



**HAL**  
open science

# Carcinomes hépatocellulaires traités par Cyberknife® : corrélation entre la dose reçue et la taille des remaniements du parenchyme non lésionnel en IRM

Mathieu Teboul

## ► To cite this version:

Mathieu Teboul. Carcinomes hépatocellulaires traités par Cyberknife® : corrélation entre la dose reçue et la taille des remaniements du parenchyme non lésionnel en IRM. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297409

**HAL Id: hal-03297409**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297409>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## 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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du  
troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Mathieu TEBOUL**

Le 25 septembre 2018

**CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES TRAITÉS PAR  
CYBERKNIFE® :**

Corrélation entre la dose reçue et la taille des remaniements  
du parenchyme non lésionnel en IRM

Membres du jury :

Présidente :

Madame le Professeur Valérie LAURENT

Juges :

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Madame le Docteur Anne-Sophie BAUMANN



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

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

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -  
Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis  
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-  
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -  
Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

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

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

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

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

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

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## 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 Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
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)*

## **REMERCIEMENTS**

## **A MON MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE**

**Madame le Professeur Valérie LAURENT**

Professeur de radiologie et imagerie médicale, CHRU de Nancy

Merci de me faire l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous m'avez accueilli dans votre service, encouragé et soutenu tout au long ce travail, vous rendant disponible dès que cela était nécessaire.

J'admire la passion et l'enthousiasme avec lesquels vous transmettez vos connaissances.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon profond respect et l'assurance de ma sincère reconnaissance.

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Ahmet AYAV**

Professeur de chirurgie générale et digestive, CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

La chirurgie, la radiothérapie et la radiologie sont en collaboration étroite dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

J'espère que ce travail saura retenir votre intérêt.

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT**

Professeur de Cancérologie – Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

C'est un honneur de vous compter parmi ce jury et de pouvoir profiter de vos connaissances en radiothérapie stéréotaxique, une spécialité passionnante que j'ai pu découvrir en réalisant ce travail.

## **A MON JUGE**

**Madame le Docteur Anne Sophie BAUMANN**

Docteur en Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Lorraine

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail, et d'y apporter ton expertise sur la radiothérapie stéréotaxique.

Merci d'avoir su répondre à mes questions, et d'avoir participé au recueil de données indispensables à la réalisation de ce travail.

A Margot, qui partage ma vie depuis bientôt cinq ans. Merci pour ton amour et ton soutien de tous les jours. Ces cinq années à Nancy à tes côtés ont été merveilleuses. J'ai hâte de commencer notre nouvelle vie à trois, à Montpellier.

A ma mère. Exercice difficile que de trouver les bons mots pour sa mère. Je sais que je peux être dur avec toi mais je t'aime et je suis fier de ma maman qui a dû assumer du jour au lendemain l'éducation de quatre adolescents toute seule. Tu as plus que réussi.

A Anne, Vincent et Romain, de Nancy à Saint-Brès, de Nancy à Paris et vice versa... Peu importe la distance géographique ou le manque de sms, appels..., la famille reste ce qu'il y a de plus important. J'espère que l'on se verra encore plus, sous le soleil du sud ou dans la grisaille parisienne...

A Michel, Jean Michel, Anne, Caroline et toute la belle-famille (Cécile, Pascale, José, José junior, Clémentine, Julie, Théo et la famille Durieu), pour m'accueillir à chaque fois avec toute votre bienveillance à Grenoble ou à Romans). Nous allons nous voir encore plus souvent et je m'en réjouis.

A Christophe et Florent, à l'un comme à l'autre je n'ai pas grand-chose à vous dire que vous ne savez pas déjà. Vous êtes plus que des amis, vous êtes CMF et FMF.

A Pierre, Hiep et le groupe d'amis que l'on forme avec Florent. Et Chris ! On se voit moins souvent mais c'est à chaque fois comme si on avait toujours été tous ensemble : à Montpellier, au ski, à Lacanau...

A Delphine, Guillaume P, Charlotte, Guillaume J, Mathilde, François, Manon, Micka, Chloé. Soirées, balades en raquettes dans les Vosges, marathon de Stockholm, parties de golf, carnaval de Dunkerque, vacances à Perols, thèses, foot... On ne se connaissait pas il y a 5 ans et aujourd'hui on ne peut passer 2 jours sans se voir ! J'aimerais tellement tous vous emmener avec moi à Montpellier pour que l'on continue à se voir aussi souvent.

A Florence, Waled, Alexia, Anne Sophie, Anthony, Clément et les autres amis rencontrés pendant ces cinq années. Grâce à vous je n'oublierai jamais ces cinq années.

A mes co internes de promo, Romain, Omar, Charles, Aymerich, Edouard, Matthieu et Sophie. Nous avons su créer une vraie solidarité et quelques amitiés pendant ces 5 ans.

A mes autres co internes de radiologie et des autres spécialités que j'ai pu croiser, merci pour les bons et moins bons moments passés ensemble.

A tous les médecins et toutes les équipes para médicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant ces cinq ans d'internat qui auront été riches d'enseignements professionnels et humains.

A mon père, parti trop tôt, à qui je pense souvent, encore plus lors des étapes importantes de ma vie que je voudrais partager avec lui, comme aujourd'hui.

## 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 ».

## Liste des abreviations

AASLD : American Association for the Study of Liver Disease

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CEL : Chimio Embolisation Lipiodolée

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CP : Child Pugh

CTV : Clinical Target Volume

EASL : European Association for the Study of the Liver

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FLR : Focal Liver Reaction: réaction hépatique focale

Gy : Gray

GTV : Gross Tumor Volume

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MAV : Malformation Artérioveineuse

MV : Méga Volts

MVO : Maladie Veineuse Occlusive

OAR : Organes à Risques

PTV : Planning Target Volume

RF : Radio Fréquence

RILD : Radiation Induced Liver Disease

RTS : Radio Thérapie Stéréotaxique

TDM : Tomo densitométrie

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

mRECIST : modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| Liste des abreviations .....   | 17        |
| <b>1 Présentation du sujet.....</b>                                    | <b>20</b> |
| <b>1.1 Le carcinome hépatocellulaire .....</b>                         | <b>20</b> |
| 1.1.1 Épidémiologie .....  | 20        |
| 1.1.2 Diagnostic et dépistage .....                                    | 21        |
| 1.1.3 Traitements.....   | 22        |
| <b>1.2 Radiothérapie stéréotaxique .....</b>                           | <b>23</b> |
| 1.2.1 Historique .....   | 23        |
| 1.2.2 Principes de la RTS.....   | 24        |
| 1.2.3 Le Cyberknife®.....  | 25        |
| 1.2.4 Indications .....  | 29        |
| 1.2.5 Radiation Induced Liver Disease (RILD).....                      | 30        |
| <b>1.3 Imagerie après RTS en IRM .....</b>                             | <b>31</b> |
| 1.3.1 Évaluation de la réponse tumorale après RTS .....                | 31        |
| 1.3.2 Modification du foie non lésionnel et Focal Liver Reaction ..... | 34        |
| <b>2 Article.....</b>  | <b>38</b> |
| <b>3 Synthèse .....</b>  | <b>63</b> |
| <b>4 Références bibliographiques .....</b>                             | <b>69</b> |

# 1 Présentation du sujet

## 1.1 Le carcinome hépatocellulaire

### 1.1.1 Épidémiologie

Le cancer du foie est le 5<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 9<sup>ème</sup> chez la femme. Il est le 2<sup>ème</sup> cancer en terme de mortalité avec environ 746000 décès en 2012 (9,1% du total de décès par cancer) (1).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer du foie le plus fréquent, il représente environ 90% des tumeurs hépatiques malignes primitives. En France, son incidence en 2012 était de 12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme (2). Son incidence augmente avec l'âge avec un pic à 70 ans. Il existe une nette prédominance masculine avec un sexe ratio estimé à 2,4.

Il existe des facteurs de risques de CHC bien connus tels que les hépatites virales chroniques et l'éthylisme chronique. Un facteur de risque majeur de CHC est la cirrhose, quelle que soit son origine : hépatites virales chroniques, éthylisme chronique, stéatose hépatique non alcoolique, hémochromatose ou encore le déficit en alpha-1-antitrypsine. Le taux de CHC développés sur cirrhose est de 75 à 80%.

Des patients dits à haut risque ont été identifiés pour lesquels une surveillance est recommandée : patients cirrhotiques avec un score de Child-Pugh (CP) A et B, patients avec un score C en attente d'une transplantation hépatique, patients non cirrhotiques avec une hépatite B active ou une hépatite C chronique avec une fibrose sévère de grade F3 et les patients non cirrhotiques avec des antécédents familiaux de CHC (3).

### 1.1.2 Diagnostic et dépistage

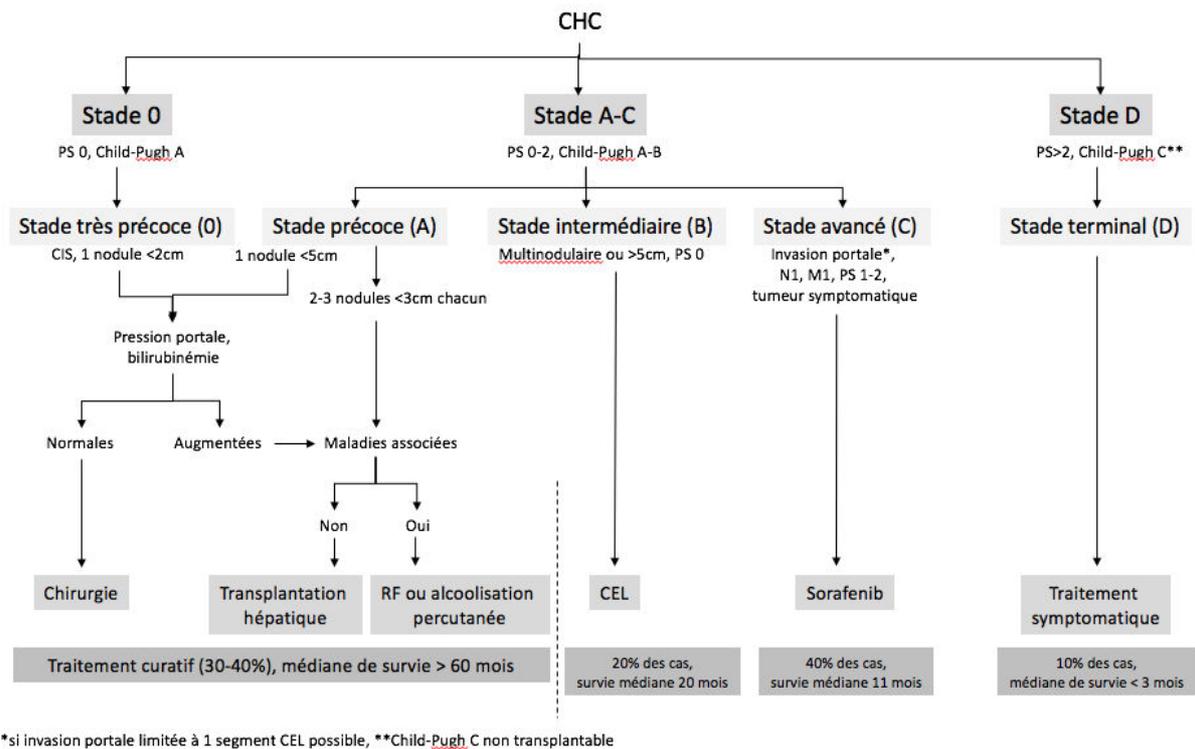
Pour ces patients dits à haut risque, un dépistage du CHC par échographie à un rythme semestriel est recommandé. Lorsque cet examen est réalisé par un opérateur entraîné il permet de dépister le CHC au stade curable de la maladie dans 70% des cas (3). Il peut être difficile de mettre en évidence un CHC au sein d'un foie dysmorphique d'autant plus que le contraste entre le CHC et le foie sain peut être faible. De plus, l'étude exhaustive de l'ensemble du parenchyme hépatique peut être limitée par la corpulence du patient ou sa coopération notamment dans la réalisation des inspirations profondes et des apnées qui permettent l'exploration de régions difficiles d'accès comme le dôme hépatique.

Si le diagnostic de CHC reposait initialement sur la biopsie, il s'appuie depuis les années 2000 sur l'imagerie afin de diminuer le risque lié à un geste invasif chez des patients cirrhotiques pour lesquels une biopsie est plus à risque, notamment à cause des troubles de la coagulation présents chez ce type de patient. L'imagerie permet également de s'affranchir des possibles échecs de la biopsie : biopsie de foie non tumoral, erreurs ou difficultés de lecture en anatomopathologie. Dès 2001, l'EASL (European Association for the Study of Liver) a établi de nouveaux critères diagnostiques pour les nodules de plus de 2 cm sur foie cirrhotique combinant plusieurs modalités d'imagerie (scanner, Imagerie par Résonnance Magnétique IRM, échographie, angiographie) et le dosage du taux d'alpha-foeto-protéine (AFP). Le diagnostic de CHC pouvait être retenu si deux examens d'imagerie montraient un nodule de plus de 2 cm avec une hyper vascularisation artérielle ou si un seul examen d'imagerie montrait un nodule de plus de 2 cm hyper vasculaire au temps artériel avec un taux d' AFP supérieur à 400 ng/ml (4). Après une 1<sup>ère</sup> modification de

ces critères en 2005 qui a rendu nécessaire la présence d'un lavage (ou wash out) du nodule au temps portal et/ou tardif (5), de nouvelles recommandations de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) sont parues en 2011 en simplifiant les critères diagnostiques. Une seule modalité d'imagerie (scanner ou IRM) montrant un nodule de plus de 1 cm hyper vasculaire au temps artériel avec un wash out sur un foie cirrhotique permet de retenir le diagnostic de CHC (6). Le dosage de l'AFP et l'échographie ne font plus partie de l'arsenal diagnostic.

