



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2014

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Andres HUERTAS

Le 13 juin 2014

TRAITEMENT DES CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES PAR RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

-

EXPÉRIENCE DE L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE LORRAINE AVEC LE CYBERKNIFE®

Examineurs de la thèse :

M. Didier PEIFFERT	Professeur	Président
M. Ahmet AYAV	Professeur	Juge
Mme Valérie CROISÉ-LAURENT	Professeure	Juge
Mme Hélène BARRAUD	Docteure	Juge
Mme Anne-Sophie BAUMANN	Docteure	Directrice

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2014

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Andres HUERTAS

Le 13 juin 2014

TRAITEMENT DES CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES PAR RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

-

EXPÉRIENCE DE L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE LORRAINE AVEC LE CYBERKNIFE®

Examineurs de la thèse :

M. Didier PEIFFERT	Professeur	Président
M. Ahmet AYAV	Professeur	Juge
Mme Valérie CROISÉ-LAURENT	Professeure	Juge
Mme Hélène BARRAUD	Docteure	Juge
Mme Anne-Sophie BAUMANN	Docteure	Directrice

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle : • « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques » • « DES Spécialité Médecine Générale » • « Gestion DU – DIU »	Professeur Marc DEBOUVERIE Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
 Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT
Professeur de Cancérologie – Radiothérapie

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail.

Je vous suis reconnaissant de m'avoir accueilli dans votre service et de me former à cette belle spécialité qu'est la radiothérapie. Je suis honoré d'apprendre la curiethérapie à vos côtés.

Votre soutien enthousiaste à la réalisation de mes projets professionnels m'a profondément touché.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV
Professeur de Chirurgie Générale

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre ouverture d'esprit et votre soutien à l'esprit de l'Internat m'ont marqué.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de toute ma considération.

A mon Maître et Juge,

Madame la Professeure Valérie Croisé-Laurent
Professeure en Radiologie et Imagerie Médicale

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai été très sensible à votre disponibilité, votre enthousiasme et vos avis éclairés.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect sincère.

A mon Maître et Juge,

Madame la Docteure Hélène BARRAUD
Docteure en Hépatogastro-entérologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A mon Maître, Juge et Directeur de Thèse,

Madame la Docteure Anne-Sophie BAUMANN
Docteure en Radiothérapie

Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Tu m'as convaincu de venir faire mon internat en Lorraine et je t'en remercie. J'apprécie ta bonne humeur, ta disponibilité et ton dynamisme.

Merci de m'avoir conseillé, lu, corrigé et de continuer à partager tes connaissances avec moi.

Que ce travail soit le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Remerciements

Au Dr Aline Henry, pour la chance que j'ai eu de débiter mon internat sous ta bienveillance. Ton dévouement aux patients, ta disponibilité et ta gentillesse ont marqué mes premiers pas à l'hôpital et continuent à être un modèle pour tous les jeunes médecins.

Au Dr Nathalie Crétineau, pour ta patience et tes connaissances. Merci de m'avoir encadré durant mes 6 premiers mois à Nancy.

Aux Dr Sophie Toussaint et Hubert Rousselot pour vos conseils avisés et votre bonne humeur.

Au Pr Ivan Krakowski, pour votre accessibilité et votre sens de l'humour, vos connaissances des soins de support et ce formidable schéma sur la continuité des soins palliatifs qui introduit tous les cours de soins de support en France.

A toute l'équipe du SISSPO et du « 2 droit », le vrai, pas le nouveau. Aux infirmières et infirmiers (Benoît et Rémi, la nécessaire dose de testostérone du service), aux aides-soignantes, aux secrétaires, vous qui avez participé à ma formation, ma bonne humeur et au respect que j'ai pour vous.

Aux Drs Philippe Quétin, Xavier Michel et Mohammed Yacoubi, pour leur gentillesse, leur rigueur et leur disponibilité. Merci de m'avoir enseigné les premiers la radiothérapie.

A toute l'équipe de radiothérapie du CHR de Metz-Thionville, pour leur patience lors de mon 1^{er} stage de radiothérapie. A Romain pour m'avoir expliqué les principes techniques et physiques de notre métier et avoir accepté avec panache défaite sur défaite au squash. A Aurélie, pour ta gentillesse et nos discussions interminables sur la vie amoureuse de Romain et la classe de Lana Del Rey. A Robert, pour ta bonne humeur et ton accent chantant. A Delphine, pour ton enthousiasme de tous les instants, ta curiosité culturelle et nos échanges sur ma belle ville de Paris.

A l'ensemble de l'équipe du service d'ORL du CHU de Nancy. Au Pr Roger Jankowski pour avoir accepté de m'accueillir dans votre service et pour vos connaissances encyclopédiques sur la région naso-sinusienne. Au Pr Cécile Parietti-Winkler, pour votre bienveillance, votre assurance et votre patience. J'ai apprécié nos discussions sur les affres de la carrière hospitalo-universitaire.

Au Dr Bruno Toussaint, pour votre sens de l'humour, votre gentillesse et vos connaissances.

Au Dr Patrice Gallet, pour être resté en mode maniaque durant mes 6 mois à tes côtés. J'ai beaucoup appris auprès de toi et j'ai apprécié ta rigueur autant que ton sens de l'organisation. Ton engagement pour un enseignement de qualité est un exemple pour tous les futurs universitaires. Merci pour ta patience et ta sympathie à mon égard. Au Dr Duc-Trung Nguyen, pour le partage permanent de tes connaissances et pour m'avoir laissé jouer au chirurgien. Champagne ! Au Dr Cécile Rumeau, pour ta disponibilité et pour avoir toujours répondu à mes questions sur l'otologie.

Aux infirmières, aides-soignantes, audiométristes, qui avez supporté mon ignorance et mon flegme tout un été.

A l'équipe de radiologie du CHR de Metz-Thionville. A Christian, Ramona, Adrian, Vincent pour votre patience et le courage d'avoir essayé de m'apprendre la radiologie. A Claire, pour ta gentillesse et tes tentatives de m'entraîner à la piscine avec Rémi.

A toute l'équipe de l'HJ d'oncologie médicale, pour votre bonne humeur et votre patience. Merci pour tous ces bilans vérifiés qui m'ont rappelé que je n'en aurai plus en radiothérapie.

Au département d'oncologie médicale de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Au Pr Thierry Conroy, vos connaissances et votre rigueur scientifique font l'admiration de tous vos étudiants. Je suis honoré d'avoir bénéficié de votre enseignement.

Au Dr Lionnel Geoffrois, pour votre disponibilité, vos connaissances et votre bienveillance. Au Dr Mathilde Deblock, pour ta gentillesse et ton écoute sans faille, ta bonne humeur et ta constance. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Au Dr Céline Gavaille. Malgré le mauvais timing de mes passages en oncologie médicale, j'ai apprécié chaque moment passé en ta compagnie. Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur et les vanes dont tu arroses Lionnel.

Au Dr Maria Rios, merci de m'avoir fait confiance. J'ai apprécié votre rigueur et votre gentillesse.

Au Dr Marie-Christine Kaminsky pour vos compétences et vos conseils avisés.

Au Dr Lionel Uwer, pour votre dévouement auprès des patients.

Au Dr Béatrice Weber, j'aurais aimé profiter davantage de votre expérience.

A toutes les équipes soignantes d'oncologie médicale, pour vos compétences et votre gentillesse. Bien que seulement de passage dans vos services, vous m'avez toujours accueilli comme si j'étais « votre » interne.

A Madame Julia Salleron, pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre patience et les réponses que vous m'avez apportées concernant l'analyse statistique.

Au Dr Cédric Baumann, pour avoir lu et corrigé ce travail. Désolé qu'Anne-Sophie vous ai débauché pour me donner un coup de main.

Au département de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Aux Drs Véronique Beckendorf et Claire Charra-Brunaud. J'ai apprécié votre disponibilité et votre gentillesse. J'espère pouvoir profiter de votre expérience et votre enseignement dans les mois qui suivront.

Au Dr Valérie Bernier-Chastagner, pour votre enthousiasme et votre dévouement envers les enfants. Merci de m'avoir encadré lors de mon premier travail d'écriture, que je serai ravi de mener à terme.

Aux Drs Pierre Graff et Hinda Mecellem, pour m'avoir transmis une partie de leur expérience en radiothérapie ORL. Merci d'avoir développé mon intérêt pour cette sur-spécialisation.

Aux Dr Mihaï Levitchi et Ciprian Chira, j'espère pouvoir apprendre à vos côtés durant le reste de mon internat.

Au Dr Guillaume Vogin. Pour le plaisir d'avoir rencontré la légende de la trachéotomie en urgence. Pour ta bienveillance auprès des internes, tes connaissances en radiobiologie et ton esprit *EBM*. Merci pour ton soutien dans mes projets professionnels.

Au Dr Sophie Renard-Oldrini. Pour ta gentillesse, ta disponibilité et le compagnonnage durant les 3 mois sous ton aile. Pour le souvenir du désappareillage ORL en V.O. non sous-titrée « ouvra la boca ». Désolé de ne pas rester jusqu'au bout du semestre.

A toute l'équipe de physique, pour leur compétence et leur patience envers les pauvres internes que nous sommes. Merci aux Drs Isabelle Buchheit et Vincent Marchesi pour m'avoir éclairé sur le fonctionnement du CyberKnife® et sa dosimétrie spécifique. Merci à Fleur, Sandrine, Karine, Nicolas et Florent pour leur écoute attentive et leur aide. Merci aux DQPRM successifs.

A tous les manipulateurs de radiothérapie et curiethérapie de l'ICL, merci pour l'excellente ambiance de travail et vos conseils souvent précieux.

Merci à toute l'équipe du 1^{er} Droit, j'ai adoré travailler avec vous et votre bonne humeur. Merci à Marion C., Marion S., Clément, Clémence, Amandine, Jennifer, Aurélie, Gaëlle, Cindy, Marie, Caroline et Caroline, Mélanie, Séverine, Anne, Claudie, Véro, Laïla, Manue et à Anne-la-chef pour tenir tout ce beau monde.

Au Dr Hélène Taste-George, pour m'avoir confié le travail que tu avais commencé et ta disponibilité.

Au Dr Guillaume Oldrini, pour ton aide et ta disponibilité de tous les instants lorsque mes lacunes radiologiques se font trop ressentir. Merci pour ta gentillesse et au plaisir de travailler ensemble.

A mi madre, por todo lo que has hecho, sigues haciendo y haràs para tus hijos. Por todos los sacrificios, y el apoyo que me prestastes. Gracias por haber siempre creído en mí y por la paciencia que tienes. No tengo suficiente vocabulario español para agradecerte como lo quisiera. Gracias por ser la madre que eres.

