des patients présentant un carcinome hépatocellulaire ont un dosage détectable(72).

Devant les mauvaises sensibilités et spécificités de ce biomarqueur, et le besoin d'un moyen simple pour apprécier la réponse au traitement et détecter les récives, de nouveaux marqueurs sont nécessaires. Les progrès en matière de séquençage et de détection de l'ADN ont permis la mise en évidence d'ADN tumoral circulant. Une étude préliminaire récente a montré que la détection d'ADN tumoral circulant dérivé de carcinome hépatocellulaire était possible. L'ADN tumoral circulant était détecté dans seulement 50% des cas, mais seulement 4 mutations ont été utilisées pour la détection(73). Une autre étude a étudié la détection de cellules tumorales circulantes (CTC) dans le plasma. Une progression a été retrouvée chez 66% des patients avec une augmentation du taux de CTC plasmatiques après traitement. Une étude, utilisant l'hyperméthylation de miARN et d'ADN tumoraux circulants, a retrouvé des sensibilités et spécificités supérieures à 80% pour les CHC secondaire au VHB. Chez les patients pour qui les hyperméthylations étaient retrouvées, 75% avaient un AFP non-augmenté(74).

Les résultats sur l'utilisation de l'ADN tumoral circulant sont préliminaires, mais prometteurs, pouvant potentiellement améliorer la surveillance post thérapeutique des carcinomes hépatocellulaires.

Association aux thérapies systémiques

Contrairement aux bons résultats en termes de contrôle local, la survie sans progression après radiothérapie stéréotaxique s'étale de 21% à 48% à 2-3 ans selon les séries.(75). Ces résultats s'expliquent en grande partie par le développement des récurrences en dehors du champ d'irradiation(76,77). En effet, dans l'étude de Sanuki et coll. les récurrences intrahépatiques hors des champs d'irradiation étaient de l'ordre de 58%(78). Cette tendance se vérifie dans les résultats de notre étude, avec une survie sans progression de 65% à 18 mois, et 47% à 24 mois. Sur les 30 événements survenus lors du suivi, 13 correspondent à une nouvelle lésion, contre 2 qui correspondent à une progression au niveau du site traité. C'est devant ce constat que se pose la question de l'association de la radiothérapie stéréotaxique avec des traitements systémiques efficaces.

Sorafénib

Un essai randomisé comparant l'association du sorafénib et de la chimio embolisation à la chimio embolisation seule n'a pas montré d'amélioration de l'association en termes de survie sans progression(79). D'après une étude évaluant la radiothérapie conformationnelle classique associée au sorafénib chez des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires non opérables non éligibles à la chimio embolisation, le sorafénib serait un potentiel agent radio-sensibilisant, avec des résultats prometteurs(80). L'action conjointe de la radiothérapie stéréotaxique, au niveau local, et du sorafénib au niveau systémique, permettrait d'agir sur la maladie microscopique, et diminuer le risque de progression hors des champs d'irradiation. L'essai (NCT01730937) de phase III randomisé en cours, comparant le sorafénib seul au sorafénib en association à la radiothérapie stéréotaxique n'est pas suffisant.

Nous proposons la réalisation d'un essai de phase III randomisé comparant la radiothérapie stéréotaxique associée au sorafenib ou à d'autres thérapies ciblées, à la radiothérapie stéréotaxique seule.

Immunothérapie

L'immunothérapie est un traitement émergent en oncologie, ayant permis d'obtenir une amélioration significative de la survie, notamment chez les patients atteints de mélanome. L'immunothérapie est actuellement en développement dans toutes les localisations carcinologiques.

Les cellules de CHC ne sont pas fortement immunogènes, mais les hépatites virales et la cirrhose hépatique pourraient être à l'origine d'un état d'immunosuppression. Une étude de phase II a étudié l'effet d'un anti CTLA4 (Tremelimumab) sur le CHC secondaire à une cirrhose virale B et a permis de mettre en évidence une activité anti tumorale(81). Plus récemment, un essai randomisé a montré qu'un traitement adjuvant à base d'activateur des cellules T pourrait prolonger la survie après résection ou technique ablativ(82).