### 1.1.3 Traitements

Les patients atteints d'un CHC peuvent avoir accès à un traitement curatif dans seulement 30 à 40% des cas. Les traitements curatifs possibles sont : la résection chirurgicale de la tumeur, la transplantation hépatique, la radiofréquence, l'alcoolisation percutanée et la radiothérapie stéréotaxique. La chirurgie (transplantation ou résection) reste le traitement curatif de référence. Malheureusement, une proportion importante de patients ne peut avoir accès à ce traitement. En effet, il est fréquent que les patients présentent des contre-indications opératoires au vu de leurs comorbidités. La localisation, la fonction hépatique pré opératoire et le volume de la tumeur peuvent également contre indiquer le traitement chirurgical. De nombreuses classifications pronostiques sont disponibles mais la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) est celle que l'on utilise le plus fréquemment pour choisir le traitement adapté au patient (Figure 1).



**Figure 1 - Algorithme thérapeutique en fonction du stade de la maladie, défini par la classification BCLC.**

La radiothérapie stéréotaxique (RTS) ne figure pas dans cet algorithme mais elle se place comme une alternative de choix pour le traitement curatif des patients non opérables et pour lesquels un traitement local curatif classique (RF, alcoolisation percutanée) n'est pas réalisable.

## 1.2 Radiothérapie stéréotaxique

### 1.2.1 Historique

Si l'utilisation de la radiothérapie comme traitement curatif des CHC est aujourd'hui une évidence, cela n'a pas toujours été le cas. Les premières indications de la radiothérapie hépatique étaient palliatives, et ce jusqu'au début des années 90.

Jusqu'à-là, la radiothérapie consistait en une irradiation de l'ensemble du foie. Les doses nécessaires pour atteindre un effet tumoricide étaient supérieures aux doses que le foie peut tolérer. L'avènement des premières techniques dites conformationnelles permettant une dosimétrie tridimensionnelle a permis de réaliser les premières irradiations partielles à visée curative. Devant la nécessité de préserver du parenchyme hépatique sain, de nouvelles modalités de radiothérapie se sont développées dans les années 1990, la RTS en faisant partie.

### 1.2.2 Principes de la RTS

Le concept de RTS ou radio chirurgie stéréotaxique est introduit dès les années 1950 par un neurochirurgien suédois, le Professeur Lars LEKSELL, pour traiter des lésions cérébrales : les malformations artério veineuses (MAV).

Les objectifs de la RTS sont :

- Délivrer une forte dose de rayonnements ionisants
- À des tumeurs de petit volume
- Avec une précision millimétrique
- En limitant au maximum l'irradiation des organes adjacents.

Pour atteindre ces objectifs le Pr LEKSELL présente en 1968 le Gamma Knife®, premier système permettant une irradiation stéréotaxique. A la fin des années 1990, le Pr John R. ADLER, également neurochirurgien, présente un nouveau système d'irradiation stéréotaxique : le Cyberknife®. Aujourd'hui d'autres systèmes équivalents existent (Novalis®, Synergy®, Trilogy System®). Ces systèmes

d'irradiations utilisent des accélérateurs linéaires permettant de créer un grand nombre de faisceaux de rayonnements ionisants avec de nombreuses directions afin d'aboutir à une précision millimétrique.

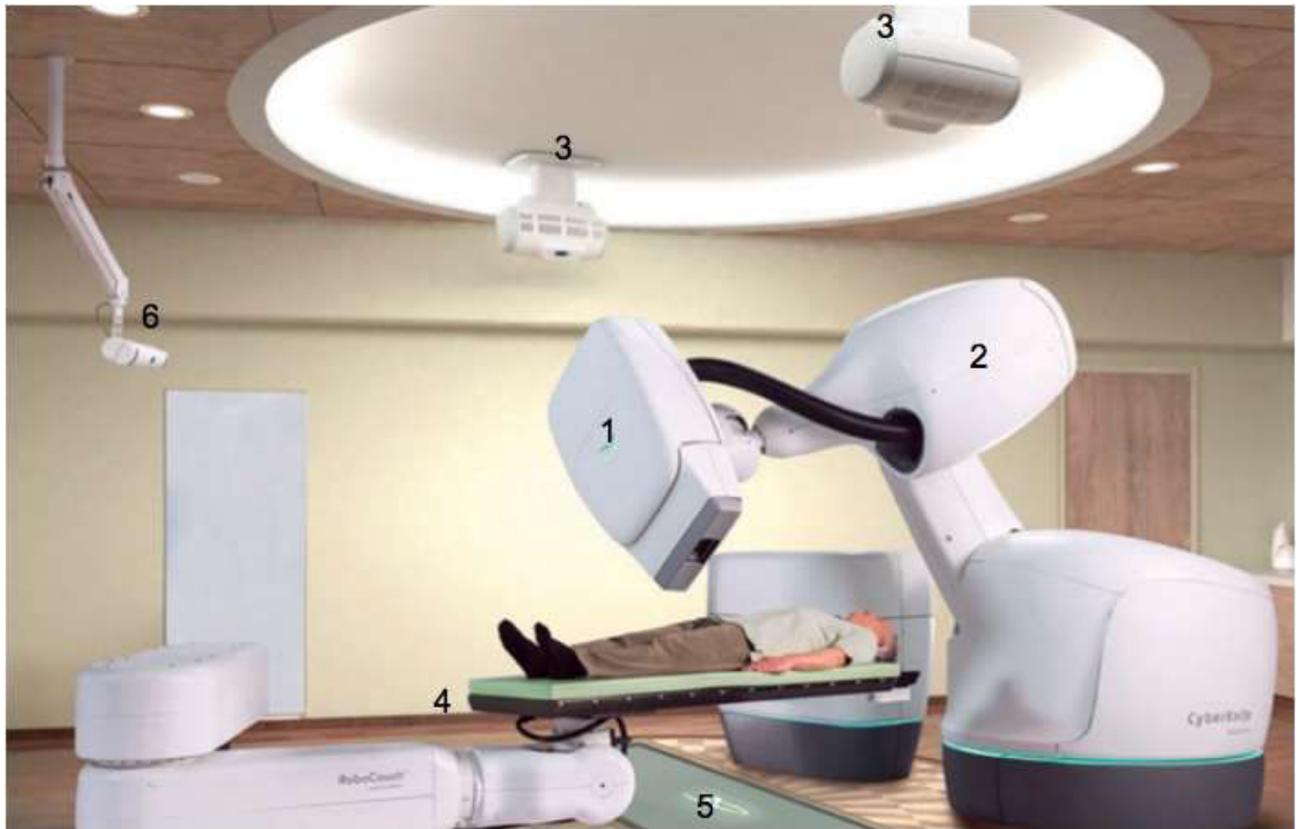
### 1.2.3 Le Cyberknife®

Le Cyberknife® est un système de RTS robotisé assisté par l'imagerie.

Il se compose :

- D'un accélérateur linéaire de 6 Méga-Volts (MV)
- Monté sur un bras robotisé permettant 6 degrés de liberté
- D'un système d'imagerie à rayons X en temps réel
- De logiciels permettant de planifier le traitement et de gérer les différentes informations à traiter pendant le traitement.

Un exemple d'installation de Cyberknife® est présenté dans la Figure 2.



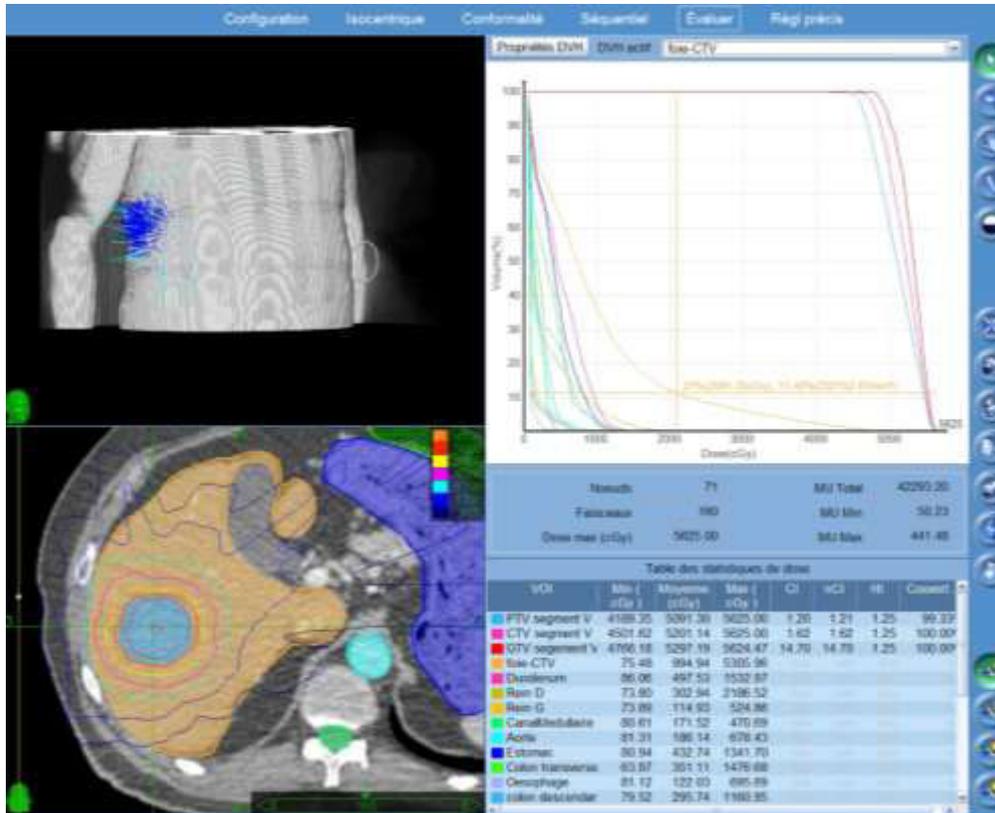
**Figure 2 - Système Cyberknife® dans sa configuration opérationnelle au sein d'une salle de traitement dédiée :**

- 1- Accélérateur linéaire
- 2- Bras robotisé
- 3- Imagerie par rayons X avec faisceaux orientés à 45° par rapport au patient permettant de suivre la cible et de modifier la direction du faisceau
- 4- Table de traitement (6 directions)
- 5- Détecteur de rayons X
- 6- Caméras infra rouges (Synchrony™)

L'accélérateur linéaire couplé au bras robotisé permet de créer des centaines de faisceaux de photons de 6 MV avec environ 1320 directions possibles. Avant la réalisation du traitement plusieurs étapes sont nécessaires :

- 1- Des fiduciels radio opaques en or sont positionnés à proximité de la lésion. Ils permettront, à l'aide du système d'imagerie embarqué, le suivi de la lésion pendant le traitement ;
- 2- Un scanner de planification est réalisé environ 8 jours avant le traitement. Sauf contre-indication (allergie, insuffisance rénale sévère avec clairance inférieure à 30ml/minute), le scanner est réalisé avec injection de produit de contraste iodé et acquisition 40 secondes et 80 secondes après le début de l'injection. En cas d'injection impossible, une acquisition en contraste spontané est réalisée, elle sera fusionnée à l'IRM diagnostique. Ce scanner permet de repérer la lésion, de réaliser le contourage des volumes et la dosimétrie ;
- 3- A l'aide d'un logiciel, le radiothérapeute définit les 3 volumes nécessaires à la réalisation de la dosimétrie : le Gross Tumor Volume (GTV) correspondant au volume tumoral macroscopique visible en imagerie, le Clinical Target Volume (CTV) qui correspond au GTV avec une extension de 5mm dans toutes les directions pour couvrir l'extension tumorale non visible, le Planning Target Volume (PTV) correspondant au CTV additionné d'une extension de 3mm dans toutes les directions. Le PTV correspond au volume traité. Les volumes des organes à risques (OAR) sont également contourés (cœur, œsophage, foie, duodénum, reins et poumons). Un exemple d'interface de ce type de logiciel est présenté dans la Figure 3 ;
- 4- Une fois ces volumes définis, la prescription de dose est réalisée. Elle est de 45 Gy en 3 fractions sur l'iso dose 80% (au moins 95% du PTV doit être couvert par l'iso dose 80%) sur 10 jours avec 2 fractions par semaine. Le logiciel propose le nombre de faisceaux (une centaine en général), leurs orientations en fonction des

contraintes définies précédemment. Le radiothérapeute valide le traitement et celui-ci est transféré au logiciel de traitement.