A ma sœur, Patricia, à notre complicité. Désolé de ne pas avoir été plus présent et de ne pas t'avoir aidé comme j'aurais dû. J'espère que tu trouveras ta voie comme j'ai trouvé la mienne.

A Rodrigo, Chiqui, Sergio, Gisela. Pour le soutien que vous m'avez toujours apporté. Merci pour votre présence et votre affection.

A toda la familia que quedo en Colombia. Por el cariño que sobrevive a la distancia.

A Jean-François et Manuëla, pour m'avoir accueilli dans votre famille. Merci pour vos encouragements, votre gentillesse et votre soutien sans faille.

A Eliane, Agnès, aux Loichot, aux Hoyet, aux Bélorgey « de Gif » et J.J. pour tous les bons moments que vous m'avez offerts et qui ont égayé des vacances souvent studieuses.

A mes camarades d'externat, qui avez partagé ces 6 années d'études entrecoupées de moments de folie et soirées mémorables : Michaël, Chloé, Marguerite, Barbara, Camille, Sabrina, Bastien.

A mes vieux copains, qui malgré les rares retrouvailles depuis 4 ans, sont toujours présents : Jérémy, Jérémie, Guillaume, Philippe, Alexandra, Elodie, Felipe.

Aux copains made in Nancy, sans qui l'internat serait moins cool : Nelly, Rémi, Jean-Christophe, Marylisa, Cyril, Paul, Rodolphe.

A mes co-internes, pour l'entraide et la bonne ambiance tout au long de nos stages : Phi-Phi, Cha-Cha, Alice, Thomas B.B., Thomas S., Arthur, Philippe T., Marie, Claire, Dany l'Africain, Raph le suisse, Maria la russe, François, Myriam, Cyril, Vincent, Anne, Jean-Philippe Godefroy dit « Junior », Camille, Thomas, Julien, Nathalie, Jean-François. Et bien sûr la team ORL : Hélène, Adrien, Sophie, Marion.

Aux internes de radiothérapie de France, Valentine, Coraline, Clément, Charles (merci encore pour la Verveine) et tous les autres. Pour les journées studieuses avec la SFjRO et les soirées déglingue.

Aux camarades de l'APIHNS, pour votre engagement auprès des internes de Lorraine et les moments de réflexion et de rigolade, avec toujours le même but : rendre l'internat en Lorraine meilleur.

A Marion, à notre mois de juin 2014 qui verra passer thèse et mariage. Merci pour ta tendresse et ton amour indéfectible. Merci pour ta patience que mon choix nancéen a mis à rude épreuve. Tu m'as accompagné dans cette aventure depuis le début et une page va bientôt se tourner. J'ai hâte d'écrire la suite avec toi.

A mon père, dont le souvenir a probablement fait naître ma vocation.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

Résumé	19
Introduction	20
Matériels et méthodes	21
Type d'étude	21
Patients	21
Traitement	21
Suivi	22
Recueil des données	23
Analyse statistique	23
Résultats	25
Patients et traitement	25
Contrôle local	25
Survie globale	27
Survie sans progression	29
Evolution de l'alpha-foeto protéine	31
Toxicité	32
Discussion	37
Conclusion	42
Bibliographie	43
Annexe	49

Résumé

Objectifs : Décrire le contrôle local, la survie globale, la survie sans progression et la toxicité de la radiothérapie stéréotaxique (RTS) par Cyberknife® et rechercher les facteurs associés dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) non opérables.

Matériel et méthodes : Les dossiers de 77 patients totalisant 97 CHC traités entre 2007 et 2013 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine ont été étudiés de manière rétrospective. Le plan de traitement prévoyait 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80%. La réponse thérapeutique a été évaluée selon les critères RECIST. Le contrôle local, la survie globale et la survie sans progression ont été décrites par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Le suivi médian était de 12 mois. Le contrôle local était de 99% à 1 an et 2 ans, avec un cas unique de récurrence intra-cible. La survie globale était de 83,1% à 1 an et 57,5% à 2 ans. La survie sans progression à 1 et 2 ans était respectivement de 72,7% et 52,9%. En analyse multivariée, le sexe féminin (HR 7,6 [2,9-19,3]), l'antécédent de traitement local (HR 0,10 [0,01-0,80], le stade BCLC (HR 3,96 [1,45-10,78] et le diamètre tumoral (HR 7,25 [2,01-26,14]) étaient des facteurs pronostiques de survie globale. Un score de Child B (HR 4,41 [1,32-14,74]), un nombre de lésions supérieur à un (HR 7,06 [2,14-23,28]) et la localisation tumorale dans le foie gauche (HR 3,48 [1,12-19,86]) étaient significativement associés à une plus grande toxicité hépatique.

Conclusion : La RTS est un traitement ablatif simple, efficace en termes de contrôle local, peu invasif et bien toléré. La toxicité est majoritairement liée au terrain cirrhotique. Des études prospectives sont nécessaires pour définir sa place dans la stratégie thérapeutique.

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente, généralement développée sur un terrain cirrhotique (90% des cas dont 70% d'origine alcoolique en France et Occident) (1). Deuxième cause de mortalité par cancer (746 000 décès en 2012), le CHC est avec 800 000 nouveaux cas par an dans le monde, le cinquième type de cancer le plus fréquent chez l'homme et le neuvième chez la femme (2).

Le traitement de référence des CHC localisés reste la transplantation hépatique ou la chirurgie d'exérèse. L'ablation par radiofréquence (RFA) ou la chimio-embolisation transartérielle (TACE) sont les traitements locaux validés en attente de transplantation hépatique ou chez les patients inopérables.

La radiothérapie a longtemps été absente des recommandations internationales pour la prise en charge des CHC (3). La radiothérapie conformationnelle avait une place limitée dans le traitement des CHC localisés du fait de l'irradiation importante de tissu sain hépatique (4). La radiothérapie stéréotaxique (RTS) permet de délivrer de fortes doses dans la tumeur avec une épargne importante des tissus adjacents. Les premiers résultats dans les tumeurs hépatiques ont été rapportés dès 1995 par Blomgren et al (5). Le Cyberknife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, California, USA) est un accélérateur dédié à la stéréotaxie assurant le suivi en temps réel de la cible et offrant plusieurs degrés de liberté spatiale (6). Nous présentons dans ce travail les résultats du traitement par Cyberknife® des CHC localisés, réalisé à l'Institut de Cancérologie de Lorraine entre 2007 et 2013.

Matériels et méthodes

Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle pronostique à visée descriptive et comparative, monocentrique, reprenant les dossiers de tous les patients traités pour des CHC par Cyberknife® de juillet 2007 à octobre 2013, à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL).

Patients

Les patients étaient incluables dans l'étude s'ils avaient satisfait les critères de sélection pour le traitement et débuté au moins une séance d'irradiation. Les critères de sélection pour le traitement étaient : un score ECOG 0-2, une lésion non opérable (contre-indication liée au patient ou à la tumeur), une lésion ≤ 6 cm, moins de 3 lésions au total, un diagnostic histologique ou une lésion répondant aux critères diagnostiques de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (7), une classe Child-Pugh A ou B. Etaient exclus les patients ayant une contre-indication à la pose des grains fiduciels intra-hépatiques.

Le bilan initial comportait un scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste et au mieux une IRM hépatique (séquences FAT SAT T2, écho gradient FAT SAT T1 avant injection et 3D LAVA dynamique) ainsi qu'un bilan biologique comportant le dosage des ALAT, ASAT, bilirubine totale et conjuguée, α -FP, NFS, TP, TCA, INR, créatininémie et albuminémie.

Tous les dossiers ont été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire. Tous les patients ont donné un consentement éclairé avant le traitement.

Traitement

Au moins une semaine avant le scanner de planification, 2 à 4 grains fiduciels en or radio-opaques étaient implantés par ponction sous échographie au cours d'une hospitalisation de 48H pour surveillance. La procédure d'implantation des grains d'or a été décrite ailleurs (8). Un système personnalisé de contention de type matelas à dépression était utilisé en position de traitement (décubitus dorsal, bras le long du corps). Le scanner de planification, comprenait 2 acquisitions en coupes millimétriques, à 40 secondes et 70 secondes après injection de produit de contraste iodé.

Les volumes cibles contourés étaient :

- le GTV correspondant à la lésion prenant le contraste à la phase artérielle avec un wash-out à la phase veineuse (aide au contourage possible avec IRM pré-thérapeutique et fusion d'image si possible)
- le CTV correspondant au GTV avec une marge isotropique de 5 à 10 mm
- le PTV correspondant au CTV avec une marge isotropique de 2 à 4 mm.

Les organes à risque étaient : le foie, l'estomac, le duodénum, les reins, la moelle épinière, le cœur, les poumons et les anses digestives.

Un traitement préventif des nausées par ondansétron 8 mg était prescrit 1h avant chaque irradiation puis 6 heures après, à tous les patients.

La dose prescrite était de 45 Gy sur l'isodose 80%, en 3 fractions, 2 fractions par semaine sur 6 à 10 jours. Les contraintes de doses à respecter sont rapportées dans le Tableau 1. Les patients étaient traités avec un appareil dédié à la RTS, le Cyberknife®, par des photons de 6MV, avec le système Synchrony®, permettant le suivi de la cible grâce aux grains fiduciels et une synchronisation au cycle respiratoire.

Tableau 1. Contraintes dosimétriques pour un traitement hypofractionné en 3 fractions

Organes	Contraintes
Foie	D33% < 21 Gy D50% < 15 Gy
Reins droit + gauche	D35% < 15 Gy en 3 fractions
Rein droit ou gauche (unique)	V15 < 33%
Cœur	Dmax 30 Gy
Estomac	Dmax 24 Gy
	D5cc < 21 Gy
Duodénum	Dmax 24 Gy V15 < 5cc
Moelle épinière	Dmax < 18 Gy
Poumons droit + gauche	V20 < 20% V10 < 30%

Suivi

Les patients étaient suivis tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois avec un examen clinique, un bilan biologique et radiologique (TDM et/ou IRM). La toxicité immédiate était définie comme les effets indésirables survenus entre le premier et le dernier jour de traitement, la toxicité aiguë correspondait aux effets survenus dans les trois mois après irradiation et la toxicité tardive, après trois mois. Les toxicités étaient évaluées selon les

critères Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. La Radiation Induced Liver Disease (RILD) classique était définie comme une hépatomégalie anictérique associée à une ascite non carcinomateuse (9) et/ou un taux de phosphatases alcalines supérieur à 2 fois la limite supérieure normale ou la valeur avant traitement, le tout survenant entre 2 semaines et 3 mois après l'irradiation. La RILD non-classique était définie comme une élévation des transaminases supérieure à 5 fois la limite supérieure normale ou une dégradation du score de Child-Pugh de 2 points ou plus en l'absence de RILD classique (10).