La radiothérapie, et plus précisément la radiothérapie stéréotaxique, majore l'effet anti tumoral des agents d'immunothérapie par dissémination de l'antigène associé à la tumeur, par activation des signaux de danger cellulaire et par la modification du microenvironnement. Plusieurs études pré cliniques ont montré une synergie entre la radiothérapie et les agents ciblant les protéines de checkpoint comme CTLA-4 ou PD-1(83). Des données précliniques utilisant des tumeurs de CHC en culture, ou sur modèles murins, ont démontré que la radiothérapie augmente l'expression de

marqueurs de l'immunogénicité à la surface des cellules et augmente l'effet immunothérapeutique des cellules dendritiques (84) (85).

Un traitement par radiothérapie stéréotaxique sur un nodule de CHC pourrait ainsi améliorer l'efficacité de l'immunothérapie, menant à la destruction de lésions macroscopiques non-traitées, et de la maladie microscopique. L'étude Earlybio, actuellement en cours (NCT02439008), explore les effets de la radiothérapie stéréotaxique hépatique sur les cellules immunitaires pendant et après le traitement. Les résultats fourniront un rationnel pour l'utilisation de l'immunothérapie de façon concomitante ou adjuvante à la radiothérapie stéréotaxique.

Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique des carcinomes hépatocellulaires présente d'excellents taux de contrôle local, dans la littérature et dans notre étude, au prix d'une toxicité faible et acceptable. Une meilleure sélection des patients a permis d'obtenir des résultats en survie globale supérieurs à ceux déjà publiés.

La place de la radiothérapie stéréotaxique au sein de l'arsenal thérapeutique reste cependant à définir. Plusieurs indications sont possibles, en tant que traitement d'attente de greffe, ou de traitement focal chez les patients non opérables au même titre que la radiofréquence ou la chimio embolisation. La décision doit être multidisciplinaire, en prenant en compte les avantages et inconvénients de chacun des traitements

La récurrence intrahépatique, à distance du site irradié, reste cependant fréquente et l'amélioration de la survie devra passer par une meilleure prise en compte de la pathologie chronique hépatique et de la maladie micro métastatique. Une réflexion sur les traitements concomitants ou adjuvants systémiques doit être menée afin d'améliorer le pronostic de ces patients.

La relation existant entre les fortes doses par fraction et la réponse immunitaire laisse penser qu'une approche innovante, combinant radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie (anti PD1, anti PD-L1 ou anti CTLA-4), pourrait être une voie prometteuse.

Bibliographie

1. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Institut de veille sanitaire, editor. Institut de veille sanitaire. 2015 Aug 4;:1–66.
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Apr;62(2):95–108.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013 Apr 1;49(6):1374–403.
4. SEER. Cancer Stat Facts: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
5. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 16;103(22):1686–95.
6. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2011 Aug;54(2):463–71.
7. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. Elsevier; 2012 May;142(6):1264–1273.e1.
8. Trinchet J-C. [Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Aug;33(8-9):830–9.
9. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Vol. 56, *Journal of Hepatology*. 2012. pp. 908–43.
10. Blanc J, Barbare J, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, et al. Carcinome hépatocellulaire [Internet]. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. 2015 Aug pp. 1–32. Available from: <http://www.tncd.org>
11. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Vol. 53, *Hepatology* (Baltimore, Md.). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2011. pp. 1020–2.