**Figure 3 - Programmation du traitement à l'aide du logiciel dédié chez un patient traité pour un CHC du segment V : les différents volumes sont contourés par le radiothérapeute. Les iso doses sont modélisées sous la forme de lignes concentriques de couleurs. Un histogramme dose – volume (en haut à droite) représente les doses reçues par volume pour chaque organe.**

Pendant le traitement, le système d'imagerie à rayons X, les fiduciels et la synchronisation à la respiration permettent de suivre les mouvements de la cible pendant le traitement mais également d'une séance à l'autre, permettant d'ajuster la direction des différents faisceaux et d'obtenir une précision millimétrique.

#### 1.2.4 Indications

Initialement dédié au traitement de lésions cérébrales (MAV, schwannomes, méningiomes et métastases), son champ d'action s'est élargi aux tumeurs pulmonaires (primitives et secondaires) et aux tumeurs rachidiennes (7). Son intégration dans l'arsenal thérapeutique des lésions hépatiques (CHC, métastases, cholangiocarcinome) est plus récente.

Huertas et al. a évalué en 2015 les résultats du traitement par Cyberknife® des CHC à Nancy avec un taux de contrôle local de 99% à 1 an et 2 ans. Le taux de toxicité hépatique était de 7,7% à 6 mois et jusqu'à 23,1% à 2 ans (8). D'autres études confirment ces bons résultats (9–13). L'étude de Meng et al. a résumé en 2015 les résultats de plusieurs études évaluant la RTS: le taux de contrôle local était de 72 à 89,8% à 1 an et la survie médiane globale de 50,3 à 95% à 1 an (14).

A ce jour, les indications de la RTS ne sont pas validées par la Haute Autorité de Santé (HAS) mais ce traitement peut être proposé dans les cas suivants :

- Patient avec 1 ou 2 lésions
- De petite taille (limite variable en fonction des centres)
- Avec un score de CP A ou B
- Non opérable

Les contre-indications sont les suivantes :

- Troubles de la coagulation
- Ascite

- Fistule bilio digestive

### 1.2.5 Radiation Induced Liver Disease (RILD)

La radiothérapie hépatique est singulière par un de ses effets secondaires spécifique appelé RILD. Il en existe deux types :

- 1- La RILD « classique » décrite chez les patients sans pathologie hépatique sous-jacente, définie par l'apparition d'une hépatomégalie anictérique, d'une ascite et d'une élévation des phosphatases alcalines supérieure à deux fois la normale.
- 2- La RILD « non classique » chez les patients avec une pathologie hépatique sous-jacente telle une cirrhose. Les symptômes de la RILD classique sont possibles mais peuvent être absents. Dans ce cas, elle est définie par l'apparition d'un ictère associé à une augmentation des transaminases ou une dégradation du score de CP.

La RILD apparaît dans les 2 semaines à 4 mois suivant la fin de la radiothérapie (15). Elle constitue une complication grave, dont les seuls traitements sont symptomatiques.

Elle est plus fréquente chez les patients cirrhotiques (16).

Le risque de développer une RILD est de 5 à 10% lorsque l'ensemble du foie reçoit une dose de 30 à 35 Gy, hors la dose pour contrôler la majorité des tumeurs solides est de 50 à 70 Gy (17). Les RILD sont devenues moins fréquentes avec l'apparition

de la RTS qui permet de délivrer des doses supérieures à 50 Gy à la tumeur tout en diminuant de façon importante la dose reçue par le foie non lésionnel.

Les autres effets secondaires sont liés aux OAR : nausées-vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ulcère gastroduodéal, radiodermite, asthénie, cytolyse hépatique.

### **1.3 Imagerie après RTS en IRM**

Comme pour le diagnostic du CHC, l'IRM est l'examen le plus adapté pour évaluer la réponse tumorale après traitement. Grâce à son excellente résolution en contraste, elle permet de mieux détecter les modifications de la vascularisation du CHC mais également du parenchyme non lésionnel adjacent qui se modifiera après un traitement par RTS. Dans le cas des CHC traités par RTS, l'IRM est également moins sensible que le scanner aux artefacts métalliques secondaires à la présence des fiduciels en or. Généralement, la 1<sup>ère</sup> IRM de contrôle est réalisée 3 à 4 mois après la fin de la RTS, puis tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois.

#### **1.3.1 Évaluation de la réponse tumorale après RTS**

Pour les tumeurs solides, la réponse tumorale est évaluée selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (18). Ils évaluent la modification de la plus grande dimension des lésions. Dans le cas du CHC ces critères peuvent être pris à défaut notamment après certains traitements : thérapies moléculaires ciblées, chimio embolisation lipiodolée (CEL), radiofréquence et RTS.

Ces traitements entraînent des modifications de la vascularisation, de l'aspect des lésions mais également du parenchyme non lésionnel adjacent pour la RTS sans modification de la taille de la lésion. Les critères RECIST ont été modifiés (mRECIST) pour s'adapter à ces spécificités (19) (Figure 4). L'évaluation se fait en mesurant la modification de la taille de la portion hyper vasculaire au temps artériel.

| Target lesions               |  |   |
|------------------------------|--|---|
| Response category            | RECIST   | mRECIST   |
| CR                           | Disappearance of all target lesions  | Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions  |
| PR                           | At least a 30% decrease in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions   | At least a 30% decrease in the sum of the diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions                                 |
| SD                           | Any cases that do not qualify for either PR or PD  | Any cases that do not qualify for either PR or PD   |
| PD                           | An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started  | An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started |
| Non-target lesions           |  |   |
| Response category            | RECIST   | mRECIST   |
| CR                           | Disappearance of all non-target lesions  | Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all non-target lesions  |
| IR/SD                        | Persistence of one or more non-target lesions  | Persistence of intratumoral arterial enhancement in one or more non-target lesions  |
| PD                           | Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions  | Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions   |
| mRECIST recommendations      |  |   |
| Pleural effusion and ascites | Cytopathologic confirmation of the neoplastic nature of any effusion that appears or worsens during treatment is required to declare PD.   |   |
| Porta hepatis lymph node     | Lymph nodes detected at the porta hepatis can be considered malignant if the lymph node short axis is at least 2 cm.   |   |
| Portal vein thrombosis       | Malignant portal vein thrombosis should be considered as a non-measurable lesion and thus included in the non-target lesion group.   |   |
| New lesion                   | A new lesion can be classified as HCC if its longest diameter is at least 1 cm and the enhancement pattern is typical for HCC. A lesion with atypical radiological pattern can be diagnosed as HCC by evidence of at least 1 cm interval growth. |   |

RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; IR, incomplete response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

**Figure 4 - Evaluation de la réponse tumorale selon RECIST et mRECIST.** Figure

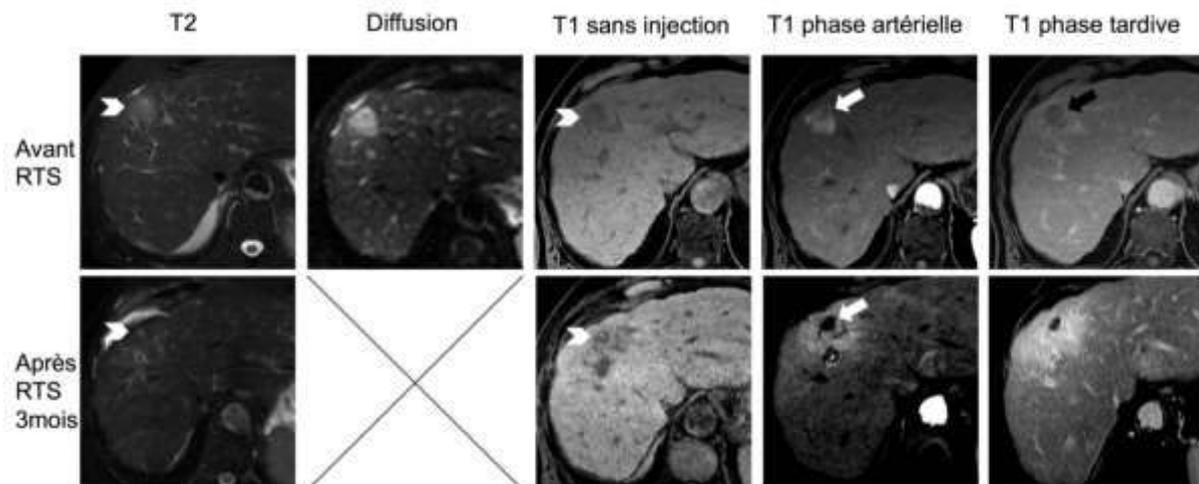
extraite de: *European Association For The Study Of Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 56, 908-943*

Bien que souvent utilisés en routine, les critères mRECIST peuvent ne pas suffire pour évaluer la réponse tumorale après RTS. Les effets de la RTS sur les CHC

peuvent être retardés notamment si l'IRM est réalisée moins de 3 mois après la fin du traitement. Dans ce cas, il peut n'y avoir aucune modification de la taille ou de la vascularisation du CHC (20).

Eccles et al. a rapportée que les tumeurs « répondeuses » sont moins hyper intenses sur les séquences T2 et sur les séquences de diffusion avec une augmentation du coefficient de diffusion apparente (21).

La perte du caractère hyper vasculaire semble être la première modification à apparaître en cas de réponse au traitement, associée à une diminution progressive de la taille de la lésion (22) (Figure 5).



**Figure 5 - CHC du segment VIII (têtes de flèches) traité par Cyberknife® :**

évolution à 3 mois en IRM montrant une régression de la taille du CHC visible sur toutes les séquences et une régression quasi complète de l'hyper vascularisation artérielle (flèches blanches). Wash out avant traitement (flèche noire).

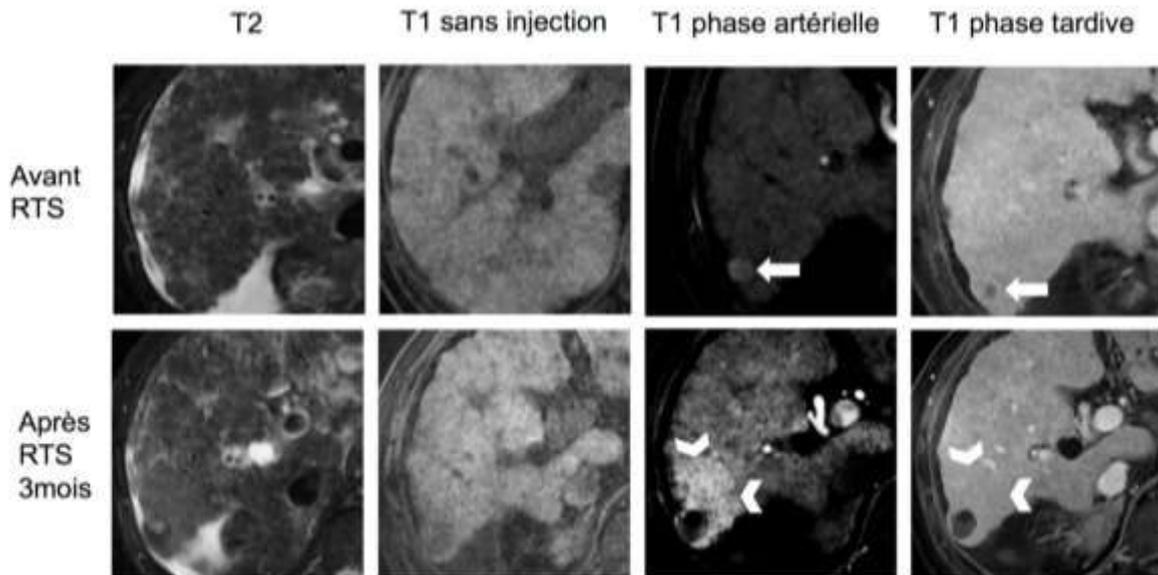
L'évaluation de la réponse tumorale du CHC après RTS est donc un challenge pour le radiologue qui doit s'adapter à des modifications de la taille, de l'aspect et de la vascularisation du CHC, qui peuvent être retardées nécessitant des évaluations répétées et rapprochées.

Une autre difficulté s'ajoute à cette évaluation : la prise en compte des modifications du parenchyme adjacent non lésionnel.

### 1.3.2 Modification du foie non lésionnel et Focal Liver Reaction

La RTS permet de délivrer une forte dose de rayonnement dans un petit volume avec une précision millimétrique. Elle permet de limiter le rayonnement reçu par le parenchyme non lésionnel adjacent. Ce rayonnement ne peut être nul et par conséquent il entraîne des modifications qui seront visibles en imagerie, particulièrement en IRM. On parle d'hépatite radique, de radiation induced liver damage, de focal liver damage ou plus fréquemment de Focal Liver Reaction (FLR).

Ces FLR sont visibles dès la 1ère IRM de contrôle et persistent sur les contrôles suivants. En IRM, ils sont visibles sous la forme d'une zone de parenchyme hépatique autour du CHC, hyper vasculaire, sans wash out sur les séquences suivantes. Leur limite externe est nette avec le parenchyme non lésionnel ne présentant pas de FLR (23) (Figure 6). La phase d'hyper vascularisation est variable, plus souvent portale dans la littérature notamment lors des contrôles réalisés après la phase subaiguë (24). Malheureusement, dans la littérature ces FLR sont décrits dans des populations de patients mélangeant métastases et lésions hépatiques primitives (CHC, cholangiocarcinome).