La réponse au traitement était évaluée sur les imageries de suivi selon les critères Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST 1.1) (11). La progression intra-cible était définie comme une progression dans le PTV et la progression extra-cible correspondait aux récives hépatiques hors du PTV.

Recueil des données

Les données de suivi clinique ont été recherchées dans les observations médicales et les courriers médicaux présents dans le dossier médical de l'ICL. Lorsque des données étaient manquantes, le dossier médical du service d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Nancy a été consulté, si le patient en avait un. En l'absence de données dans ces deux dossiers, les derniers courriers médicaux ont été demandés par téléphone au service d'hépatologie qui suivait le patient. En dernier recours, le médecin traitant a été contacté pour connaître le devenir du patient.

Les données d'évaluation radiologiques ont été consultées sur les comptes-rendus des imageries de suivi, disponibles dans le dossier médical ou sur le système PACS du CHU de Nancy. Les patients dont l'évaluation radiologique avait été faite hors du CHU de Nancy ou de l'ICL et qui présentaient une évolution d'après le radiologue, voyaient leur dossier présenté en RCP des tumeurs hépatiques. Les imageries étaient revues par un radiologue du CHU et la ré-interprétation disponible sur le compte-rendu de la RCP.

Analyse Statistique

Les variables continues ont été décrites par la médiane, le minimum et le maximum ; les variables catégorielles par des pourcentages. La date d'origine pour l'ensemble des analyses de survie était la date de la dernière séance d'irradiation réalisée. Pour chacune des analyses, si l'évènement n'était pas observé au cours du suivi du patient, ce dernier était censuré à la date de dernière nouvelle. La date de point était au 28 février 2014.

Pour l'analyse de la survie globale, l'évènement considéré était le décès quelle que soit la cause. Pour l'analyse de la survie sans progression, l'évènement considéré était la progression ou le décès quelle que soit la cause si la progression n'avait pas eu lieu. Pour

l'analyse de l'incidence de la toxicité hépatique, l'évènement considéré était la survenue de RILD et/ou d'ascite. L'incidence de chaque évènement a été décrite par la méthode de Kaplan-Meier. L'influence des facteurs pronostiques sur la survenue de chaque évènement a été étudiée par des analyses bivariées à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox. Les seuils pour les paramètres numériques ont été déterminés pour maximiser la vraisemblance du modèle de Cox. Les facteurs ayant un niveau de significativité inférieur à 0,2 en analyses bivariées ont été introduits dans un modèle de Cox multivarié. La simplification de ce modèle a été réalisée par une procédure pas à pas avec remise en cause (Stepwise selection). Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

Une analyse en sous-groupe chez les patients ayant progressé et toujours en vie à la date de point a été réalisée à la recherche de facteurs pronostiques afin de s'affranchir des facteurs jouant sur la survie.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9 .2.

Résultats

Patients et traitement

Les caractéristiques des patients et du traitement sont résumées dans le tableau 2. Soixante-dix-sept patients consécutifs ont été traités de juillet 2007 à octobre 2013. Tous ont été inclus, avec un suivi médian de 12 mois. Soixante et un patients ont été traités pour une lésion isolée, 8 patients pour deux lésions synchrones, 4 patients pour 2 lésions métachrones, 2 patients pour 2 lésions synchrones puis une troisième métachrone et 2 patients pour une lésion isolée puis 2 lésions métachrones et synchrones, soit un total de 97 cibles. Seuls 3 patients ont développé un CHC sur foie sain et près de la moitié des cirrhoses étaient liées à l'alcool (42,9%). La majorité des patients étaient classés Child-Pugh A5 (64,9%) et seulement 12 patients avaient reçu un traitement antérieur sur la cible. La dose totale médiane était de 45 Gy, dose effectivement prescrite pour 87 lésions (89,7%). Huit patients ont été traités 2 fois par RTS, pour des lésions différentes. Le diamètre tumoral médian était de 24 mm pour un GTV médian de 11,7 ml.

Contrôle local

Le contrôle local est de 99% à 1 an et 2 ans. Il n'y a qu'un cas de poursuite évolutive intra-cible, chez un patient avec une lésion unique de 53 mm classée T11b selon l'AJCC, déjà traitée par TACE. Le patient a présenté une hémorragie digestive par rupture de varices cardio-tubérositaires un mois après la radiothérapie avec un scanner montrant une évolution tumorale hépatique intra et extra-cible majeure.

La Figure 6 montre l'évolution d'une lésion du segment VIII.

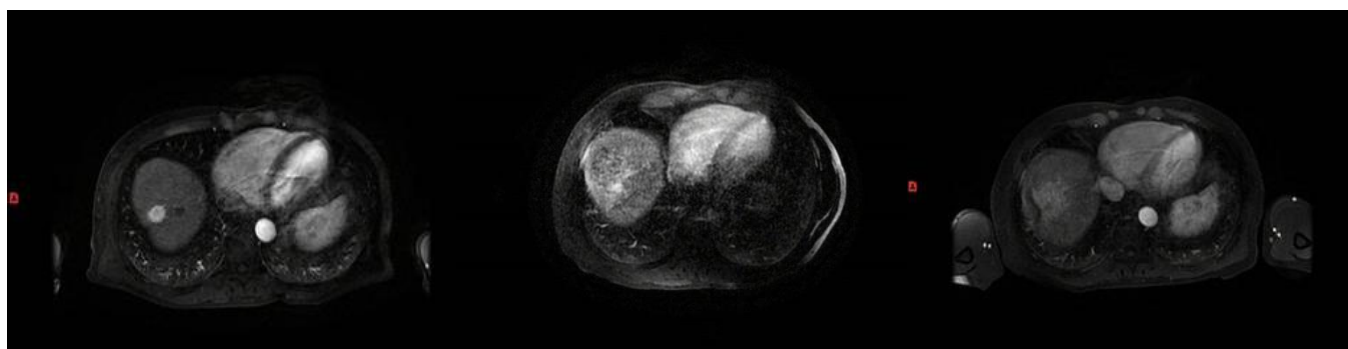


Figure 6. IRM hépatique d'un CHC du segment VIII, en séquence LAVA dynamique au temps artériel après injection de Gadolinium. De gauche à droite : Au diagnostic, à 6 mois avec une réponse partielle, à 12 mois avec réponse complète

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et du traitement

Caractéristiques		Nombre de patients (%) ou médiane (min-max)
Sexe	M	58 (75,3 %)
	F	19 (24,7 %)
Age (années)		71 (44-91)
ECOG Performance Status	0	29 (37,7 %)
	1	41 (53,2 %)
	2	6 (7,8 %)
	3	1 (1,3 %)
Cause de la cirrhose	Alcoolique	33 (42,9 %)
	Virale	21 (27,3 %)
	NASH	7 (9,1 %)
	Autre	13 (16,9 %)
Classe Child-Pugh	A5	50 (64,9 %)
	A6	16 (20,8 %)
	B7	8 (10,4 %)
	> B7	3 (3,9 %)
BCLC Score	A	35 (45,5 %)
	B	6 (7,8 %)
	C	36 (46,7 %)
Okuda Score	1	67 (87 %)
	2	10 (13 %)
CLIP Score	0	53 (68,8 %)
	1	21 (27,3 %)
	2	3 (3,9 %)
MELD	Médiane	9,79 (6,4-25,26)
	<9	23 (29,9 %)
	9-19	52 (67,5 %)
	19-29	2 (2,6 %)
AFP (ng/ml)		6,8 (1,5-23672)
Nombre de lésions	1	67 (87 %)
	2	10 (13 %)
Diamètre tumoral médian (mm)		24 (7-63)
AJCC TNM Stage (toutes les cibles)	I	22 (28,6 %)
	II	68,9 (68,8 %)
	IIIa	1 (1,3 %)
	IIIb	1 (1,3 %)
Traitement antérieur (toutes les cibles)	Aucun	65 (84,4 %)
	TACE	8 (10,4 %)
	Chirurgie	2 (2,6 %)
	RFA	2 (2,6 %)
Dose totale (Gy)		45 (15-60)
GTV (ml)		11,7 (0,7-120,7)
Volume hépatique (ml)		1777 (930-3098)
Volume de foie sain (Volume hépatique – GTV) (ml)		1770 (909-3056)

Abréviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer staging system (13) ; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program staging system (14); MELD, Mayo Clinic End Stage Liver Disease score (15); AFP, α -fetoprotéine; AJCC, American Joint Committee Against Cancer (16); GTV, Gross Tumor Volume

Survie globale

La survie globale était de 83,1% [72,1- 90,0] à 1 an et 57,5% [42,5- 69,0] à 2 ans (Figure 1). La médiane de survie était de 3,2 ans mais il ne restait que 4 patients avec un suivi à 3 ans. En analyse bivariée, les femmes présentaient un plus gros risque de décès que les hommes (HR 3,46 [1,52-7,88]), de même que les patients âgés de plus de 75 ans (HR 2,42 [1,05-5,56]). La mortalité était également significativement plus élevée lorsque le rapport PTV/foie était supérieur à 0,08 (HR 3,46 [1,28-9,83]). En analyse multivariée, les facteurs pronostiques indépendants étaient le sexe féminin (7,60 [2,99-19,31]), un stade BCLC B ou C (3,95 [1,45-10,78]), une somme du diamètre des lésions ≥ 2 cm (7,24 [2,01-26,14]) et le traitement antérieur à l'irradiation (HR 0,11 [0,01-0,87]). La progression et la toxicité hépatique n'étaient pas significativement associées à un plus grand risque de décès. Les résultats détaillés sont présentés dans le Tableau 3.