12. Dilou N, Patouillard B, Audigier J-C. Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 Apr;28(4):359–66.
13. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, fifth edition (1997). *Cancer*. John Wiley & Sons, Inc; 1997 Nov 1;80(9):1803–4.
14. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc; 1999;19(3):329–38.
15. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):918–28.
16. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. W.B. Saunders; 2001 Feb;33(2):464–70.
17. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 1996 Mar 14;334(11):693–700.
18. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Elsevier*; 2012. pp. e11–22.
19. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2016 Aug pp. 1–48.
20. Lim KC, Chow PKH, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ESY, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *British Journal of Surgery*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 Sep 28;99(12):1622–9.
21. Rabinel P, Dousse D, Muscari F, Suc B. Management of liver cancer. The Surgeon's point of view. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Mar;22(2):176–80.
22. Rode A. Les traitements radiologiques du carcinome hépatocellulaire : chimio-embolisation et radiofréquence percutanée. *Medecine Nucleaire*. Elsevier Masson SAS; 2016 Nov 1;40(6):411–5.
23. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Apr;150(4):835–53.
24. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 23 Suppl 7, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012. pp. vii41–8.

25. Crocetti L, Bargellini I, Cioni R. Loco-regional treatment of HCC: current status. *Clinical Radiology*. The Royal College of Radiologists; 2017 Feb 27;:1–10.
26. Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;26(9):1354–60.
27. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2008 Jul 24;359(4):378–90.
28. Bussels B, Goethals L, Feron M, Bielen D, Dymarkowski S, Suetens P, et al. Respiration-induced movement of the upper abdominal organs: a pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 2003 Jul;68(1):69–74.
29. Austin-Seymour MM, Chen GT, Castro JR, Saunders WM, Pitluck S, Woodruff KH, et al. Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986 Jan;12(1):31–5.
30. Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM, Suh CO. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2002 Sep;54(1):150–5.
31. Méndez Romero A, de Man R. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved patient care. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Elsevier Ltd; 2016 Aug 1;30(4):603–16.
32. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic High Dose Fraction Radiation Therapy of Extracranial Tumors Using An Accelerator: Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncologica*. Taylor & Francis; 2009 Jul 8;34(6):861–70.
33. Rim CH, Seong J. Application of radiotherapy for hepatocellular carcinoma in current clinical practice guidelines. *Radiation Oncology Journal*. The Korean Society for Radiation Oncology; 2016 Sep;34(3):160–7.
34. Wurm RE, Gum F, Erbel S, Schlenger L, Scheffler D, Agaoglu D, et al. Image guided respiratory gated hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (H-SBRT) for liver and lung tumors: Initial experience. *Acta Oncol*. Taylor & Francis; 2006;45(7):881–9.
35. Eccles C, Brock KK, Bissonnette J-P, Hawkins M, Dawson LA. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2006 Mar 1;64(3):751–9.
36. Briere TM, Beddar S, Balter P, Murthy R, Gupta S, Nelson C, et al. Respiratory gating with EPID-based verification: the MDACC experience. *Phys Med Biol*. 2009 Jun 7;54(11):3379–91.

37. Lovelock DM, Zatzky J, Goodman K, Yamada Y. The effectiveness of a pneumatic compression belt in reducing respiratory motion of abdominal tumors in patients undergoing stereotactic body radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2014 Jun;13(3):259–67.
38. Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Hashimoto S, et al. Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Sep 1;48(2):435–42.
39. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, Maurer CR. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat*. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2010 Oct;9(5):433–52.
40. Jarraya H, Chalayer C, Tresch E, Bonodeau F, Lacornerie T, Mirabel X, et al. Novel technique for hepatic fiducial marker placement for stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Sep 1;90(1):119–25.
41. Voroney J-P, Brock KK, Eccles C, Haider M, Dawson LA. Prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for liver cancer delineation using deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2006 Nov 1;66(3):780–91.
42. Kojiro M. The evolution of pathologic features of hepatocellular carcinoma. In: *Viruses and Liver Cancer*. Elsevier; 2002. pp. 113–22. (Perspectives in Medical Virology; vol. 6).
43. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *European Radiology*. Springer-Verlag; 2009 Dec 22;20(6):1456–67.
44. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. © Thieme Medical Publishers; 2010 Feb 19;30(01):052–60.
45. Herfarth KK, Debus J, Wannemacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol*. 2004;38:100–5.
46. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996 Aug;17(4):343–6.
47. Lencioni R. Evolving strategies in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2011 Jan;54(1):184–6.
48. Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire. *PostU*. 2016 Mar 11;:1–8.

49. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver; 2017 Apr 7;:1–8.
50. Gunsar F. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transplant*. 2017 Mar;15(Suppl 2):59–64.
51. Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg*. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 Sep;98(9):1201–8.
52. Zhang B, Zhu F, Ma X, Tian Y, Cao D, Luo S, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2014 Aug 1;112(2):250–5.
53. 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 Feb 10;34(5):452–9.
54. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002 May;359(9319):1734–9.
55. Lo C. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. W.B. Saunders; 2002 May;35(5):1164–71.
56. Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. W.B. Saunders; 2003 Feb;37(2):429–42.
57. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD004787.
58. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). *European Journal of Cancer*. 2008 Mar;44(4):528–38.
59. Lischalk JW, Repka MC, Unger K. Radiation therapy for hepatobiliary malignancies. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017 Apr;8(2):279–92.

60. Jarraya H, Mirabel X, Taieb S, Dewas S, Tresch E, Bonodeau F, et al. Image-based response assessment of liver metastases following stereotactic body radiotherapy with respiratory tracking. *Radiation Oncology*. BioMed Central; 2013;8(1):24.
61. Tétreau R, Llacer C, Riou O, Deshayes E. Evaluation of response after SBRT for liver tumors. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Mar;22(2):170–5.
62. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. 2001 Sep;35(3):421–30.
63. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2011 Oct 24;118(12):3191–8.
64. Jarraya H, Borde P, Mirabel X, Ernst O, Boulanger T, Lartigau E, et al. Lobulated enhancement evaluation in the follow-up of liver metastases treated by stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jun 1;92(2):292–8.
65. Park J-W, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi J-I, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine; 2008 Dec;49(12):1912–21.
66. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2000 May;32(5):792–7.
67. Sharma B, Martin A, Zerizer I. Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Liver Imaging. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*. Elsevier; 2013 Feb 1;34(1):66–80.
68. Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Nov 18;43(5):852–9.
69. Schmid-Tannwald C, Strobl FF, Theisen D, Muacevic A, Stintzing S, Reiser MF, et al. Diffusion-weighted MRI Before and After Robotic Radiosurgery (Cyberknife®) in Primary and Secondary Liver Malignancies: A Pilot Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2015 Apr;14(2):191–9.
70. Pruvot F-R, Truant S. Major hepatic resection: from volumetry to liver scintigraphy. *HPB (Oxford)*. 2016 Sep;18(9):707–8.

71. Jung J, Yoon SM, Cho B, Choi YE, Kwak J, Kim SY, et al. Hepatic reaction dose for parenchymal changes on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Feb;60(1):96–101.
72. Raoul J-L, Park J-W, Kang Y-K, Finn RS, Kim JS, Yeo W, et al. Using Modified RECIST and Alpha-Fetoprotein Levels to Assess Treatment Benefit in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. Karger Publishers; 2014;3(3-4):439–50.
73. Huang A, Zhang X, Zhou S-L, Cao Y, Huang X-W, Fan J, et al. Detecting Circulating Tumor DNA in Hepatocellular Carcinoma Patients Using Droplet Digital PCR Is Feasible and Reflects Intratumoral Heterogeneity. *J Cancer*. 2016;7(13):1907–14.
74. Lu C-Y, Chen S-Y, Peng H-L, Kan P-Y, Chang W-C, Yen C-J. Cell-free methylation markers with diagnostic and prognostic potential in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Jan 24;8(4):6406–18.
75. Ohri N, Dawson LA, Krishnan S, Seong J, Cheng JC, Sarin SK, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: New Indications and Directions for Future Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 4;108(9):djw133–10.
76. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer*. *BMC Cancer*. BioMed Central; 2010 Sep 3;10(1):475.
77. Huang W-Y, Jen Y-M, Lee M-S, Chang L-P, Chen C-M, Ko K-H, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012 Oct;84(2):355–61.
78. Sanuki N, Takeda A, Mizuno T, Oku Y, Eriguchi T, Iwabuchi S, et al. Tumor response on CT following hypofractionated stereotactic ablative body radiotherapy for small hypervascular hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol*. American Roentgen Ray Society; 2013 Dec;201(6):W812–20.
79. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of Hepatology*. 2016 May;64(5):1090–8.
80. Chen S-W, Lin L-C, Kuo Y-C, Liang J-A, Kuo C-C, Chiou J-F. Phase 2 Study of Combined Sorafenib and Radiation Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2014 Apr;88(5):1041–7.