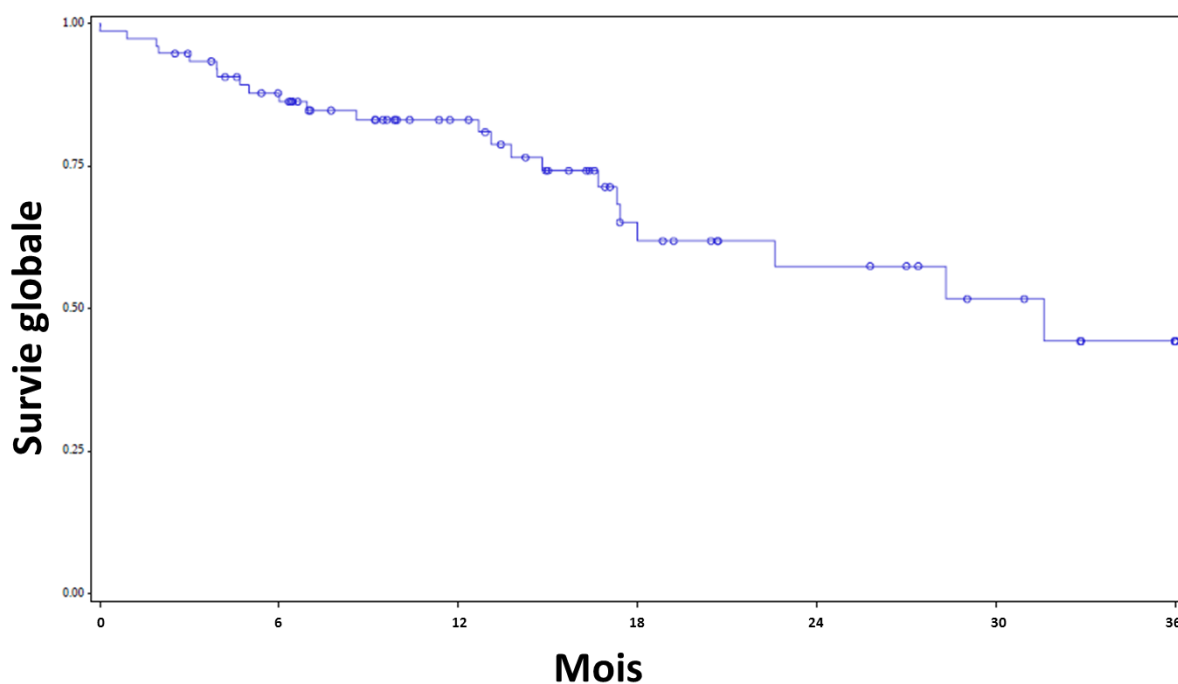


Figure 1. Courbe de survie globale

Parmi les 25 décès en cours de suivi, 8 étaient liés aux complications de la cirrhose (insuffisance hépatique sévère, rupture de varices oesophagiennes), 6 étaient liés à un sepsis non contrôlé, 3 étaient dus à un cancer associé (ORL, vessie, poumon) et 4 décès étaient déclarés de cause inconnue. Un patient est décédé des complications post-transplantation hépatique, un patient suite à une insuffisance rénale aiguë après injection de produit de contraste iodé et seulement 2 décès étaient liés à l'évolution métastatique du CHC.

Tableau 3. Facteurs pronostiques de survie globale

Variable	Analyse bivariée		Analyse multivariée	
	HR 95% CI	p	HR 95% CI	p
Sexe				
Féminin vs Masculin	3,46 [1,52-7,88]	0,0030	7,60 [2,99-19,31]	<0,0001
Age (années)				
>75 vs ≤75	2,42 [1,05-5,56]	0,0370		
ECOG				
2 vs 0-1	2,65 [0,66-10,63]	0,1693		
Child-Pugh Score				
≥ 7 vs <7	1,24 [0,42-3,68]	0,6897		
BCLC				
B-C vs A	1,80 [0,75-4,32]	0,1847	3,95 [1,45-10,78]	0,0071
CLIP				
1-2 vs 0	1,44 [0,60-3,42]	0,4062		
Okuda				
2 vs 1	1,54 [0,52-4,56]	0,4273		
MELD				
≥10 vs <10	1,04 [0,45 2,42]	0,9153		
AFP initiale (ng/ml)				
≥15 vs <15	2,08 [0,91-4,78]	0,0813		
Somme du diamètre des lésions				
≥ 2 cm vs < 2 cm	3,07 [0,91-10,34]	0,0699	7,24 [2,01-26,14]	0,0025
TNM				
II/IIIa/IIIb vs I	2,11 [0,71-6,21]	0,1749		
Nombre de lésions				
2-3 vs 1	0,80 [0,18-3,47]	0,7714		
Traitement antérieur				
Oui vs Non	0,21 [0,02-1,58]	0,1316	0,10 [0,01-0,80]	0,0302
Toxicité hépatique (Ascite+RILD)				
Oui vs Non	1,18 [0,40-3,49]	0,7551		
Progression				
Oui vs Non	0,72 [0,24 2,15]	0,5609		
PTV/foie				
≥0,08 vs <0,08	3,56 [1,28-9,83]	0,0143		

Survie sans progression

La survie sans progression à 1 et 2 ans était respectivement de 72,7% [60,3% - 81,7%] et 52,9% [37,4% - 66,2%] (Figure 2). Le temps avant progression médian était de 9 mois (0-38) pour une SSP médiane à 24 mois. Le sexe féminin, un score MELD ≥ 10 , un stade BCLC B ou C et une somme du diamètre des lésions ≥ 2 cm étaient des facteurs de risque significatifs de diminution de la survie sans progression, en analyse multivariée (Tableau 4). A la date de point, il y avait 13 cas de progression dont la majorité intra-hépatique extra-cible (Tableau 5).

L'analyse en sous-groupe spécifique de la progression (les patients sans progression et décédés ainsi que les patients sans progression et vivants aux dernières nouvelles ayant été censurés) retrouvait uniquement un score MELD ≥ 10 (HR 11,440 [2,157-60,676 ; $p=0,0042$) et l'antécédent de traitement sur la lésion irradiée (HR 8,662 [1,847-40,625 ; $p=0,0062$) comme facteurs de risque de progression, en analyse multivariée.

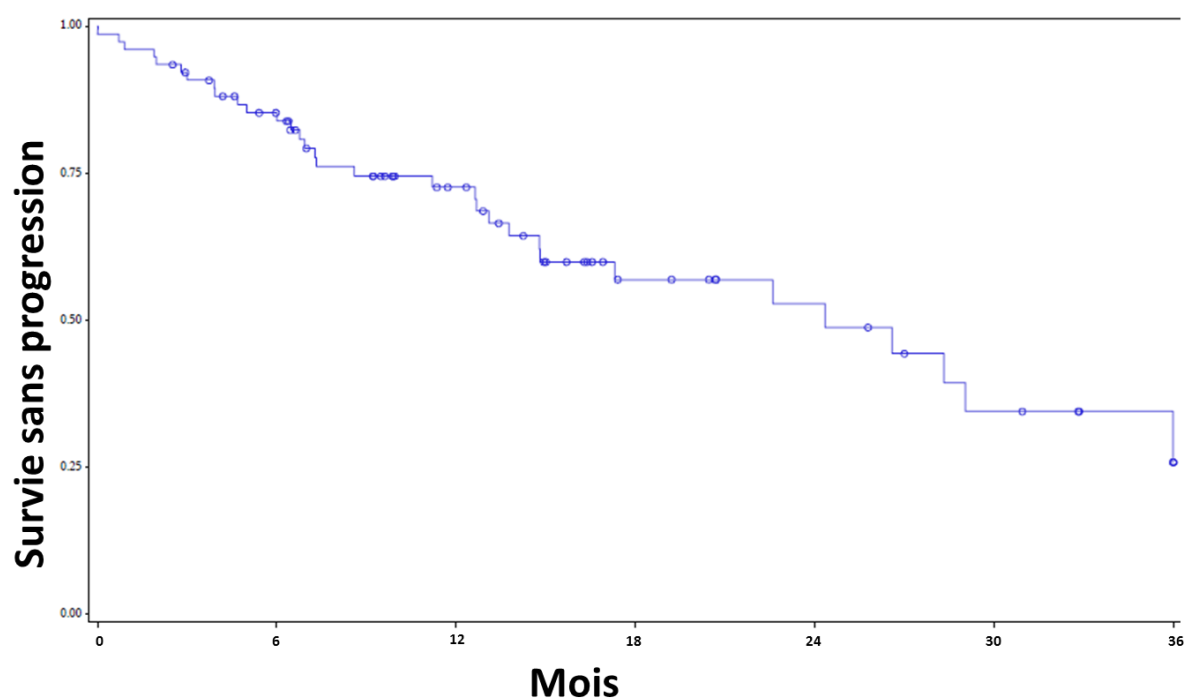


Figure 2. Courbe de survie sans progression

Tableau 4. Facteurs pronostiques de survie sans progression

Variable	Analyse bivariée		Analyse multivariée	
	HR 95% CI	p	HR 95% CI	p
Sexe				
Féminin vs Masculin	2,11 [1,02-4,37]	0,0429	3,06 [1,35-6,96]	0,0074
Traitement antérieur				
Oui vs Non	1,04 [0,39-2,74]	0,9276		
Child-Pugh Score				
≥7 VS < 7	1,31 [0,53-3,02]	0,5527		
BCLC				
B-C vs A	2,15 [1,02-4,56]	0,0440	3,41 [1,43-8,14]	0,0056
CLIP				
1-2 vs 0	1,85 [0,90-3,80]	0,0928		
Okuda				
2 vs 1	2,14 [0,92-4,98]	0,0767		
Nombre de lésions				
2-3 vs 1	1,51 [0,51-4,45]	0,4459		
Somme de la taille des lésions				
≥ 2 cm vs < 2 cm	2,09 [0,86-5,09]	0,1034	2,96 [1,17-7,47]	0,0209
TNM				
II/IIIa/IIIb vs I	1,52 [0,66-3,53]	0,3211		
Age (années)				
>75 vs ≤75	1,72 [0,86-3,46]	0,1240		
MELD				
≥10 vs <10	1,67 [0,81-3,44]	0,1569	2,06 [0,99-4,28]	0,0516
AFP initiale (ng/ml)				
≥15 vs <15	1,73 [0,84-3,58]	0,1348		
PTV/foie				
≥0,08 vs <0,08	2,34 [0,89-6,18]	0,0848		

Tableau 5. Sites de récidence

Site de progression	Nombre total de progression n=13 (%)
Hépatique intra-cible	1 (7,7%)
Hépatique extra-cible	9 (69,2%)
Intra-hépatique extra-cible + métastatique	2 (15,4%)
Métastatique	1 (7,7%)

Intra-cible : dans le PTV ; extra-cible : en dehors du PTV

Evolution de l'alpha-foeto protéine

Parmi les 23 patients ayant une α -FP pré-thérapeutique supérieure à 15 ng/mL, 17 ont eu un suivi biologique ≥ 3 mois. Parmi les 12 patients dont la maladie était contrôlée au dernier bilan d'imagerie, 11 avaient une α -FP diminuée. Le seul patient dont le taux d' α -FP avait augmenté alors qu'il n'avait aucun signe radiologique d'évolution, est décédé suite à un sepsis, 3 mois après l'irradiation. Parmi les 5 patients ayant progressé, 2 ont vu leur taux d' α -FP diminuer. Le Tableau 6 détaille ces résultats.

Tableau 6. Evolution de l' α -FP au cours des 12 premiers mois chez les patients avec un suivi > 3 mois dont la valeur pré-thérapeutique était > 15 ng/mL.

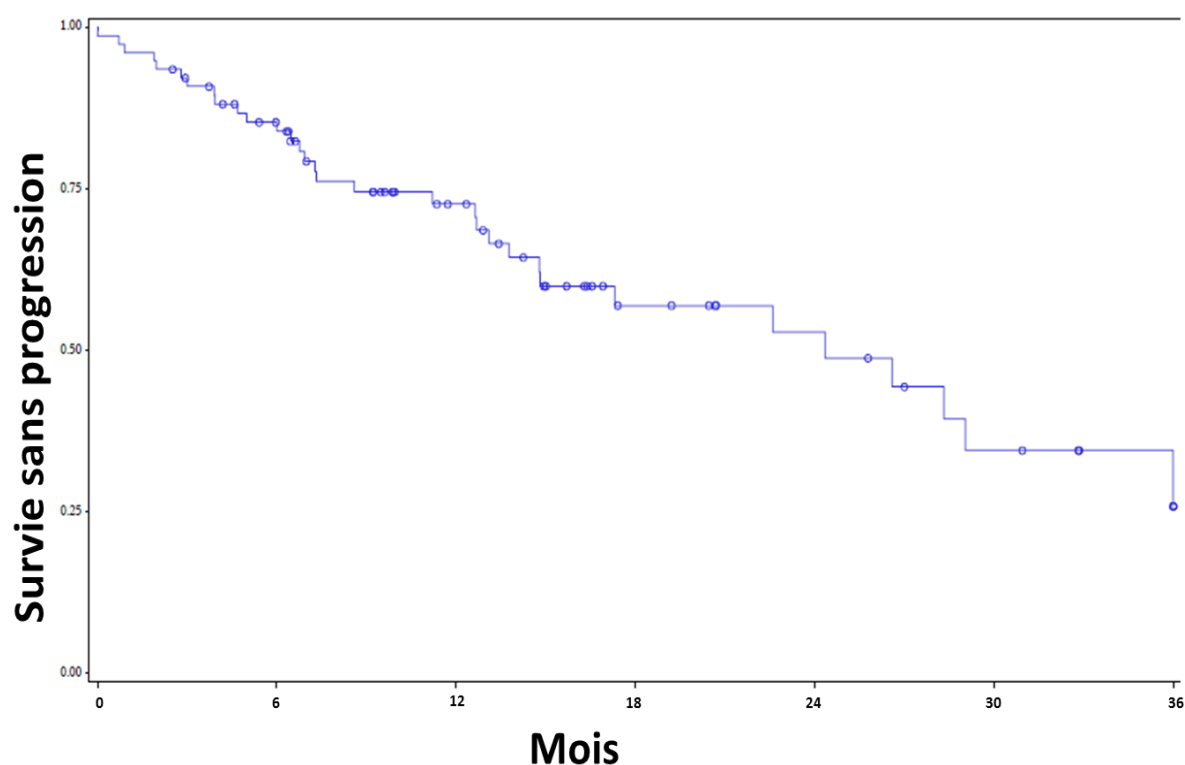
Patient	Durée de suivi (mois)	Progression	α -FP initiale (ng/mL)	α -FP 3 mois (ng/mL)	α -FP 6 mois (ng/mL)	α -FP 12 mois (ng/mL)
1	18	Métastatique	23672	7900	1023	4225
2	31	Aucune	4113	640,6	325	145,4
3	19	Aucune	2850	837	178	34,6
4	3	Aucune*	1754	12120		
5	17	Aucune	1348	30	4,4	14,8
6	3	Aucune	877	598		
7	5	Aucune	290	178		
8	13	Aucune	275	46	ND	ND
9	27	Extra-cible	101	27,8	29	26,4
10	12	Aucune	51,6	4,2	4,3	ND
11	10	Aucune	45,3	13,1	10,1	8,9
12	17	Extra-cible	29	25,7	20,3	28,4
13	7	Aucune	27,4	2,1	ND	
14	9	Métastatique	23,6	30,9	40,5	
15	32	Métastatique	23,6	24,3	25,7	13,9
16	4	Aucune	22,1	11,3		
17	17	Aucune	21,1	5,5	5,1	4,3

* Patient décédé avant la 1^{ère} évaluation radiologique dans un tableau de décompensation oedémato-ascitique

Toxicité

L'incidence de la toxicité hépatique (survenue de RILD et/ou ascite) était de 8,2% (IC_{95%} 3,8% à 17,4%), 16,7% (IC_{95%} 9,2% à 29,3%) et 28,5% (IC_{95%} 15,6% à 48,4%) respectivement à 6 mois, 1 an et 2 ans (Figure 4).

Figure 4. Incidence de la toxicité hépatique



Onze patients (14 %) ont présenté une toxicité immédiate. Les symptômes les plus fréquents en cours de traitement étaient les nausées (grade 1, n=4), l'asthénie (grade 1, n=3), les vomissements (grade 1, n=2) et une épigastralgie (grade 1, n=2). Une patiente est décédée le soir suivant la première irradiation, après hémorragie digestive massive. Sa fonction hépatique s'était aggravée dans les jours précédant le traitement, avec un score de Child-Pugh à C10. Seulement 14 patients ont présenté une toxicité dans les 3 mois suivant le traitement. Cinq patients ont présenté une décompensation oedémato-ascitique dans les trois premiers mois. Le Tableau 6 montre les toxicités aiguës et tardives.

Tableau 6 : Toxicités aiguës et tardives

Toxicités aiguës	n (%)	Toxicités tardives	n (%)
<i>Asthénie</i>	2 (2,6%)	<i>Asthénie</i>	1 (1,3%)
Grade 1	1 (1,3%)	Grade 2	1 (1,3%)
Grade 2	1 (1,3%)	<i>Dermite</i>	1 (1,3%)
<i>Ascite</i>	5 (6,5%)	Grade 1	1 (1,3%)
Grade 1	2 (2,6%)	<i>Nausées</i>	2 (2,6%)
Grade 2	2 (2,6%)	Grade 1	2 (2,6%)
Grade 3	1 (1,3%)	<i>Ascite</i>	8 (10,4%)
<i>Douleur costale</i>	1 (1,3%)	Grade 1	2 (2,6%)
Grade 1	1 (1,3%)	Grade 2	3 (3,9%)
<i>Anorexie</i>	1 (1,3%)	Grade 3	3 (3,9%)
Grade 1	1 (1,3%)	<i>Ulcère Colique</i>	1 (1,3%)
<i>Nausées</i>	2 (2,6%)	Grade 2	1 (1,3%)
Grade 1	2 (2,6%)	<i>Ulcère Gastrique</i>	2 (2,6%)
<i>Gastralgie</i>	3 (3,9%)	Grade 3 (hématémèse)	1 (1,3%)
Grade 1	3 (3,9%)	Grade 4 (perforation)	1 (1,3%)
<i>RILD classique</i>	1 (1,3%)		
<i>RILD non-classique</i>	3 (3,9%)		
<i>Hématémèse</i>	1 (1,3%)		
Grade 5	1 (1,3%)		

La survenue d'ascite était l'évènement le plus fréquent parmi les toxicités tardives avec notamment trois patients ayant une ascite devenue réfractaire au traitement médical. Un patient a présenté à 11 mois un ulcère grade 2 de l'angle colique droit, sur une muqueuse tapissée de nombreuses télangiectasies, avec évolution favorable après 1 mois de traitement par mesalazine. Il avait été traité pour une lésion de 57 mm du segment VI, en contact avec le colon (Figure 5). La dose maximum au colon était de 45,4 Gy en 3 fractions, avec une D10cc de 33,7 Gy. Le volume recevant 30 Gy (V30Gy) était de 16 cc pour une contrainte habituelle < 1cc et le V20Gy était de 38cc pour une contrainte < 20cc.

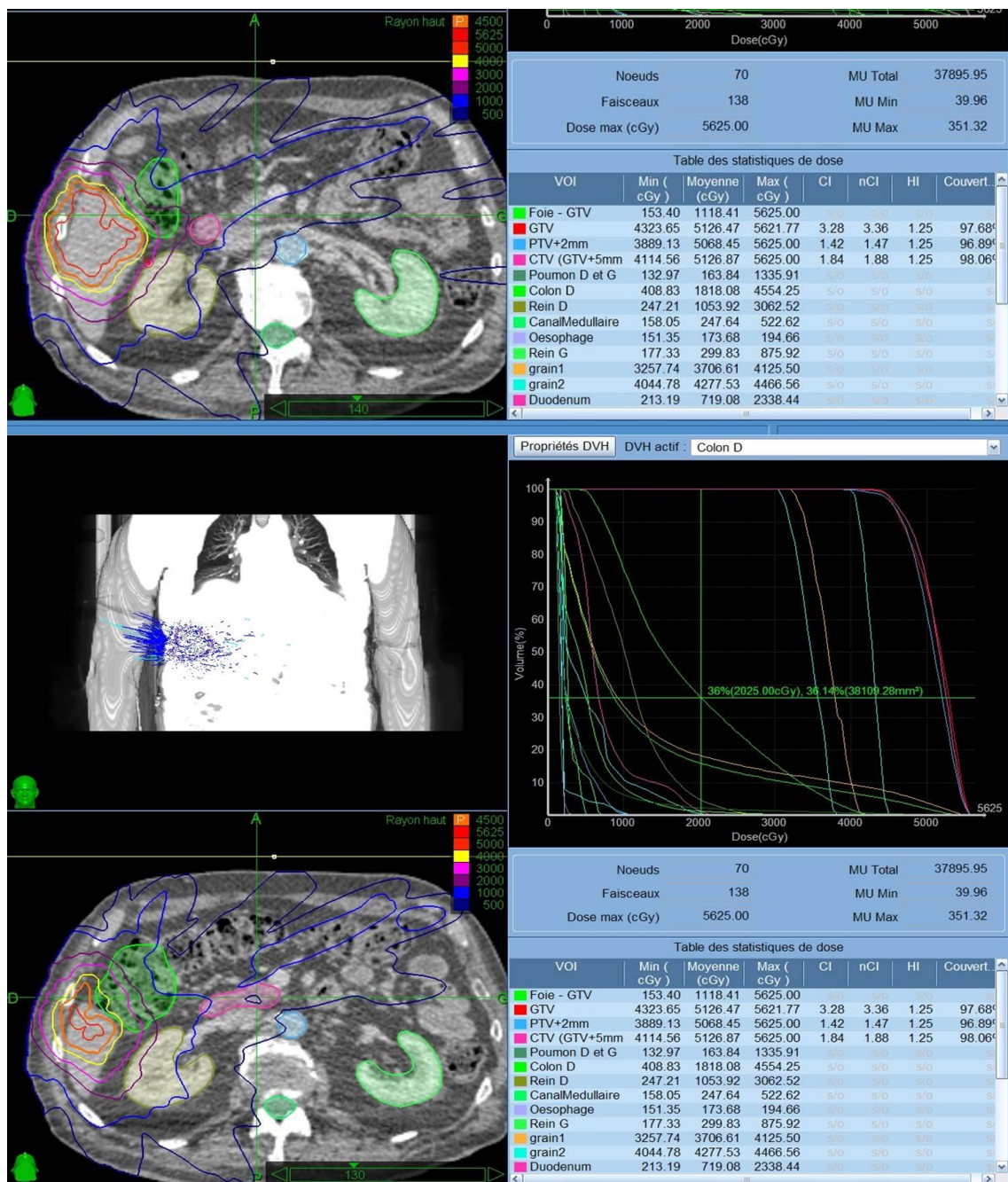


Figure 5. Dosimétrie chez un patient avec une volumineuse lésion du segment VI ayant présenté une ulcération de l'angle colique droit.