81. Sangro B, Gomez-Martin C, la Mata de M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2013 Jul;59(1):81–8.
82. Lee JH, Lee J-H, Lim Y-S, Yeon JE, Song T-J, Yu SJ, et al. Adjuvant Immunotherapy With Autologous Cytokine-Induced Killer Cells for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1383–6.
83. Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp LL, Galli M, West A, McLaughlin NM, et al. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Research*. American Association for Cancer Research; 2012 Jul 1;72(13):3163–74.
84. Lin C-C, Wang T-E, Liu C-Y, Lin C-P, Liu T-P, Chen M-J, et al. Potentiation of the immunotherapeutic effect of autologous dendritic cells by pretreating hepatocellular carcinoma with low-dose radiation. *Clin Invest Med*. 2008;31(3):E150–9.
85. Kawashita Y, Deb NJ, Garg MK, Kabarriti R, Fan Z, Alfieri AA, et al. An autologous in situ tumor vaccination approach for hepatocellular carcinoma. 2. Tumor-specific immunity and cure after radio-inducible suicide gene therapy and systemic CD40-ligand and Flt3-ligand gene therapy in an orthotopic tumor model. *Radiat Res*. 2014 Aug;182(2):201–10.

AUTEUR : Nom : Durand-Labrunie Prénom : Jérôme

Date de Soutenance : 8 juin 2017

Titre de la Thèse : Traitement par radiothérapie stéréotaxique de carcinomes hépatocellulaires : Résultats d'une étude de phase II

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Oncologie radiothérapie

DES + spécialité : Oncologie option radiothérapie

Mots-clés : radiothérapie stéréotaxique ; carcinome hépatocellulaire

Résumé :

La transplantation hépatique est le traitement standard des carcinomes hépatocellulaires non métastatiques cependant la plupart des patients ne sont pas opérables en raison de comorbidités. L'objectif est d'évaluer le taux de contrôle local, la survie globale, et la toxicité à 18 mois de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Il s'agit d'une étude de phase II prospective multicentrique. Pour être inclus dans l'essai, les patients devaient avoir un carcinome hépatocellulaire, non métastatique, unique, avec une taille comprise entre 1 et 6 cm, associé à une cirrhose avec un score de Child-Pugh A. Les patients ont reçu un traitement par radiothérapie stéréotaxique robotisée CyberKnife® à la dose de 45 Gy en 3 fractions.

Au total 44 patients ont été inclus entre 2009 et 2014. L'âge médian était de 72 ans (43-91), et la taille médiane des lésions de 28 mm (10-60). La survie globale à 18 mois et 24 mois sont de 72% et 69% respectivement. Le contrôle local à 18 et 24 mois sont de 98% et 94% respectivement. La toxicité aiguë biologique hépatique de grade ≥ 3 était la toxicité la plus rapportée, de l'ordre de 20%, bien que sans traduction clinique. La toxicité clinique aiguë ne dépasse pas 5%.

La radiothérapie stéréotaxique comme traitement du carcinome hépatocellulaire permet d'obtenir de bons résultats en termes de contrôle local et de survie globale au prix d'une toxicité faible et acceptable. Le traitement a toute sa place comme traitement de maintien sur liste d'attente de greffe hépatique, et dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires non opérables, et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Éric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric Deutsch

Monsieur le Docteur Stéphane Cattan

Monsieur le Docteur Emmanuel Boleslawski

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Xavier Mirabel