Deux patients ont présenté un ulcère gastrique. Le premier a été diagnostiqué suite à une hématomèse 19 mois après l'irradiation. Il s'agissait d'un ulcère de stade Forrest III de la paroi postérieure, dans un contexte d'hypertension portale avec varices oesophagiennes de grade 3 associées. L'examen anatomo-pathologique retrouvait un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire, sans présence d'*Helicobacter pylori*. Les contraintes de doses étaient respectées avec une Dmax à l'estomac de 4,6 Gy (contrainte à 24 Gy).

Le deuxième patient a présenté 21 mois après le traitement un ulcère gastrique, perforé, nécessitant une prise en charge chirurgicale en urgence. Il s'agissait d'un CHC du lobe gauche très proche de l'estomac. Le plan de traitement montrait une dose maximum à l'estomac de 54 Gy et un volume recevant 24 Gy de 9,5 cc. Cette déviation majeure du protocole a fait l'objet d'une discussion en revue de morbi-mortalité.

Un seul patient a présenté un tableau de RILD classique. Ce patient a été traité deux fois pour deux CHC différents à deux ans d'intervalle et a présenté une ascite six semaines après le 2e traitement, associée à une cytolyse hépatique et une dégradation du score CP de 2 points (CP B7 à CP B9). Trois patients ont présenté une RILD non-classique, avec une dégradation de leur score CP de 2 points ou plus dans les 3 mois suivant le traitement. Chez un des patients, la dose moyenne au foie sain était supérieure à la contrainte proposée par le QUANTEC (17 Gy pour 13 Gy recommandés)(10). Dans tous les cas, nos contraintes de dose/volume au foie étaient respectées.

Une analyse bivariée puis multivariée a été conduite. Un score de Child B, la localisation tumorale dans le foie gauche et un nombre de lésions supérieur à 1 étaient significativement associés à une plus grande toxicité hépatique (Tableau 7). La durée totale et moyenne d'irradiation, le nombre de faisceaux et la dose moyenne au foie n'étaient pas significativement associés à la toxicité. De même, le volume de foie recevant 10 Gy (V10), 15 Gy (V15), 21 Gy (V21) et 30 Gy (V30) n'était pas un facteur de risque de toxicité hépatique.

Tableau 7. Facteurs prédictifs de toxicité hépatique

Variable	Analyse bivariée		Analyse multivariée	
	HR 95% CI	<i>p</i>	HR 95% CI	<i>p</i>
Child				
≥7 vs <7	9,06 [1,81-45,26]	0,0072	4,40 [1.31-14,73]	0,0160
Nombre de lésions				
>1 vs 1	6.09 [1.90-19.44]		7,06 [2,14-23,27]	0,0013
Traitement antérieur				
Oui vs Non	0,42 [0,05-3,29]	0,4135		
Child-Pugh Score				
≥ 7 vs < 7	9,06 [1,81-45,26]	0,0072		
Somme de la taille des lésions				
≥ 2 cm vs < 2 cm	0,48 [0,09-2,39]	0,3718		
TNM				
II/IIIa/IIIb vs I	0,87 [0,26-2,84]	0,8244		
Age (années)				
>75 vs ≤75	1,06 [0,34-3,26]	0,9111		
PTV/foie				
≥0,08 vs <0,08	0,979 [0,12-7,55]	0,9793		
Localisation tumorale				
Foie gauche vs droit	5,58 [1,00-30,89]	0,0488	3,48 [1,11-10,86]	0,0318

Discussion

La radiothérapie stéréotaxique n'a actuellement pas de place établie dans les recommandations internationales pour la prise en charge des CHC. Elle est absente des recommandations de l'AASLD et de l'EASL-EORTC (7,17). L'irradiation conformationnelle est parfois mentionnée pour le traitement palliatif des métastases osseuses voire des tumeurs de stade BCLC C (18–20). Seul le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a intégré la radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique dans son algorithme de traitement, comme une option dans les tumeurs inopérables (21). Bien que les premiers résultats de la RTS datent de 1995, les études ont longtemps été rares, la plupart rapportant des séries rétrospectives de faible effectif et mêlant souvent les types histologiques (22–28). Depuis quelques années néanmoins, plusieurs séries ont été publiées avec des effectifs plus importants et limités au CHC.

Les résultats de notre étude, sur une des plus grandes cohortes publiées, renforcent l'idée que la RTS est un traitement efficace et bien toléré. La tolérance est moins bonne chez les patients avec une classe CP B et la sélection des patients doit être rigoureuse. Le protocole de 45 Gy en 3 fractions permet dans la plupart des cas de respecter les contraintes aux OAR, lorsque la tumeur fait moins de 6 cm de diamètre.

Il existe plusieurs études publiées sur les résultats du Cyberknife® (29–35). Choi et al en 2008 montraient un taux de réponse encourageant de 71,9% après un suivi médian de 11,5 mois. La même équipe a retrouvé le même résultat en 2010, avec un contrôle local à 1 an de 72%, sur des tumeurs de 15,4 mL de volume médian traitées à 30-39 Gy (32). Une équipe coréenne a publié les résultats de sa série de patients précédemment traités par TACE, dont la dernière actualisation par Jang et al retrouvait un taux de contrôle local de 87% à 2 ans. Cette population a reçu un traitement hétérogène car modifié entre chaque nouvelle actualisation (30,31,34). Huang et al ont évalué les résultats de 36 patients et 42 lésions récidivantes, ayant reçu une dose médiane de 37 Gy en 4 à 5 fractions. Les taux de contrôle local étaient de 87,6% à 1 an et 75,1% à 2 ans, pour une survie globale à 2 ans de 64% (33). L'étude de Bibault et al montrait un contrôle local à 1 et 2 ans de 89,8%. La survie globale était de 78,5% et 50,4% à 1 et 2 ans respectivement (35). Parmi les équipes utilisant le Cyberknife®, notre étude a montré de meilleurs résultats de contrôle local en raison probablement d'une plus forte dose et de lésions de plus petite taille.

Les études utilisant d'autres appareils ont montré des résultats semblables de contrôle local. L'équipe de l'Université de Tokai a publié à deux reprises des résultats de sa série, qui est la plus grande à ce jour avec 185 patients traités, divisés en 2 groupes selon la classe CP (A vs B) (36,37). Pour l'ensemble de la cohorte, le contrôle local à 1 an, 2 ans et 3 ans était respectivement de 99%, 93% et 91%. La survie globale était respectivement de 95%, 83% et 70% à 1 an, 2 ans et 3 ans. Dans cette série, le GTV médian était plus petit que dans les

autres études et les patients inclus n'avaient qu'une seule lésion. De plus, 8 patients ont été exclus pour non-respect des contraintes de doses aux intestins. Après une première étude de phase I encourageante (38), une étude de l'Université de l'Indiana portant sur une cohorte de 60 patients (dont 23 ayant bénéficié d'une transplantation hépatique) a montré à 2 ans un taux de contrôle local de 90% et une survie globale de 67%. Les résultats étaient inférieurs pour la seule population non transplantée, avec un taux de contrôle local et une survie globale à 2 ans de 87% et 47% respectivement (39). Comme dans notre série, La plupart des équipes avaient limité les indications de RTS à des tumeurs de diamètre < 6 cm. Néanmoins, l'essai prospectif de Bujold et al portant sur des lésions de 7,2 cm de diamètre tumoral médian (24-54 Gy en 6 fractions) a montré de bons résultats de contrôle local et introduit une alternative au traitement systémique pour ces tumeurs non accessibles à d'autres traitements (40). L'essai randomisé RTOG 1112 comparant Sorafénib versus RTS suivi de Sorafénib est actuellement en cours d'inclusion. Les résultats des principales études sont donnés dans le Tableau 8, en annexe.

La plupart de ces études utilisaient les critères RECIST pour l'évaluation de la réponse locale. Il est maintenant admis que la modification du volume tumoral n'est pas un élément suffisant et qu'il est important de mesurer la prise de contraste afin de tenir compte de la nécrose tumorale (41–43). La méthode mRECIST a été proposée comme référence dans le cas des CHC, en particulier pour l'évaluation de la réponse au sorafénib (12). Néanmoins, les réactions locales et l'hypersignal péri-tumoral après irradiation stéréotaxique rendent difficile ce type d'évaluation. Dans leur étude sur l'évaluation radiologique de la réponse à 1 an, Price et al ont retrouvé 50% de nécrose tumorale d'après les critères de l'EASL (44), prenant en compte le rehaussement artériel, pour seulement 15% de réponse complète d'après RECIST (45). Yoon et al ont évalué la réponse à l'irradiation d'après les critères RECIST et mRECIST, montrant respectivement 15,5% et 51,5% de réponse complète, pour 61,2% et 72,9% de réponse objective (CR + RP)(46). A ce jour, seule une étude sur la réponse après TACE a montré une meilleure corrélation de la réponse radiologique d'après les critères mRECIST avec la survie globale (47). Des études spécifiques à la RTS doivent être menées afin de connaître la méthode d'évaluation de la réponse la mieux corrélée à la survie.

Avec un seul cas de récurrence intra-cible, la recherche de facteur pronostique n'avait pas lieu d'être. Parmi toutes les études de RTS pour les CHC, seuls la dose totale, l'âge > 60 ans, le taux initial d'AFP, et la taille tumorale (< 3 cm) ont été retrouvés (34,35,46).

Les facteurs pronostiques de survie globale identifiés dans les études publiées étaient : la dose totale (dans 3 études), la classe CP initiale (3 études), le stade BCLC (A vs B-C), la taille et le volume tumoral ainsi que l'absence de thrombose vasculaire tumorale et la transplantation hépatique. Notre étude a retrouvé des facteurs semblables avec le BCLC et la taille tumorale mais n'a pas retrouvé la classe CP initiale. La dose totale était très homogène

dans notre étude, ce qui explique qu'elle ne ressorte pas comme facteur pronostique. Dans notre étude, un traitement antérieur semblait être un facteur de bon pronostic de survie ; nous avons donc comparé les caractéristiques des deux populations, non pré-traités versus pré-traités, afin de rechercher un facteur confondant. Il n'y avait néanmoins aucune différence statistique entre ces 2 populations, que ce soit dans les caractéristiques cliniques ou tumorales. Malgré le caractère récidivant de ces tumeurs, nous pourrions attribuer le meilleur pronostic chez ces patients à une maladie en évolution lente. Les causes de mortalité dans notre série étaient principalement liées au terrain cirrhotique. Ces résultats vont dans le sens d'un traitement peu toxique, même après un premier traitement et d'une maladie complexe, survenant sur un terrain fragile, pour laquelle les causes de morbidité et mortalité sont nombreuses et dont le score Child-Pugh est un facteur pronostique de survie commun (48).

Une tumeur récidivante, un GTV plus grand, une classe CP B vs. A, l'absence de transplantation hépatique, un traitement antérieur par TACE étaient significativement associés à un plus grand risque de progression tumorale (30,33–35,39,40). Dans l'analyse de la progression chez nos patients, une lésion récidivante après un premier traitement était également un facteur de risque de progression. Dans la plupart des études comme dans la nôtre, la progression était majoritairement intra-hépatique extra-cible. Cette situation s'explique probablement par le terrain cirrhotique des patients, très à risque de développer d'autres CHC.

L'évolution du taux d' α -FP était rapidement favorable chez les patients contrôlés dont le taux initial était supérieur à 15 ng/mL. En raison de données manquantes, nous n'avons pas pu évaluer la corrélation entre cette diminution du marqueur et les objectifs de l'étude. Dans différentes publications néanmoins, la réponse biochimique au traitement était corrélée à la réponse radiologique, la survie sans progression et la survie globale chez les patients traités par chimio-embolisation et radio-embolisation, chimiothérapie, radio-chimiothérapie, RFA ou sorafénib (49–54).

Concernant la toxicité, les recommandations du QUANTEC de 2010 préconisent une dose maximale à l'estomac pour une RTS en 3 fractions de 30 Gy et un V22,5 Gy (volume recevant 22,5 Gy) inférieur à 4% du volume gastrique ou < à 5ml (55). Dans notre série, cette contrainte n'a pas été respectée chez 3 patients : 2 ont présenté un ulcère gastrique et une patiente est décédée à 2 mois sans cause évidente.

Les contraintes hépatiques du QUANTEC pour la RTS en 3 fractions des CHC concernent le foie sain (foie moins GTV), avec une dose moyenne qui doit être inférieure à 13 Gy et une dose moyenne délivrée à 700cc inférieure à 15 Gy ($D_{700cc} < 15\text{Gy}$) (56). Dans le cas du patient ayant présenté une RILD classique, ces contraintes ont été respectées pour chaque plan de traitement mais la somme des doses moyennes au foie sain était de 17 Gy. L'interprétation des contraintes de doses lors des ré-irradiations est difficile et doit faire l'objet d'études spécifiques. D'autres contraintes ont été proposées pour limiter la toxicité hépatique. Son et

al ont recherché les facteurs cliniques et dosimétriques prédictifs d'aggravation du score CP chez 36 patients traités par Cyberknife® à une dose médiane de 36 Gy en 3 fractions (57). Pour les auteurs, le volume de foie recevant < 18 Gy doit être supérieur à 800 cm³. Parmi les patients de notre série ayant présenté une RILD ou une décompensation ascitique, seul 1 cas ne respectait pas cette contrainte.

Les facteurs pronostiques associés à une toxicité sont tous différents d'une étude à l'autre, en raison notamment du type de toxicité étudié dans chaque étude. Andolino et al ont montré que la classe Child-Pugh (A versus B) était corrélée au risque de toxicité globale, tandis que Jung et al ont retrouvé une relation avec le risque de RILD de grade ≥ 2 (39,58). Dans l'étude lilloise, un plus grand volume de foie sain était corrélé à une moindre occurrence de décompensation ascitique (35). Enfin, dans l'étude prospective canadienne, une dose moyenne au foie élevée était associée à un plus grand risque de toxicité de grade 5 (40).

Notre série comportait seulement 3 cas de patients transplantés après l'irradiation. Le premier patient avait eu une lésion du segment VIII irradiée à 45 Gy n'ayant pas récidivé mais 2 nouvelles lésions étaient apparues à 11 mois. Ces 2 lésions ont été irradiées à 45 Gy et la transplantation hépatique a eu lieu 2 mois après. L'examen anatomopathologique montrait bien ces 2 lésions correspondant à des CHC mais ne retrouvait pas la lésion du segment VIII, qui était donc en réponse complète. Le deuxième patient a été transplanté 3 mois après le traitement de 2 lésions de 15 mm, qui n'ont pas été retrouvées à l'examen de la pièce opératoire. Enfin, le 3^e cas concernait un patient traité pour un CHC du segment V, qui, à l'examen anatomo-pathologique 3 mois après l'irradiation, correspondait à un nodule granuleux et nécrotique, sans malignité retrouvée.

Dans la série d'Andolino et al comportant 23 patients transplantés après RTS, il n'y avait aucune récurrence locale avant la transplantation et 4 cas de progression extra-cible. Seuls 2 patients ont présenté une évolution métastatique après la transplantation. La SSP et la SG à 2 ans étaient de 69% et 96% respectivement dans cette population.

Deux études ont évalué la RTS comme traitement d'attente d'une transplantation (59,60). O'Connor et al ont traité 10 patients et 11 lésions dont 3 n'étaient plus visibles à l'examen histologique, moins de 3 mois après l'irradiation. Aucun des patients n'a récidivé dans l'attente d'une transplantation (médiane de 113 jours, 8-794). Il n'y a pas eu plus de complications chirurgicales chez ces patients irradiés. Facciuto et al ont retrouvé des résultats semblables sur 22 lésions traitées par RTS chez des patients transplantés, avec une médiane d'attente de 4 mois (1-8) entre les 2 traitements. L'analyse histologique a retrouvé 8 répondeurs dont 3 réponses complètes. La SG à 2 ans était de 82% chez les patients transplantés. Bien qu'elles ne soient pas comparatives et que les effectifs restent faibles, ces études permettent de proposer la RTS comme une alternative efficace et bien tolérée à la

RFA et la TACE dans l'attente d'une transplantation, en particulier dans le cas de contre-indication à l'un de ces traitements (pour la RFA : taille tumorale > 3cm, proximité des gros vaisseaux ou de la vésicule biliaire, localisation sous-diaphragmatique).

Malgré de nombreuses études comparant résection hépatique, RFA, TACE, injection percutanée d'éthanol (PEI) voire des associations de traitements locaux, il n'existe actuellement qu'une seule étude comparant la RTS à un autre traitement local, la résection chirurgicale (61). Cette petite étude rétrospective non randomisée montrait des différences statistiquement non significatives entre les 2 bras, en survie globale ou en survie sans progression. Ces résultats sont très limités du fait du caractère rétrospectif non-randomisé de l'étude, du faible nombre de cas (n=48) et des différences entre les populations des 2 bras (10 patients classés CP A et 10 patients CP B dans le bras Cyberknife® contre 23 CP A et 3 CP B dans le bras chirurgie).

Selon les études, la résection hépatique permet des taux de SG à 1 an et 3 ans de 84 à 98,3% et de 70,9 à 92,2% respectivement (62–64). La RFA a des résultats légèrement inférieurs en SG à 1 an (79-100%) et 3 ans (46-92%) et permet une SSP à 1 et 3 ans de 65-86,2% et 34-62,5% respectivement (62,64–67). Le taux de complications majeures (hémorragie, altération de la fonction hépatique, infection) de la RFA est de l'ordre de 2,2 à 7% avec notamment un risque d'essaimage tumoral le long de l'aiguille de l'ordre de 0,5% et un taux de mortalité liée au geste de 0,3-0,5% (68,69). Des études randomisées sont nécessaires pour préciser davantage la place de la RTS par rapport aux autres traitements.

La principale limite de notre étude était qu'il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique, non randomisée. Néanmoins, une partie des patients inclus étaient également inclus dans l'étude prospective française CKNO-HEP (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT01165346), assurant une certaine homogénéité dans la population, le traitement reçu et le suivi. Le suivi prévoyait une consultation avec bilan biologique et IRM hépatique tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois, protocole qui n'a pas été respecté chez tous les patients. Les contrôles du taux d' α -FP n'étaient pas toujours réalisés, ne permettant pas d'étudier la cinétique d'évolution dans toute la population. Les comptes rendus d'IRM n'étaient pas toujours adressés au radiothérapeute, de même que les lettres de décès de patients, résultant en de nombreux perdus de vue. Le suivi médian est encore faible comparé aux études ayant évalué les autres types de traitements locaux.

Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique est un traitement ablatif peu invasif permettant un excellent contrôle local et très bien toléré pour les carcinomes hépato-cellulaires de moins de 6 cm. La toxicité est principalement liée au terrain cirrhotique et implique une sélection des patients et des contraintes de doses sur les OAR strictes. Les résultats de cette étude confortent l'idée que la RTS pourrait être considérée comme une alternative thérapeutique à la RFA pour les tumeurs non résécables ou en attente de transplantation. Des études sont en cours pour définir sa place dans la stratégie thérapeutique comme traitement seul ou en association avec d'autres traitements locaux comme la TACE.

Bibliographie

1. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:14-22.
2. International Agency For Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 : Liver Cancer [Internet]. [cité 2 avr 2014]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. Song P, Tobe RG, Inagaki Y, Kokudo N, Hasegawa K, Sugawara Y, et al. The management of hepatocellular carcinoma around the world: a comparison of guidelines from 2001 to 2011. *Liver Int*. août 2012;32(7):1053-1063.
4. Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies--mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2006;66(4):1152-1158.
5. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1995;34(6):861-870.
6. Adler Jr JR, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997;69(1-4):124-8.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. mars 2011;53(3):1020-1022.
8. Oldrini G, Taste-George H, Renard-Oldrini S, Baumann A-S, Marchesi V, Troufléau P, et al. Implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy: Feasibility and results. *Diagn Interv Imaging*. 6 mars 2014;
9. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 mars 1995;31(5):1237-1248.
10. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol*. mars 2010;76(3):S94-S100.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl*. 1990. janv 2009;45(2):228-247.
12. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. févr 2010;30(1):52-60.
13. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-338.

14. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000;31(4):840-845.
15. 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*. 2001;33(2):464-470.
16. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Edge SB, éditeur. New York: Springer; 2010. 648 p.
17. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):599-641.
18. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 7):vii41-vii48.
19. Jiang W, Zeng Z-C. Is It Time to Adopt External Beam Radiotherapy in the NCCN Guidelines as a Therapeutic Strategy for Intermediate/Advanced Hepatocellular Carcinoma? *Oncology*. 2013;84(s1):69-74.
20. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines Proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 Updated Version. *Dig Dis*. 2011;29(3):339-364.
21. Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. Hepatobiliary Cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(4):350-91.
22. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):164-70.
23. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJM, Nowak PCJM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol*. 2006;45(7):831-837.
24. Méndez Romero A, Wunderink W, van Os RM, Nowak PCJM, Heijmen BJM, Nuytens JJ, et al. Quality of Life After Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary and Metastatic Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol*. 2008;70(5):1447-1452.
25. Choi BO. Fractionated Stereotactic Radiotherapy in Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(3):154-158.
26. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):657-664.
27. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-Escalation Study of Single-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Malignancies. *Int J Radiat Oncol*. 2010;78(2):486-493.

28. Goyal K, Einstein D, Yao M, Kunos C, Barton F, Singh D, et al. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: preliminary results. *HPB Surg World J Hepatic Pancreat Biliary Surg.* 2010;2010.
29. Choi B, Choi I, Jang H, Kang Y, Jang J, Bae S, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC Cancer.* 2008;8(1):351.
30. Seo YS, Kim M-S, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, et al. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 1 sept 2010;102(3):209-214.
31. Kang J-K, Kim M-S, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer.* 1 nov 2012;118(21):5424-5431.
32. 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.* 2010;10(1):475.
33. 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. *Int J Radiat Oncol.* oct 2012;84(2):355-361.
34. Jang WI, Kim M-S, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013;8(1):250.
35. Bibault J-E, Dewas S, Vautravers-Dewas C, Hollebécque A, Jarraya H, Lacornerie T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic Factors of Local Control, Overall Survival, and Toxicity. *Villa E, éditeur. PLoS ONE.* 11 oct 2013;8(10):e77472.
36. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kobayashi T, Iwabuchi S, Matsunaga K, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for previously untreated solitary hepatocellular carcinoma: SABR for untreated solitary HCC. *J Gastroenterol Hepatol.* août 2013;n/a-n/a.
37. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol.* 21 août 2013;1-6.
38. Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* mars 2010;12(3):218-225.
39. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* nov 2011;81(4):e447-e453.
40. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 1 mai 2013;31(13):1631-1639.

41. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 1 févr 2009;115(3):616-623.
42. Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, Bruno O, Dreyer C, Larroque B, et al. Alternative Response Criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Sorafenib. *The oncologist*. 20 mars 2014;
43. 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. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013;8:24.
44. 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. *J Hepatol*. sept 2001;35(3):421-430.
45. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Response After SBRT for HCC. *Cancer*. 15 juin 2012;118(12):3191-3198.
46. Yoon SM, Lim Y-S, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative Treatment for Small Hepatocellular Carcinoma. Takehara T, éditeur. *PLoS ONE*. 8 nov 2013;8(11):e79854.
47. Shim JH, Lee HC, Kim S-O, Shin YM, Kim KM, Lim Y-S, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology*. févr 2012;262(2):708-718.
48. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. janv 2006;44(1):217-231.
49. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2009;27(34):5734-5742.
50. Chan SL, Mo FKF, Johnson PJ, Hui EP, Ma BBY, Ho WM, et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2009;27(3):446-452.
51. Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. juill 2009;14(7):717-725.
52. Kim BK, Ahn SH, Seong JS, Park JY, Kim DY, Kim JK, et al. Early α -fetoprotein response as a predictor for clinical outcome after localized concurrent chemoradiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. mars 2011;31(3):369-376.

53. Kao W-Y, Chiou Y-Y, Hung H-H, Su C-W, Chou Y-H, Wu J-C, et al. Serum alpha-fetoprotein response can predict prognosis in hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation therapy. *Clin Radiol*. mai 2012;67(5):429-436.
54. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. juill 2012;57(1):101-107.
55. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *Int J Radiat Oncol*. mars 2010;76(3):S101-S107.
56. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2005;62(5):1371-1378.
57. Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma: Dose-Volumetric Parameters Predicting the Hepatic Complication. *Int J Radiat Oncol*. nov 2010;78(4):1073-1080.
58. Jung J, Yoon SM, Kim SY, Cho B, Park J, Kim SS, et al. Radiation-induced liver disease after stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: clinical and dose-volumetric parameters. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):249.
59. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, Dempster J, Klintmalm GB, Goldstein RM. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl*. août 2012;18(8):949-954.
60. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, Sharma J, Gimenez C, Katta U, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: Evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol*. 1 juin 2012;105(7):692-698.
61. Yuan Z, Tian L, Pang Q, Song Y, Dong Y, Zhuang H. Comparative research on the efficacy of CyberKnife® and surgical excision for Stage I hepatocellular carcinoma. *OncoTargets Ther*. oct 2013;1527.
62. Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol*. juill 2013;59(1):89-97.
63. Zhong J-H, Xiang B-D, Gong W-F, Ke Y, Mo Q-G, Ma L, et al. Comparison of Long-Term Survival of Patients with BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma after Liver Resection or Transarterial Chemoembolization. Avila MA, éditeur. *PLoS ONE*. 9 juill 2013;8(7):e68193.
64. Cucchetti A. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4106.
65. Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol*. sept 2004;5(9):550-560.
66. Ayav A, Germain A, Marchal F, Tierris I, Laurent V, Bazin C, et al. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence. *Am J Surg*. oct 2010;200(4):435-439.

67. Kim JW, Kim JH, Won HJ, Shin YM, Yoon H-K, Sung K-B, et al. Hepatocellular carcinomas 2–3cm in diameter: Transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone. *Eur J Radiol.* mars 2012;81(3):e189-e193.
68. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* oct 2002;89(10):1206-1222.
69. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology.* févr 2003;226(2):441-451.

Annexe

Tableau 8 : Résultats des études incluant plus de 30 patients

	Pts.	Total Dose	Prescription Isodose	GTV to PTV margins (mm)	Median largest T diameter (cm)	Median GTV (mL)	Median follow-up (m)	Response assesment	LC (%)	OS (%)	Previous treatment
Present study	77	45 Gy/3 fr	80%	7-14 mm	2,4 (0,7-6,3)	11,7 (0,7-120,7)	12 (1-60)	RECIST	1 an : 99 2 ans : 99	1 an : 83,1 2 ans : 57,5	15,6% - TACE : 10,4% - RFA : 2,6%
Sanuki, 2014 (37)	137 CPA	40 Gy/8 fr	70-80%	4-8 mm	2,7 (1,0-5,0)	7,2 (1,5-65,3)	23 (3-78)	mRECIST	1 an : 100 2 ans : 94,2	1 an : 95,7 2 ans : 82,5	70%
	48 CPB	35 Gy/7 fr			2,4 (0,8-5,0)	8.9 (1.5 – 58.5)	31 (3-80)		1 an : 97,5 2 ans : 90,7	1 an : 91,5 2 ans : 82,1	63%
Bibault, 2013 (35)	75	24-45 Gy/3 fr	80%	11,5 mm	3,7 (3-14,5)	130.7 (34--713.7)	10 (3-49)	mRECIST	1 an : 89,8 2 ans : 89,8	1 an : 78,5 2 ans : 50,4	51% dont : - TACE : 8,6% - RFA : 23,7%
Yoon, 2013 (46)	93	30-60 Gy/3-4fr	Isodose couvrant le PTV	ITV + 5 mm	2 (1-6)	ND	25,6 (1,8-55,4)	RECIST & mRECIST	3 ans : 92,1	1 an : 86 3 ans : 53,8	98,9% dont : - TACE : 51,6% - TACE+RFA : 22,6%
Bujold, 2013 (40)	102	24-54 Gy/6fr	ND	> 10-13 mm (variable PTV margins)	7,2 (1,4-23,1)	117 (1.3-1913.4)	31,4	RECIST	1 an : 87	1 an : 55	52%
Jang, 2013 (34)	82	51 (33-60)/3fr	70-80%	ITV + 2 mm	3 (1-7)	ND	30 (4-81)	mRECIST	2 ans : 87	2 ans : 63	TACE : 100%
Huang, 2011 (33)	36	37 (25-48)/4-5fr	70-83%	0-8 mm	4,4 (1,1-12,3)	ND	14 (2-35)	RECIST	1 an : 87,6 2 ans : 75,1	2 ans : 64	56% : - TACE 19%
Andolino, 2011 (39)	60	CPA 48 Gy /3 fr CPB 40 Gy /5 fr	80%	5 mm (10 mm CC)	3,1 (1-6,5)	22 (9-112)	27 (2-52)	RECIST	2 ans : 90	2 ans : 67	10% : TACE
Kwon, 2010 (32)	42	33 (30-39)/3fr	70-85%	5 mm	ND	15.4 (3.04-81.82)	28,7 (8,4-49,1)	mRECIST	1 an : 72 3 ans : 68	1 an : 92,9 3 ans : 58,6	81% : - TACE 38%

VU

NANCY, le **12 mai 2014**

Le Président de Thèse

NANCY, le **12 mai 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

PROFESSEUR D. PEIFFERT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6523

NANCY, le 16/05/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs : Décrire le contrôle local, la survie globale, la survie sans progression et la toxicité de la radiothérapie stéréotaxique (RTS) par Cyberknife® et rechercher les facteurs associés dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) non opérables.

Matériel et méthodes : Les dossiers de 77 patients totalisant 97 CHC traités entre 2007 et 2013 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine ont été étudiés de manière rétrospective. Le plan de traitement prévoyait 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80%. La réponse thérapeutique a été évaluée selon les critères RECIST. Le contrôle local, la survie globale et la survie sans progression ont été décrites par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Le suivi médian était de 12 mois. Le contrôle local était de 99% à 1 an et 2 ans, avec un cas unique de récurrence intra-cible. La survie globale était de 83,1% à 1 an et 57,5% à 2 ans. La survie sans progression à 1 et 2 ans était respectivement de 72,7% et 52,9%. En analyse multivariée, le sexe féminin (HR 7,6 [2,9-19,3]), l'antécédent de traitement local (HR 0,10 [0,01-0,80]), le stade BCLC (HR 3,96 [1,45-10,78] et le diamètre tumoral (HR 7,25 [2,01-26,14]) étaient des facteurs pronostiques de survie globale. Un score de Child B (HR 4,41 [1,32-14,74]), un nombre de lésions supérieur à un (HR 7,06 [2,14-23,28]) et la localisation tumorale dans le foie gauche (HR 3,48 [1,12-19,86]) étaient significativement associés à une plus grande toxicité hépatique.

Conclusion : La RTS est un traitement ablatif simple, efficace en terme de contrôle local, peu invasif et bien toléré. La toxicité est majoritairement liée au terrain cirrhotique. Des études prospectives sont nécessaires pour définir sa place dans la stratégie thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS : Robotic stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma : a French single-center experience

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : carcinome hépatocellulaire, radiothérapie stéréotaxique, contrôle local, Cyberknife

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY