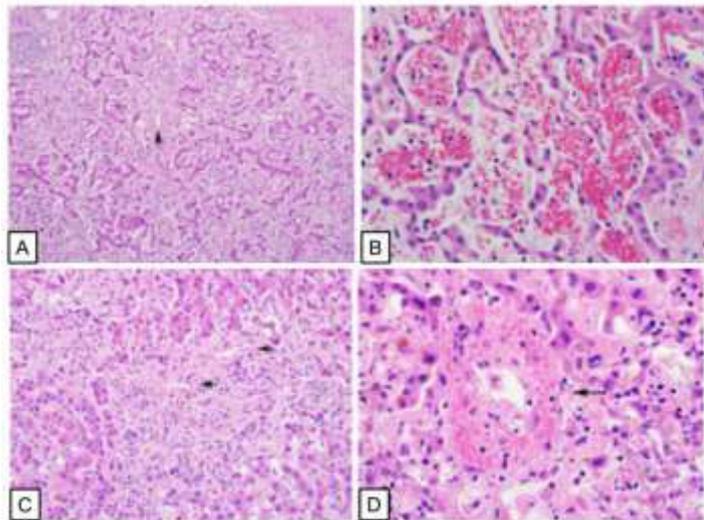


**Figure 6 - FLR en IRM autour d'un CHC du segment VII traité par Cyberknife® :**

CHC hyper vasculaire au temps artériel avec wash out aux temps tardifs (flèches blanches). Apparition à 3 mois de la fin du traitement d'une hyper vascularisation du parenchyme non lésionnel au contact du CHC, sans wash out, dont la bordure externe est nette (têtes de flèches). A noter la perte complète du caractère hypervasculaire du CHC malgré une taille ayant augmentée.

Histologiquement, ces FLR présentent des lésions comparables à celles constatées dans la maladie veino occlusive (MVO). Il existe aux phases aiguë et sub-aiguë une atteinte des cellules endothéliales avec des dépôts de fibrine et de globules rouges entraînant une obstruction puis une congestion des sinusoides et des veines centrales aboutissant à une nécrose secondaire des hépatocytes. A la phase chronique, des lésions de fibrose s'installent (24,25).

La Figure 7 illustre les aspects possibles de ces remaniements lors de leur analyse anatomopathologique.



A. collapsus du parenchyme avec fibrose péri veineuse.

B. congestion vasculaire avec collections de globules rouges

C. oblitération de la veine centrale (flèche)

D. dépôts de collagène autour de la veine centrale (flèche)

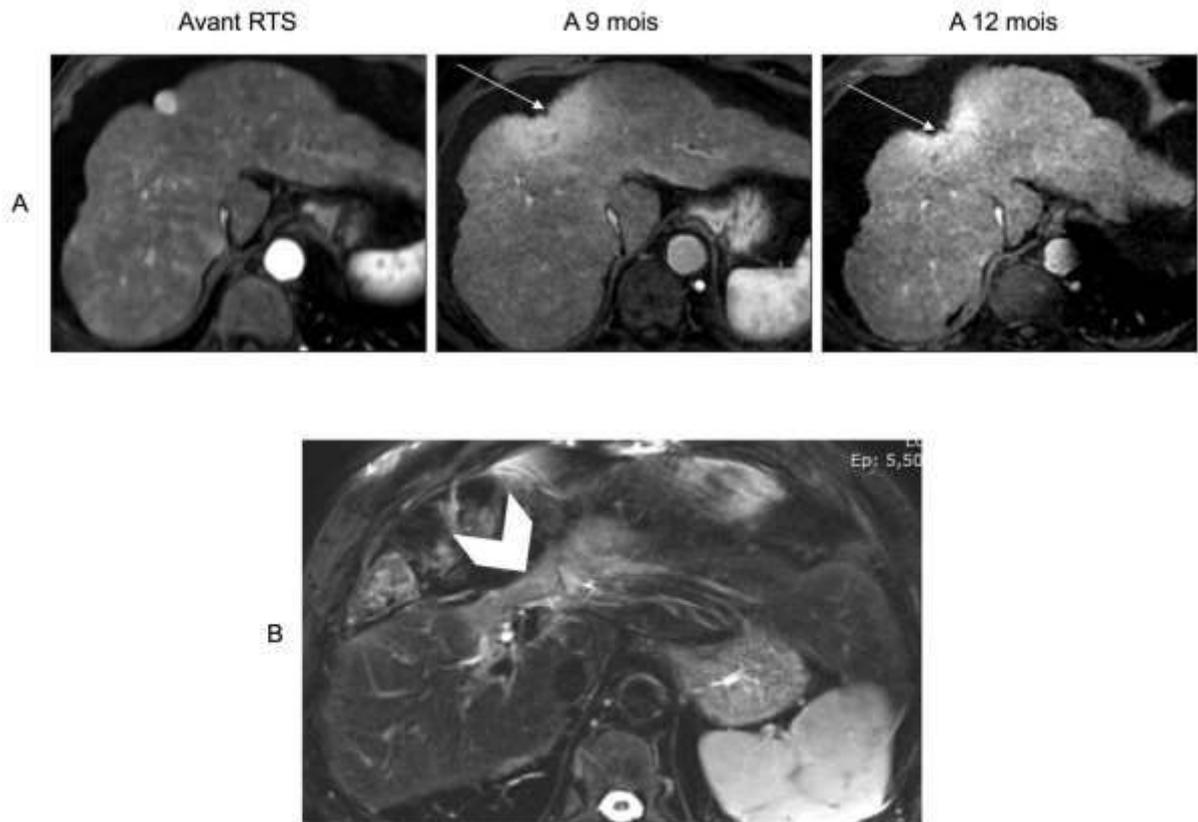
**Figure 7 – Anato-pathologie des FLR.**

*Coupes histologiques issues de : Haddad M et al. Stereotactic Body Radiation*

*Therapy of Liver Tumors : post treatment appearances and evaluation of treatment*

*response : a pictorial review. Abdominal Radiology 2016*

Plus tardivement, à partir de 9 mois et jusqu'à 1 an, vont apparaitre une rétraction capsulaire et une atrophie du segment irradié (« segmentectomie radique ») ce d'autant plus que la lésion traitée est sous capsulaire (Figure 8). Des cas d'hypertrophie compensatrice des autres segments sont possibles mais apparaissent tardivement après le traitement.



**Figure 8 - Modifications tardives en IRM après RTS :** en haut = rétraction capsulaire (flèches blanches) et en bas = « segmentectomie radique » du segment IV (tête de flèche).

Ces FLR visibles en IRM représentent une perte de fonction hépatique chez des patients dont la fonction est déjà altérée et chez qui les capacités de régénération sont également diminuées.

Il existe peu de données évaluant le rôle de ces FLR dans l'apparition des RILD.

Si aujourd'hui l'apparition des FLR après un traitement par RTS est connu, nous manquons de données spécifiques concernant leurs aspects en IRM chez des patients cirrhotiques traités d'un CHC. De même, leur implication dans l'apparition des RILD doit encore être évaluée spécifiquement chez des patients cirrhotiques.

## 2 Article

### **Focal liver reaction after stereotactic body radiation therapy of hepatocellular carcinoma: Correlation between size and threshold doses on MRI**

#### **Abstract**

**Purpose** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) indications have increased in recent years. Despite good results in local control, SBRT produces Focal Liver Reactions (FLR) which are visible in MRI. The present study investigated the threshold doses (TD) of FLR on MRI 3 months and 6 months after SBRT.

**Materials** Eighty-two patients with HCC lesions ( $n = 92$ ) secondary to cirrhosis and treated by SBRT using the Cyberknife® system were retrospectively studied and followed by MRI at 3 months and 6 months. FLR, observed as a hypervascular area around HCCs without washout, was evaluated on Gadolinium-enhanced MRI phases. The follow-up MRI with the largest FLR was fused with the planned computed tomography (CT) image. The border of the FLR was manually delineated with dedicated software which automatically identified the TD. The volumetric factors of FLR and liver were analyzed for correlation with the TD.

**Results** A total of 92 HCCs treated by Cyberknife® between January 2012 and December 2015 were analyzed. The median TD for FLR was 32.9 Gray (Gy) (Standard Deviation SD 4.5 Gy). The median volume of FLR was 123 ml (111.4ml) at 3 months and 73.9 ml (60.1ml) at 6 months. Eight patients (9.8%) presented edematous-ascitic decompensation (EAD). There was no significant difference

between FLR size in patients with and patients without EAD (139.6 ml versus 121.5 ml,  $p < 0.65$ ).

**Conclusions** The threshold doses for FLR after SBRT using gadolinium-enhanced MRI phases data was 32.9 Gy in our study. Knowledge of these TDs could help tailor treatment planning in order to minimize the loss of liver tissue after SBRT.

## 1. Introduction

The role of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients for whom surgical resection is not possible has grown significantly over the past decade. It can be offered to patients with one or two lesions of less than 3 cm, or occasionally greater depending on the focal centers, with a Child Pugh (CP) A or B score. SBRT allows obtaining a good local control of the disease along with acceptable adverse effects (8,26).

Owing to a millimetric accuracy, it enables delivering a high dose to the lesion by limiting the irradiation of the adjacent non-lesional parenchyma. This treatment (nevertheless) leads to changes in the non-lesional parenchyma around the HCC, visible in anatomic imaging. It is thus important to be aware of their possible aspects in order to evaluate tumor response (27–30). Several studies have described possible MRI and CT aspects of treated HCC and adjacent non-lesional parenchyma after SBRT. Depending on the studies, the changes appearing around the lesion have been termed radicular hepatitis, focal liver injury, radiation-induced liver damage or more commonly Focal Liver Reaction (FLR) (20,23,31,32).

For tumor's response evaluation, current guidelines recommend a first MRI follow-up imaging after SBRT at 3 months and subsequently at 6 months since few changes are visible prior to this time, the SBRT having delayed effects on the HCC (3).

The purpose of the present study was to assess FLR using MRI imaging at 3 months and 6 months after the end of SBRT. The main objective was to define the iso dose limiting the extent of these FLRs. The secondary objectives were to study the appearance of these FLRs in MRI at both the arterial and portal phases and to evaluate the evolution of the treated HCCs.

We also studied the potential role of these FLRs in the occurrence of edematous-ascitic decompensation (EAD) after SBRT.

## **2. Materials and methods**

### **Patients**

This retrospective, observational and descriptive single-center study was conducted at the Regional University Hospital Center (CHRU) in Nancy. All patients treated with SBRT for HCC from January 2012 to December 2015 were studied.

The diagnosis of HCC was based on histological evidence or imaging in accordance with the 2011 American Association for Study of Liver Disease (AASLD) guidelines (6): presence of a hypervascular nodule of more than 1 cm at arterial time on computed tomography (CT) or on MRI with dynamic injection (4 phases), with washout at portal or delayed phase, due to a cirrhotic liver. The decision to treat by SBRT was validated during a Multidisciplinary Consultation Meeting (MCM) including a radiation therapist, an interventional radiologist, an oncologist and a surgeon. Clinical data consisted of MRI-based liver imaging and a thoracoabdominal pelvic CT scan of less than 3 weeks old. Patients with a CP score less than or equal to B8, without ascites and bleeding disorders, were eligible for an SBRT.

Inclusion criteria were: patients with one or two liver lesions <6 cm meeting the HCC imaging criteria, a treatment decision for SBRT validated in MCM based on the decisional algorithm of the BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (33), a delay between the validation of SBRT and its onset of less than 3 weeks, an MRI with

dynamic injection performed 3 months and/or 6 months after the end of SBRT treatment.

Exclusion criteria were: non-completed SBRT treatment, another HCC-specific treatment between the end of SBRT and the 3-month and/or 6-month follow-up control (arterial chemoembolization, hepatic transplant), absence of MRI at 3 months and 6 months, absence of MRI with injection of contrast medium at 3 months and 6 months.

### **SBRT treatment**

Two to four radiopaque gold fiducial markers were implanted near the HCC by guided ultrasound puncture or CT-scan guidance prior to the SBRT planning CT scan (34). The treatment planning CT scan included 2 acquisitions in millimeter sections after injection of iodinated contrast agent, at arterial time (40 seconds) and portal time (70 seconds).

The target volumes were defined using the planning CT scan and the diagnostic MRI imaging by fusing both of the latter: the Gross Tumor Volume (GTV) corresponding to the macroscopic lesion to be treated, visible in imaging as a hypervascular nodule at arterial time with washout on the subsequent phases. An isotropic margin of 5 to 10 mm was added to obtain the Clinical Target Volume (CTV) while an additional isotropic margin of 2 to 4 mm defined the Target Volume Plan (TVP).

The prescribed dose was 45 Gy on 80% iso dose, in 3 fractions, at a rate of 2 fractions per week over 6 to 10 days. Dosimetric constraints to OAR relied on QUANTEC recommendations for 3 fractions SBRT (35–37). Treatment was carried out on a dedicated Cyberknife® device (Accuray Inc., Sunnyvale, Calif., USA), with

6MV photons, along with the Synchrony® system which allowed tracking of the target via the gold markers and synchronization with the respiratory cycle.

## **MRI Imaging**

All patients underwent an MRI prior to treatment, as well as 3 months and 6 months after the end of treatment according to international guidelines (3).

The diagnostic MRI was performed on a 1.5 Tesla (Magnetom AERA, Siemens, Erlangen, Germany) or 3 Tesla (Magnetom SKYRA, Siemens, Erlangen, Germany) system according to the following protocol (**Table 1**): axial T2 sequences with fat saturation, axial diffusion, axial T1 in-phase and out-of-phase (IP-OP), axial T1 without injection. Dotarem® meglumine gadoterate (Guerbet, Aulney-sous-bois, France) was injected at a volume of 0.2 cc per kg, at a rate of 2 cc per second with T1-weighted axial sequences with fat saturation at 20s, 70s and 2 minutes after the end of the injection.

The same protocol was used to perform the MRI at 3 months and at 6 months.

## **Post imaging processing**

For all patients, total liver volumetry was performed manually on the diagnostic MRI as well as on 3-month and 6-month follow-up MRIs using image processing software (Liver Analysis, Synapse 3D®, Fuji Medical Systems, Montigny-le-Bretonneux, France). The hypervascular nature, size as well as location of each HCC were collected on diagnostic MRI. Persistence of hypervascularity and change in lesion size were assessed on post-SBRT MRI at 3 months and 6 months. For each lesion,

MRI before treatment, MRI at 3 months and MRI at 6 months were compared in order to define the onset of FLR. FLRs were defined as the appearance of a well-defined area around the treated HCC, hypervascular at arterial and/or portal and/or late time without washout. If FLRs were present, their volume was measured manually by a radiologist using the same software utilized for total liver volumetry.

For each lesion exhibiting FLR, a fusion between the MRI with the most prominent FLRs and the SBRT planning CT scan was performed by a radiation therapist using the Artiview® software (AQUILAB SAS, Lille, France) allowing a rigid registration of the images. A radiation therapist manually adjusted the boundaries of the FLRs, with the software providing the value of the iso dose (**Figure 1**).

### **Clinical laboratory data**

For all patients, the CP score and level of alpha fetoprotein (AFP) were collected at baseline, with the same data collected at the time of the MRI at 3 months. The presence of an EAD at 3 months was also assessed. These data were obtained from the patient's medical records.

### **Statistical analyses**

Proportions are expressed as percentages and quantitative data as means with standard deviations (SD) and other dispersion indices (quartiles, minimum and maximum). Matched series analyses were used to assess the variation of the studied variables throughout the follow-up period: before treatment by Cyberknife (T0), at 3 months (T1) and at 6 months (T2). Comparisons of categorical values were

performed using Mc Nemar's tests. For continuous variables (all being non-linear), analyses were based on Wilcoxon signed-rank and Friedman tests. Analyses were performed using SAS® 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC) with an alpha risk set at 5%.

### **3. Results**

#### **Before treatment**

##### **Characteristics of the study population**

Between January 2012 and December 2015, 91 patients were treated with Cyberknife®.

Of these 91 patients, 3 patients died after treatment but prior to the follow-up MRI (1 of septic shock, 1 of respiratory failure and 1 death of unknown cause), 4 had no MRI available in our image archiving system, and 2 had imaging without injection. Altogether, a total of 82 patients were included (92 lesions analyzed), with 72 patients having one lesion and 10 patients with 2 lesions (**Figure 2**). The sex ratio was 9.2 men/women (74 men and 8 women) with an average age of 68.8 years (min-max = 43 - 85 years).

Fifty-four patients (67.5%) had a CP A5 score, 23 (28.7%) an A6 score and 3 (3.7%) a B7 score (2 missing data). The mean AFP level (available for 78 lesions) was 72.7 ng/ml (min-max = 2 - 2850 ng/ml).

In total, we were able to study the MRI of the 92 lesions at diagnosis and at 3 months and the MRI of 81 lesions at 6 months, for a total of 265 MRIs.

## **Characteristics of the HCCs before treatment**

The mean size of treated lesions was 2.2 cm (min-max = 1 - 6 cm). The most common location was segment VIII with 30 (32.6%) lesions. The least frequent location was the left lobe (segments II and III) with 7 (7.6%) lesions. All lesions were hypervascular at arterial time with a washout.

The characteristics of the lesions are detailed in **Table 2**.

## **Volumetric liver parameters before treatment**

All patients exhibited cirrhotic liver dysmorphia on MRI. The average liver volume was 1727.5 ml (min-max = 799 - 3225 ml).

## **After treatment**

### **Characteristics of the HCCs after treatment**

Mean lesion size was 1.6 cm (min-max = 0 - 5.4 cm) at 3 months and 1.2 cm (min-max = 0 - 5 cm) at 6 months.

There was a significant decrease in mean lesion size between MRI at diagnosis and MRI at 3 months (n = 91, 2.2 cm vs. 1.6 cm, p <0.0001). There was also a significant 0.5 cm decrease between MRI performed at 3 months and MRI performed at 6 months (SD = 0.5 cm, n = 64, p <0.0001) (**Figure 3**).

Thirty (33%) lesions were hypervascular at arterial time at 3 months and 22 (27.2%) at 6 months. There was a significant decrease in the number of hypervascular

lesions between MRI at diagnosis and MRI at 3 months (n = 92 vs. 30, p <0.0001).

The mean AFP level at 3 months, available for 73 lesions, was 23.2 ng/ml (SD = 74.4 ng/ml). The AFP level was known at diagnosis and at 3 months for 65 lesions, with an average decrease of 59.2 ng/ml (SD = 310.4 ng/ml, p <0.0114) (**Table 3**).

### **Volumetric liver parameters after treatment**

Mean hepatic volume at 3 months was 1665.9 ml (SD = 460.7 ml) and 1587.3 ml (SD = 477.7 ml) at 6 months (p <0.05) (**Table 3**).

### **Focal Liver Reaction and EAD**

Ninety-two lesions were analyzed at 3 months and 80 lesions at 6 months.

Seventy-eight lesions (84.8%) had FLRs at 3 months and 70 (87.5%) at 6 months.

Seventy-three (93.6%) FLRs were hypervascular at arterial time at 3 months and 65 (92.9%) at 6 months.

The volume of FLRs was 123 ml (SD = 111.4 ml) at 3 months and 73.9 ml (SD = 60.1 ml) at 6 months (p <0.0001).

The percentage of total liver volume at diagnosis with FLRs averaged 7% (SD = 5.4%) at 3 months and 4.9% (SD = 3.4%) at 6 months (p = 0.23).

The mean iso dose corresponding to the maximum FLR diameter was 32.9 Gy (SD = 4.5 Gy) for the 72 lesions studied (78 lesions with FLR and 6 missing data).

Eight (9.8%) patients had post-treatment edematous ascitic decompensation. The AFP level at diagnosis in these patients was 19.1 ng/ml (min-max = 8 - 41.5 ng/ml) and 79 ng/ml (min-max = 2 - 2850 ng/ml) in patients without EAD (p > 0.05). Four

patients (50%) were CP A6, 3 were CP A5 and 1 was CP B7.

The volume of FLRs at 3 months was 139.6 ml (SD = 107.6 ml) in patients with an EAD and 121.5 ml (SD = 112.4 ml) for patients without EAD ( $p = 0.6526$ ) (**Table 4**). Hepatic volume before treatment in patients with EAD was 1682.8 ml (SD = 555.6 ml) and 1732.4 ml (SD = 468.7 ml) for patients without EAD ( $p = 0.5823$ ). FLRs accounted for 8.7% (SD = 6.1%) of total liver volume in patients with EAD and 6.9% (SD = 5.3%) in patients without EAD ( $p = 0.4861$ ) (**Table 5**).

#### **4. Discussion**

During the course of this study, we analyzed the consequences of SBRT in 82 patients with one or more HCCs (92 lesions) due to an underlying liver disease. We chose to focus only cirrhosis-related HCCs given the specificities of the FLRs and of potential complications related to the underlying liver disease. Indeed, although this treatment is local and targeted on the tumor, EAD-type complications have been described, particularly in patients with cirrhosis, whereas this complication is rare for other local treatments (RF ablation, micro waves) (38,39).

To our knowledge, this is the only study analyzing the consequences of SBRT on a population of patients who are sole carriers of HCC due to cirrhosis. We analyzed both the lesional aspects and perilesional aspects (FLR) after treatment as well as the modifications induced by this treatment on the remaining parenchyma by investigating the risk factors for an EAD. We chose to analyze these consequences after injection of a nonspecific contrast medium.

Our population featured a strong male predominance with a sex ratio of 9.2:1 (74 males, 8 females), which is the opposite of the data reported in the literature. This is explained by the fact that in the published Asian series (40–42), only 10% of cirrhotoses were of alcoholic origin. In France, 75% of cirrhotoses are of alcoholic origin with a strong male predominance (43). The mean age of onset was 68.8 years (min-max = 43-85 years), which is in accordance with all other published series.

The mean size of the treated HCCs was 2.2 cm (min-max = 1-6 cm). The limitation in size of the lesions that can be treated is of a technical nature, since it is limited by the dose received by the liver if the lesion is too large. There is no international recommendation regarding the maximum lesion size, although literature data report a better local control for lesions < 3 cm (14).

In our study, lesions were predominantly located in segment VIII (32.6%, n=30). These lesions often have a more difficult transparietal access, including limited ultrasound identification that can sometimes lead to detection failure (44). This technique is therefore chosen as an alternative to local transparietal treatment in our center.

The evaluation of tumor response can sometimes be delicate due to the persistence of the hypervascular nature of the lesions on the first follow-up controls: in the present series, 30 lesions (33%) were hypervascular at 3 months and 27.2% of the lesions remained so at 6 months. The regression in size was slow: 2.2 cm before treatment, 1.6 cm at 3 months (min-max = 0.0 - 5.4 cm) and 1.2 cm (min-max = 0.0 - 5 cm) at 6 months. Such semiology specific to this treatment has already been highlighted (20,22,28,41). However, the international criteria for post-treatment

response for HCCs are based on the decrease in size of the hypervascular nature of the tumor; hence, these criteria do not appear appropriate in the present instance.

The second specificity of this treatment is the appearance of FLRs, present in 84.8% of cases at 3 months and 87.5% at 6 months in the current study. These were manifested at 3 months in 93.6% (n = 73) and at 6 months in 92.9% (n = 65) of cases by contrast enhancement at the arterial phase of the juxtalesional hepatic parenchyma. This contrast enhancement also persisted in the portal phase. This area presented a clear delineation with the adjacent parenchyma free of these FLRs. This high rate is likely due to the context of the underlying liver disease. Such FLRs are described in the literature primarily on late times after acquisition with a hepatospecific contrast agent (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA), thereby manifesting as hyposignals on the T1-weighted sequences (**Table 6**).

This symptomatology is very likely related to the hypervascularization of this territory, secondary to the thromboses of not only the centrilobular veins, consequences of the SBRT, but also thromboses of the portal venules, consequences of the cirrhosis. The persistence of this enhancement at the portal and late phases is evidence of the fibrous transformation of the hepatocytes that have become nonfunctional. These FLRs occurred on the 33 Gy iso dose curve (min-max = 23 - 48 Gy), which allows anticipating this reaction and thus predict the volume of these FLRs even before treatment. As is the case for a surgical procedure, it is therefore possible to calculate the percentage of liver affected by these FLR and which will become non-functional and thus calculate the ratio relative to the total liver volume.

In the present series, the percentage of liver affected by the FLRs was on average 7% (min-max = 0.9 - 27.8%) at 3 months. This FLR volume was maximal at 3 months (123.1 ml) and decreased by 40% at 6 months (73.9 ml). In the literature, the reported volumes have been shown to vary from 63 ml to 144 ml (31,41,42,45), with such variability mostly the result of different measurement techniques, different treatments (SBRT, 3D CRT, proton therapy) and differing imaging systems (CT scan, MRI with Gd-EOB-DTPA), thus rendering comparisons difficult.

The third specificity of SBRT is being responsible for effects on the overall liver volume. Despite the progression of FLRs toward fibrosis and the subsequent reduction in their volume, there is no compensatory hypertrophy of the remaining liver, unlike other procedures such as portal embolization or surgery (46). The mean liver volume in our study was 1727.5 ml at diagnosis, 1665.9 ml (SD = 460.7 ml) at 3 months [a decrease of 61.6 ml (3.6%)] and 1587.3 ml (SD = 477.7 ml) at 6 months, thus representing a decrease of 78.6 ml (4.8%) comparatively to 3 months ( $p < 0.05$ ). There was hence a decrease of 140 ml (8.2%) in liver volume between diagnosis and follow-up at 6 months. This loss of volume after 6 months was moderately higher than the FLR volume (123 ml).

It is therefore highly likely that the SBRT also induces effects on the remaining parenchyma. These effects, while non-harmful and not translated to imaging, could nonetheless prevent compensatory hypertrophy. This may explain the occurrence of an EAD in 10% of cases (8 patients in the present study). The mean volume of FLRs for these patients was 139.6 ml, involving 8.7% of total liver. Patients without EAD had a mean volume of 121.5 ml with a total liver involvement of 6.9% ( $p > 0.05$ ).

Although our study does not show a significant difference between FLR volume or

liver volume in patients with and without EAD, there was a nevertheless a trend in this direction since patients with EAD exhibited larger FLR volumes, smaller pre-treatment hepatic volumes as well as FLR volumes representing a higher percentage relative to total liver. Our study does not allow, however, determining a threshold, the lack of significant difference possibly related to the small number of patients with EAD (n=8).

Of the 10 patients treated for two lesions, only 1 had an EAD. The FLR volume of this patient was 69.3 ml and represented 4% of the total liver volume (1588 ml). Thus, a dual location does not appear to increase the risk of EAD.

Further studies are thus warranted to identify a volume threshold for FLRs susceptible of being responsible for an EAD relative to a given total hepatic volume.

Our study has several limitations, the main of which is its single-center and retrospective nature. The duration of inclusion (3 years) may also represent a source of bias given the rapid evolution of SBRT techniques during these 3 years. The exclusion of 9 patients who did not have imaging or had died could have also induced a bias in our study in view of our total sample size of 82 patients.

## **5. Conclusion**

The post-treatment aspects of HCCs after SBRT treatment are specific and make it difficult to use international criteria for assessing tumor response due to the persistence of hypervascularity and the very slow regression in lesion size. This technique has the advantage of being able to treat lesions of the dome or the right liver. It also allows mitigating the limits of certain local treatments, notably in the case

of difficult-to-reach lesions by ultrasound.

The effects of SBRT pertain not only to the lesion but also to a perilesional zone at the iso dose curve of 33 Gy which ultimately becomes non-functional. Its semiology is specific, particularly in cirrhotic patients, with a contrast enhancement at the arterial phase and a persistent enhancement on later acquisitions.

The effects of SBRT also involve all remaining liver parenchyma. In order to avoid EAD-type complications, it is possible to predict the volume of FLRs and their percentage relative to total hepatic volume. If the percentage of involvement appears greater than 8%, it would appear preferable to defer the SBRT and to choose another treatment technique.

Given the latter, the aforementioned data should thus be systematically calculated before choosing to perform an SBRT procedure.

## Tables

**Table 1** MRI sequence parameters.

|                      | <b>Axial T2-weighted FAT SAT</b> | <b>Diffusion</b> | <b>IP-OP</b> | <b>Axial T1-weighted</b> |
|----------------------|----------------------------------|------------------|--------------|--------------------------|
| Slice thickness (mm) | 5                                | 5                | 5.0          | 3                        |
| FOV (mm)             | 400                              | 380              | 380          | 380                      |
| TR (ms)              | 2180                             | 3100             | 140          | 3.74                     |
| TE (ms)              | 91                               | 57               | 1.30         | 1.4                      |

*Abbreviations:* FOV, field of view; TR, repetition time; TE, echo time; FAT SAT, fat saturated; IP–OP, in-phase–out-of-phase

**Table 2** Population characteristics (lesions).

|                                       | N   | %/mean | SD    | médian | Q1     | Q3     | min   | max    |
|---------------------------------------|-----|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|
| <b>Tumor size (in cm)</b>             | 91‡ | 2.2    | 1.0   | 2.0    | 1.3    | 2.9    | 1.0   | 6.0    |
| <b>Arterial contrast enhancement</b>  |     |        |       |        |        |        |       |        |
| Yes                                   | 92  | 100.0  |       |        |        |        |       |        |
| <b>Hepatic volume (in ml)</b>         | 92  | 1727.5 | 474.6 | 1683.0 | 1358.0 | 2046.5 | 799.0 | 3225.0 |
| <b>Segment</b>                        |     |        |       |        |        |        |       |        |
| 2                                     | 5   | 5.4    |       |        |        |        |       |        |
| 3                                     | 2   | 2.2    |       |        |        |        |       |        |
| 4                                     | 15  | 16.3   |       |        |        |        |       |        |
| 5                                     | 13  | 14.1   |       |        |        |        |       |        |
| 6                                     | 13  | 14.1   |       |        |        |        |       |        |
| 7                                     | 14  | 15.2   |       |        |        |        |       |        |
| 8                                     | 30  | 32.6   |       |        |        |        |       |        |
| <b>Child Pugh score</b>               |     |        |       |        |        |        |       |        |
| Missing data                          | 2   |        |       |        |        |        |       |        |
| A5                                    | 61  | 67.8   |       |        |        |        |       |        |
| A6                                    | 26  | 28.9   |       |        |        |        |       |        |
| B7                                    | 3   | 3.3    |       |        |        |        |       |        |
| <b>Alpha foeto protein (in ng/ml)</b> | 78§ | 72.7   | 345.3 | 8.0    | 4.1    | 20.3   | 2.0   | 2850.0 |

*Abbreviations:* SD, Standard Deviation.

‡1 missing data.

§14 missing data.

**Table 3** Comparison between diagnosis, 3 months and 6 months.

|  | T0 (before SBRT) | T1 (3 months after SBRT) | p <sup>α</sup> | T2 (6 months after SBRT) | p <sup>β</sup> |
|--|------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| <b>Tumor size (in cm): mean (SD)</b>                 | 2.2 (1.0)        | 1.6 (1.3)                | <0.001         | 1.2 (1.2)                | <0.001         |
| <b>Arterial contrast enhancement: N (%)</b>          | 92 (100%)        | 30 (33%)                 | <0.001         | 22 (27.2%)               | ns             |
| <b>Hepatic volume (in ml): mean (SD)</b>             | 1727.5 (474.6)   | 1665.9 (460.7)           | <0.05          | 1587.3 (477.7)           | <0.01          |
| <b>Alpha foetoprotein rate (in ng/ml): mean (SD)</b> | 72.7 (345.3)     | 23.2 (74.4)              | <0.05          |                          |                |

<sup>α</sup> Comparison test with T0

<sup>β</sup> Comparison test with T1

McNemar's Chi-Square test and Wilcoxon signed-rank test were performed for qualitative and quantitative variables respectively

ns = non-significant

Some data are missing:

At T0: 1 tumor size and 14 alpha foetoprotein rates are missing

At T1: 1 arterial contrast enhancement data is missing and 17 alpha foetoprotein rates are missing

At T2: 11 tumor size, 11 arterial contrast enhancement, 11 hepatic volume and 11 FLR volume are missing

**Abbreviations:** SBRT, stereotactic body radiation therapy; SD, standard deviation; FLR, focal liver reaction

**Table 4** Volume of FLR for patients with EAD and without EAD.

| EAD                | No<br>N=83 (90.2%) |       |       | Yes<br>N=9 (9.8%) |       |       | p*     |
|--------------------|--------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|--------|
|                    | N                  | mean  | SD    | N                 | mean  | SD    |        |
| Volume of FLR (ml) | 70                 | 121.5 | 112.4 | 7                 | 139.6 | 107.6 | 0.6526 |

\* Wilcoxon test

*Abbreviations:* FLR, focal liver reaction; EAD, edematous ascitic decompensation;

SD, standard deviation

**Table 5** FLR at 3 months: Hepatic volume and percentage of hepatic volume between patients with EAD and patients without EAD.

| EAD   | No<br>N=83 (90.2%) |        |       | Yes<br>N=9 (9.8%) |        |       | p*     |
|---|--------------------|--------|-------|-------------------|--------|-------|--------|
|   | N                  | %/mean | SD    | N                 | %/mean | SD    |        |
| <b>FLR percentage of hepatic volume (%)</b> | 70                 | 6.9    | 5.3   | 7                 | 8.7    | 6.1   | 0.4861 |
| <b>Hepatic volume (ml)</b>                  | 83                 | 1732.4 | 468.7 | 9                 | 1682.8 | 555.6 | 0.5823 |

\* Wilcoxon test

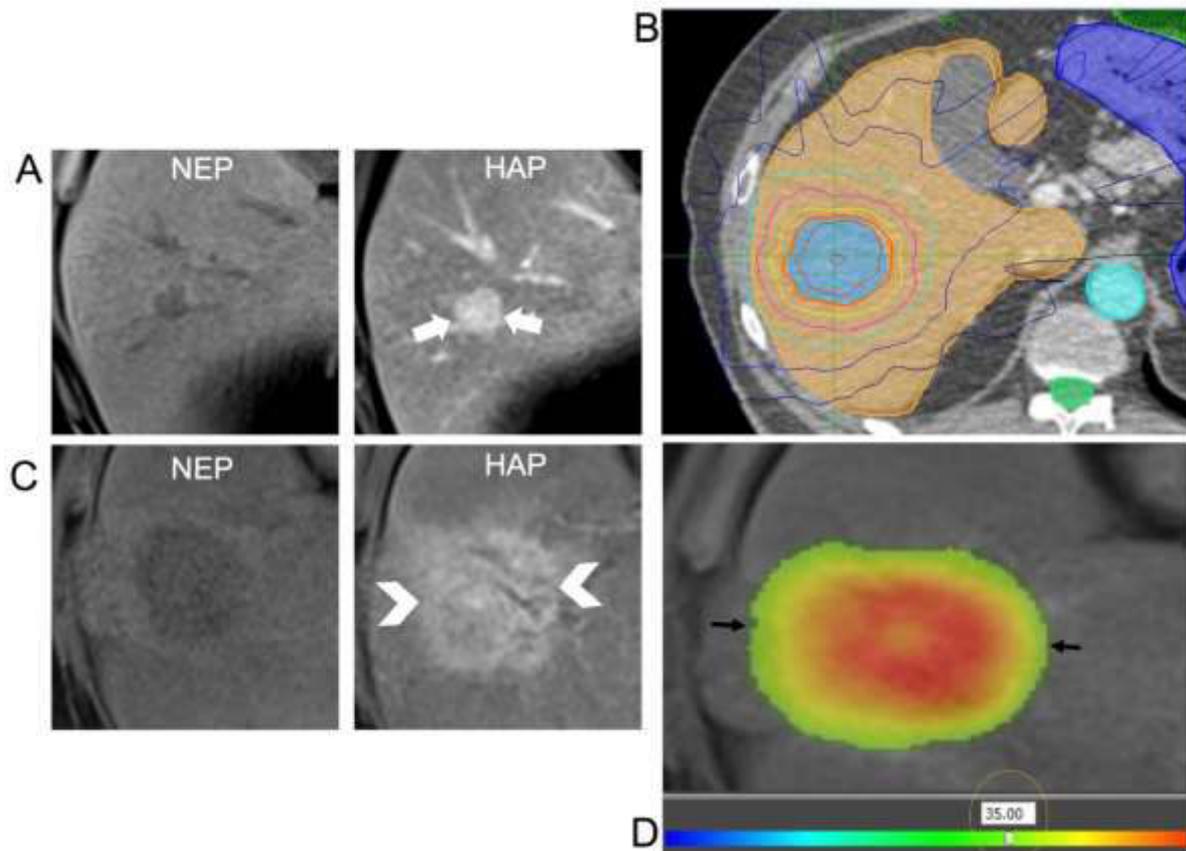
See Table 3 and 4 for *abbreviations*.

**Table 6** Focal Liver Reaction: Diversity of descriptions using MRI.

| Author                     | MRI analysis modality           | Lesions                             | Treatment modality   | Focal Liver Reaction (post contrast enhancement sequence)                        |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------|--|
| Boda-Heggemann             | 19 Gd-EOB-DTPA/6 other Gd agent | metastases                          | SBRT                 | Gd-EOB-DTPA = hypo T1, other Gd agent = hyper T1                                 |
| Boda-Heggemann             | 2 Gd-EOB-DTPA/22 other Gd agent | metastases                          | SBRT                 | 14 hypo T1 and 8 hyper T1  |
| Sanuki                     | Gd-EOB-DTPA                     | HCC                                 | SBRT +/- TACE before | All Hypo T1  |
| Doi                        | Gd-EOB-DTPA                     | HCC/metastases                      | SBRT                 | All Hypo T1  |
| Haddad (review article)    | various agents                  | HCC/metastases/cho langio carcinoma | SBRT                 | Hyper T1 on HAP, hypo T1 on HPP and HVP, Hypo T1 with Gd-EOB-DTPA                |
| Takamatsu (review article) | various agents                  | HCC/metastases/cho langio carcinoma | SBRT/PBT/3D CRT      | Hyper T1 on HAP, heterogeneous hyper T1 on HPP and HVP, Hypo T1 with Gd-EOB-DTPA |

*Abbreviations:* Gd-EOB-DTPA, gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA (Primovist®); SBRT, stereotactic body radiation therapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; HAP, hepatic arterial phase; HPB, hepatic portal phase; HVP, hepatic venous phase; PBT, proton beam therapy; 3D CRT, 3dimensional conformal radiotherapy.

## Figures



**Fig. 1 - Example of FLRs after treatment and procedure for calculating threshold iso dose. Patient with HCC in segment V.**

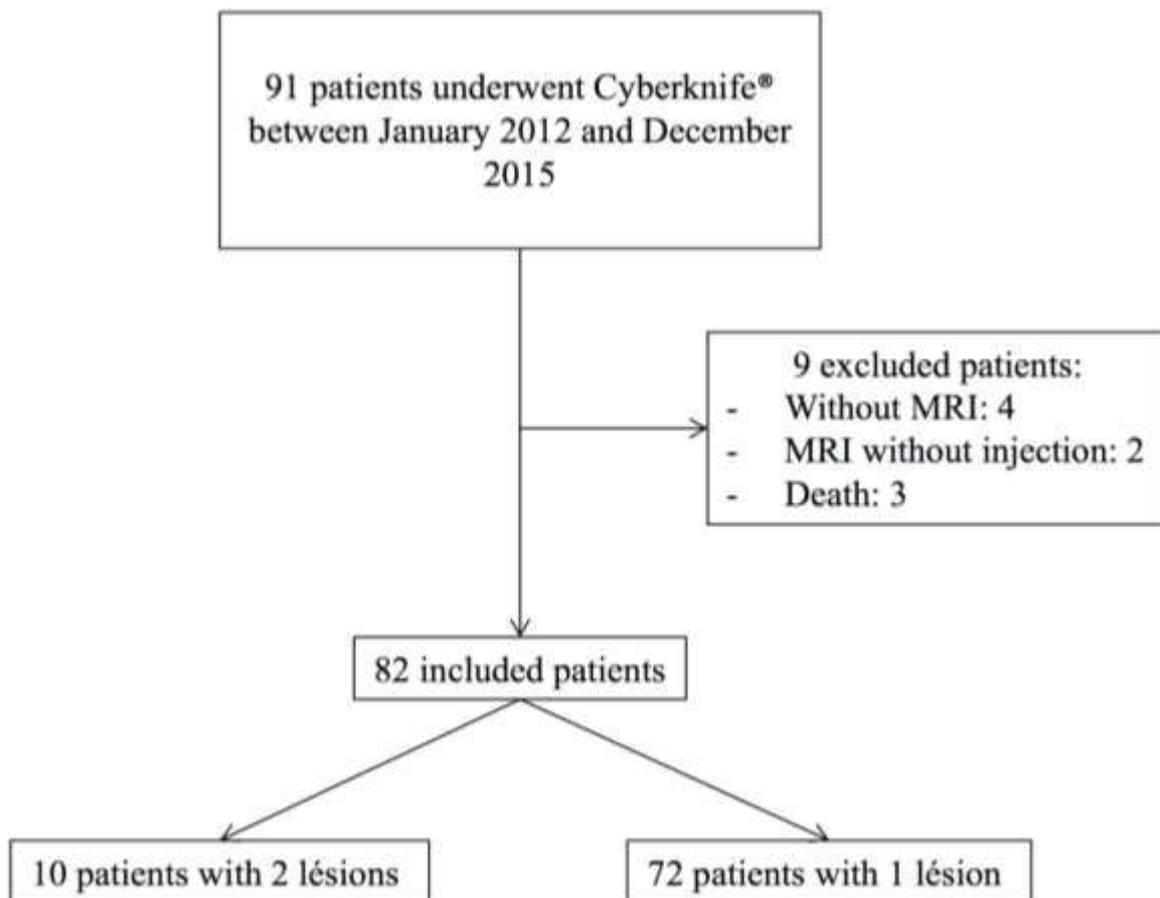
Pre-treatment Gadolinium (Gd) non-enhanced and enhanced MRI which shows hypervascular HCC with washout (white arrows) **(A)**.

Pre-treatment CT: PTV is outlined by the blue area, iso dose lines (yellow, purple, green etc.) are seen around the PTV **(B)**.

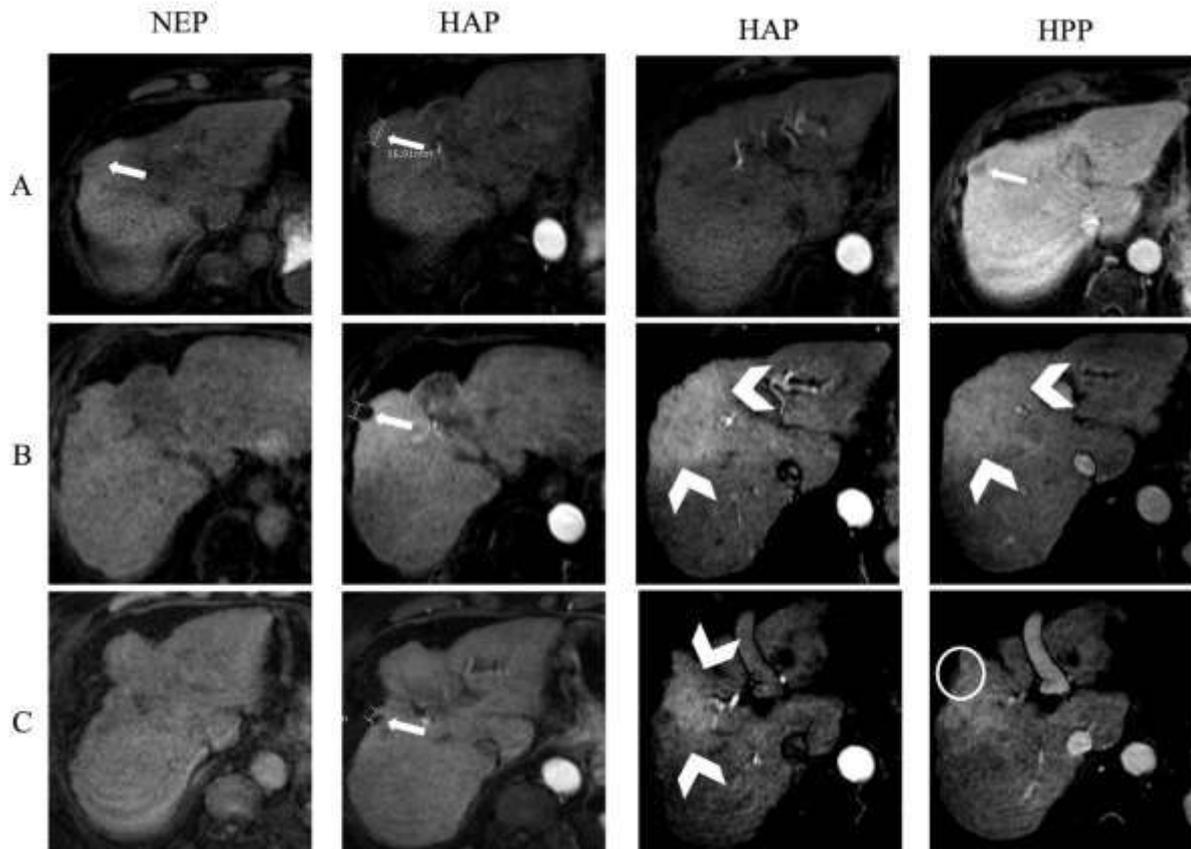
Gd non-enhanced and enhanced arterial phase MRI three months after the end of treatment. MRI shows a hyper vascular area around the tumour which correspond to FLRs (white arrowheads) **(C)**.

Fusion between post treatment MRI and pre-treatment plan shows the iso dose line which limits FLRs (black arrows). In this case the threshold is 35Gy (yellow circle) **(D)**.

*Abbreviations:* NEP, non-enhanced phase; HAP, hepatic arterial phase; HPP, hepatic portal phase



**Fig. 2 - Flow Chart.** Among the 91 patients treated by Cyberknife®, 82 were included.



**Fig. 3 - Evolution of HCC. A 66-year-old with HCC in segment VIII.**

MRI before treatment shows 1.7 cm HCC (white arrows) in segment VIII and normal surrounding parenchyme **(A)**.

MRI 3 months after SBRT shows decrease in size of HCC (1.2 cm versus 1.7 cm) and the lack of arterial Gd enhancement (white arrows). It shows FLRs around HCC, which are hyper intense in HAP and HPP (white arrowheads) **(B)**.

MRI 6 months after SBRT shows a lesser decrease in size of HCC (1 cm versus 1.2 cm). It shows the decrease in size of FLRs (white arrowheads) and capsular retraction (white circle) **(C)**.

*Abbreviations:* NEP, non-enhanced phase; HAP, hepatic arterial phase; HPP, hepatic portal phase

### 3 Synthèse

La RTS et de façon plus spécifique le traitement par Cyberknife® des CHC permet un bon contrôle local de la maladie (14). Elle se présente comme une alternative efficace aux autres traitements curatifs locaux (RF, micro-ondes) chez les patients non opérables.

Malgré ses avantages comme la possibilité de traiter des lésions non accessibles en RF ou micro-ondes (dôme hépatique, foie droit) elle présente des spécificités importantes à prendre en compte.

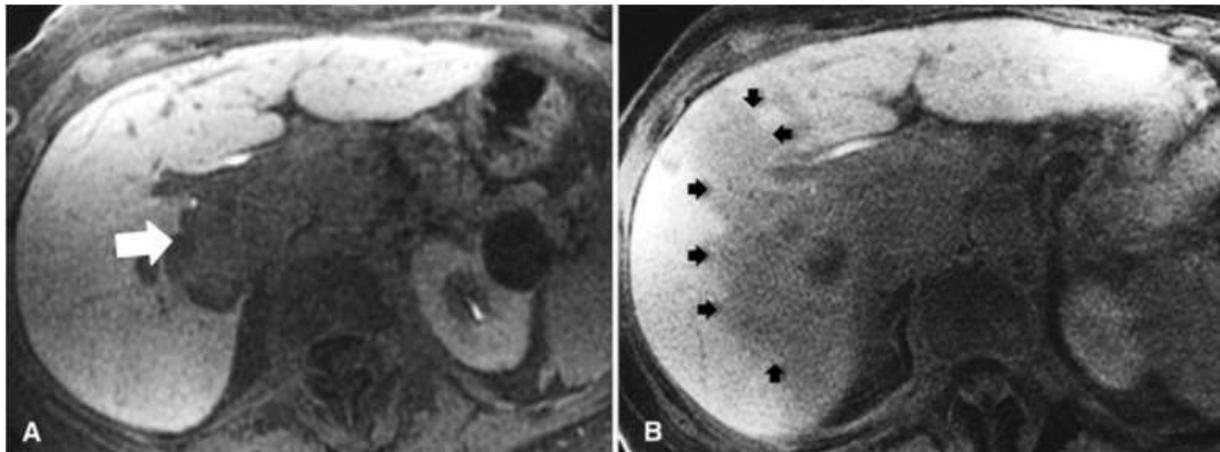
La première de ces spécificités est l'apparition de remaniements du foie non lésionnel autour du CHC appelés FLR. La RTS n'étant pas uniquement réservée au CHC, ces FLR sont également visibles après le traitement de métastases ou d'autres néoplasies hépatiques primitives comme le cholangio-carcinome.

Si la sémiologie en TDM et en IRM a déjà été étudiée, il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant étudié l'aspect de ces FLR dans une population comportant uniquement des CHC sur cirrhose.

Dans notre étude les FLR se manifestent en IRM par une prise de contraste à la phase artérielle, du parenchyme hépatique juxta lésionnel dans une très grande majorité des cas. Cette prise de contraste persiste à la phase portale. Cette zone présente une démarcation nette avec le parenchyme adjacent non atteint par ces FLR. Cette fréquence élevée s'explique vraisemblablement par le contexte d'hépatopathie sous-jacente et par l'hypervascularisation de ces territoires, secondaire aux thromboses des veines non seulement centrolobulaires, conséquences de la

RTS mais également des thromboses des veinules portes, conséquences de la cirrhose (24,47,48). La persistance de ce rehaussement aux phases portales et tardives témoigne de la diminution de la clairance hépatique due à la congestion veineuse secondaire aux lésions de MVO et de la transformation fibreuse des hépatocytes devenus non fonctionnels (48,49).

Les FLR sont décrits dans la littérature principalement sur les temps tardifs après acquisition avec un produit de contraste hépato-spécifique (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA, Primovist®), se manifestant alors en hyposignal sur les séquences pondérées T1 comme le montre la Figure 9 (20,40,41).



**Figure 9 - FLR en IRM avec le Gd-EOB-DTPA** : Lésion du segment VI (flèche blanche) traité par RTS à gauche et FLR en hyposignal T1 au temps tardif après injection de Gd-EOB-DTPA (flèches noires) à droite.

*Images extraites de Haddad M et al. Stereotactic Body Radiation Therapy of Liver Tumors : post treatment appearances and evaluation of treatment response : a pictorial review. Abdominal Radiology 2016*

Cette hypo intensité après injection de Gd-EOB-DTPA est un reflet direct de la perte de fonction hépatique (50). Il est donc possible avec ce produit de contraste de quantifier le volume de foie non fonctionnel après RTS. Malheureusement, les données de la littérature ne permettent pas à ce jour de dire si l'étendue de ces FLR avec le Gd-EOB-DTPA est comparable à celle visible avec un produit de contraste non hépato spécifique.

Parmi les équipes ayant étudiées ces FLR en IRM, celle de Sanuki et al. a une population exclusivement faite de CHC traités par RTS. Malheureusement, dans cette étude les FLR sont étudiés après injection de Gd-EOB-DTPA et plusieurs patients ont bénéficiés d'une CEL avant la RTS ne permettant pas une comparaison de l'aspect des FLR (41).

Nous avons également voulu savoir si la taille des FLR est prévisible en utilisant les courbes d'iso doses du scanner de planification du Cyberknife®.

Ces FLR surviennent en moyenne sur la courbe d'iso dose 33 Gy, ce qui permet d'anticiper cette réaction et de prédire le volume de ces FLR. Comme cela est fait avant une résection chirurgicale, il serait possible de calculer le pourcentage de foie atteint par ces FLR qui deviendra non fonctionnel et donc adapter le traitement si ce pourcentage est trop important (51–53). Dans la littérature on retrouve des iso doses allant de 20 Gy à 50 Gy (40–42,45,54,55), mais les techniques de mesure sont différentes, les traitements différents (RTS, radiothérapie conformationnelle tri dimensionnelle, proton thérapie) et les imageries différentes (scanner, IRM avec Gd-EOB-DTPA) ce qui rend difficile les comparaisons. L'étude de Sanuki et al. est celle avec la population la plus proche de celle de notre étude avec 45 patients traités par

RTS pour un CHC et suivis par IRM après injection de Gd-EOB-DTPA. Cette étude propose le seuil de 30 Gy pour les patients avec un score de CP A et de 25 Gy pour les patients CP B (41).

Dans notre étude, le pourcentage de foie atteint par les FLR est en moyenne de 7%. Ce volume est maximal à 3 mois (123,1 ml) et diminue à 6 mois de 40% (73,9 ml). Dans la littérature, les volumes varient de 63 ml à 144 ml avec peu de données disponibles sur le pourcentage de foie atteint (41,42,45). Nous avons évalué le volume des FLR en IRM à 3 mois et 6 mois en prenant en compte dans ce volume la lésion traitée au centre des FLR ce qui pourrait expliquer en partie que nos volumes sont plus importants par rapport aux études qui ont soustrait le volume de la lésion (représenté par le GTV) ou celles qui ont étudié le volume plus précocement (41,45). Encore une fois, la diversité des techniques, des imageries et des populations rend difficile les comparaisons.

La deuxième spécificité de la RTS est d'être responsable d'effets sur le volume hépatique global. Malgré l'évolution vers la fibrose des FLR et la diminution de leur volume, il n'y a pas d'hypertrophie compensatrice du foie restant, contrairement à d'autres procédures comme l'embolisation portale ou après chirurgie (46). Le volume hépatique moyen, dans notre étude, au diagnostic était de 1727,5 ml, de 1665,9 ml à 3 mois soit une diminution de 61,6 ml (3,6%) et de 1587,3 ml à 6 mois soit une diminution de 78,6 ml (4,8%) par rapport à 3 mois.

Il existe donc une diminution de 140 ml (8,2%) du volume hépatique entre le diagnostic et le contrôle à 6 mois. La perte de ce volume est modérément plus élevée que le volume ayant subi des FLR (123 ml).

Il est donc très vraisemblable que la RTS induise également des effets sur le parenchyme restant. Ces effets bien que non nocifs et n'ayant pas de traduction en imagerie pourraient empêcher une hypertrophie compensatrice. Cependant, nous n'avons étudié que les IRM à 3 mois et 6 mois après RTS. Il serait intéressant d'étudier les IRM plus tardives pour s'assurer de l'absence d'hypertrophie compensatrice.

La troisième spécificité de la RTS est la survenue possible d'une DOA. Dans notre étude le taux de DOA était de 10 % (8 patients). Le volume moyen des FLR pour ces patients était de 139,6 ml avec une atteinte de 8,7% du foie total.

Les patients sans DOA avaient un volume moyen de 121,5 ml avec une atteinte de 6,9% du foie total ( $p > 0,05$ ).

Même si notre étude ne montre pas de différence significative entre le volume des FLR ou le volume du foie chez les patients avec une DOA et sans DOA, il existe une tendance car les patients avec une DOA ont des volumes de FLR plus grands, des volumes hépatiques avant traitement plus petits et des volumes de FLR représentant un pourcentage plus élevé par rapport au foie total. Notre étude ne permet pas de déterminer de seuil. L'absence de différence significative peut être liée au faible nombre de patients avec DOA (huit).

Sur les 10 patients traités pour deux lésions, 1 seul a présenté une DOA. Le volume des FLR de ce patient était de 69,3 ml et représentait 4% du volume du foie total (1588 ml). Une double localisation ne semble donc pas augmenter le risque de DOA.

Notre étude présente plusieurs limites. La principale étant le caractère monocentrique et rétrospectif de notre étude. La durée d'inclusion (3 ans) peut également

être source de biais au vu des évolutions rapides des techniques de RTS pendant ces années. L'exclusion de 9 patients n'ayant pas d'imagerie ou étant décédés peut également induire un biais dans notre étude au vu de notre effectif total de 82 patients.

En conclusion, les aspects post thérapeutiques des CHC après traitement par RTS sont spécifiques et rendent difficile l'utilisation des critères internationaux d'évaluation de la réponse tumorale en raison de la persistance possible du caractère hypervasculaire et d'une régression lente de la taille. Cette technique permet de traiter les lésions du dôme ou du foie droit sans difficulté. Elle permet de pallier les inconvénients des lésions difficilement accessibles en échographie pour les autres traitements locaux.

Les effets de la RTS concernent non seulement la lésion mais également une zone péri lésionnelle à la courbe d'iso dose de 33 Gy qui va devenir non fonctionnelle. Sa sémiologie est spécifique notamment chez les patients cirrhotiques, avec une prise de contraste à la phase artérielle et un rehaussement persistant sur les acquisitions plus tardives.

Les effets de la RTS concernent également tout le parenchyme hépatique restant. Afin d'éviter les complications de type de DOA, il est possible de prédire le volume des FLR et leur pourcentage par rapport au volume hépatique total. Au vu de nos résultats, si le pourcentage d'atteinte semble supérieur à 8%, il semble préférable de sursoir à la RTS et de choisir une autre technique de traitement.

Ces données devraient être calculées systématiquement avant de choisir de réaliser un traitement par RTS.

## 4 Références bibliographiques

1. Fact Sheets by Cancer. [cited 2018 Mar 4]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1980 et 2012. [cited 2018 Mar 4]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr>
3. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43.
4. 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. *J Hepatol*. 2001 Sep 1;35(3):421–30.
5. Bruix Jordi, Sherman Morris. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Oct 25;42(5):1208–36.
6. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatol Baltim Md*. 2011 Mar;53(3):1020–2.
7. Adler 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 Pt 2):124–8.
8. Huertas A, Baumann A-S, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croisé-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2015 May;115(2):211–6.
9. Bibault J-E, Dewas S, Vautravers-Dewas C, Hollebecque A, Jarraya H, Lacornerie T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic Factors of Local Control, Overall Survival, and Toxicity. *PLOS ONE*. 2013 Oct 11;8(10):e77472.
10. Choi BO, Choi IB, Jang HS, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC Cancer*. 2008 Nov 27;8:351.
11. 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*. 102(3):209–14.

12. 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*. 118(21):5424–31.
13. Stereotactic Body Radiation Therapy in Recurrent Hepatocellular Carcinoma - *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. [cited 2018 Jun 15]. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(11\)03616-9/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(11)03616-9/fulltext)
14. Meng M, Wang H, Zeng X, Zhao L, Yuan Z, Wang P, et al. Stereotactic body radiation therapy: A novel treatment modality for inoperable hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*. 2015 Oct;9(5):372–9.
15. Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S. Radiation induced liver disease: A clinical update. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2016 Mar 1;28(1):7–11.
16. Cheng JC-H, Wu J-K, Huang C-M, Liu H-S, Huang DY, Cheng SH, et al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1;54(1):156–62.
17. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jul 15;53(4):810–21.
18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205–16.
19. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):52–60.
20. Haddad MM, Merrell KW, Hallemeier CL, Johnson GB, Mounajjed T, Olivier KR, et al. Stereotactic body radiation therapy of liver tumors: post-treatment appearances and evaluation of treatment response: a pictorial review. *Abdom Radiol N Y*. 2016 Oct;41(10):2061–77.
21. Eccles CL, Haider EA, Haider MA, Fung S, Lockwood G, Dawson LA. Change in diffusion weighted MRI during liver cancer radiotherapy: preliminary observations. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2009;48(7):1034–43.
22. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3191–8.
23. Takamatsu S, Kozaka K, Kobayashi S, Yoneda N, Yoshida K, Inoue D, et al. Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article. *Jpn J Radiol*. 2018 Apr 1;36(4):241–56.

24. Olsen CC, Welsh J, Kavanagh BD, Franklin W, McCarter M, Cardenes HR, et al. Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 1;73(5):1414–24.
25. Reed GB, Cox AJ. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol*. 1966 Apr;48(4):597–611.
26. Gerum S, Heinz C, Belka C, Walter F, Paprottka P, De Toni EN, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with hepatocellular carcinoma and oligometastatic liver disease. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2018 May 29;13(1):100.
27. Tétreau R, Llacer C, Riou O, Deshayes E. Evaluation of response after SBRT for liver tumors. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol*. 2017 Apr;22(2):170–5.
28. Oldrini G, Huertas A, Renard-Oldrini S, Taste-George H, Vogin G, Laurent V, et al. Tumor response assessment by MRI following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *PloS One*. 2017;12(4):e0176118.
29. Park MJ, Kim SY, Yoon SM, Kim JH, Park SH, Lee SS, et al. Stereotactic body radiotherapy-induced arterial hypervascularity of non-tumorous hepatic parenchyma in patients with hepatocellular carcinoma: potential pitfalls in tumor response evaluation on multiphase computed tomography. *PloS One*. 2014;9(2):e90327.
30. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):452–9.
31. Takamatsu S, Yamamoto K, Maeda Y, Kawamura M, Shibata S, Sato Y, et al. Evaluation of Focal Liver Reaction after Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Examined Using Gd-EOB-DTPA Enhanced Hepatic Magnetic Resonance Imaging. *PloS One*. 2016;11(12):e0167155.
32. Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, Lohr F, Höss A, van Kaick G, et al. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Oct 1;57(2):444–51.
33. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):61–74.
34. 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*. 2015 Jun 1;96(6):589–92.

35. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Haken RKT, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 2010 Mar 1;76(3):S101–7.
36. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 2010 Mar 1;76(3):S94–100.
37. 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.* 2005 Aug 1;62(5):1371–8.
38. Rhim H. Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging.* 2005 Aug;30(4):409–18.
39. Rhim H, Yoon K-H, Lee JM, Cho Y, Cho J-S, Kim SH, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2003 Feb;23(1):123–34; discussion 134-136.
40. Doi H, Shiomi H, Masai N, Tatsumi D, Igura T, Imai Y, et al. Threshold doses and prediction of visually apparent liver dysfunction after stereotactic body radiation therapy in cirrhotic and normal livers using magnetic resonance imaging. *J Radiat Res (Tokyo).* 2016 Jun;57(3):294–300.
41. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Eriguchi T, Nishimura S, Aoki Y, et al. Threshold doses for focal liver reaction after stereotactic ablative body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma depend on liver function: evaluation on magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Feb 1;88(2):306–11.
42. Fukugawa Y, Namimoto T, Toya R, Saito T, Yuki H, Matsuyama T, et al. Radiation-induced Liver Injury after 3D-conformal Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Quantitative Assessment Using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Acta Med Okayama.* 2017 Feb;71(1):25–9.
43. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidémiology and natural history of cirrhosis. *Rev Prat.* 2005;55(14):1527–32.
44. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology.* 2005 Mar;234(3):961–7.
45. Jung SH, Yu JI, Park HC, Lim DH, Han Y. A feasibility study evaluating the relationship between dose and focal liver reaction in stereotactic ablative radiotherapy for liver cancer based on intensity change of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images. *Radiat Oncol J.* 2016 Mar;34(1):64–75.
46. Huynh-Charlier I, Taboury J, Charlier P, Vaillant JC, Grenier P, Lucidarme O. Imaging of the postsurgical liver. *J Radiol* 2009; 90:888-904.

47. Haddad MM, Merrell KW, Hallemeier CL, Johnson GB, Mounajjed T, Olivier KR, et al. Stereotactic body radiation therapy of liver tumors: post-treatment appearances and evaluation of treatment response: a pictorial review. *Abdom Radiol N Y.* 2016 Oct;41(10):2061–77.
48. Leen E, Goldberg JA, Anderson JR, Robertson J, Moule B, Cooke TG, et al. Hepatic perfusion changes in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis. *Gut.* 1993 Apr;34(4):554–7.
49. Hashimoto K, Murakami T, Dono K, Hori M, Kim T, Kudo M, et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep.* 2006 Oct;16(4):677–83.
50. Bae KE, Kim SY, Lee SS, Kim KW, Won HJ, Shin YM, et al. Assessment of hepatic function with Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatic MRI. *Dig Dis Basel Switz.* 2012;30(6):617–22.
51. Cauchy F, Soubrane O, Belghiti J. Liver resection for HCC: patient's selection and controversial scenarios. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Oct;28(5):881–96.
52. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg.* 1999 Feb;229(2):210–5.
53. Chun YS, Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Mortenson MM, Wei SH, et al. Comparison of two methods of future liver remnant volume measurement. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2008 Jan;12(1):123–8.
54. Jung J, Yoon SM, Cho B, Choi YE, Kwak J, Kim SY, et al. Hepatic reaction dose for parenchymal changes on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016 Feb;60(1):96–101.
55. Boda-Heggemann J, Attenberger U, Budjan J, Jahnke A, Jahnke L, Vogel L, et al. MRI morphologic alterations after liver SBRT: Direct dose correlation with intermodal matching. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2016 Sep;192(9):641–8.

VU

NANCY, le **12 juillet 2018**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **18 juillet 2018**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Valérie LAURENT**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10369

NANCY, le **24 juillet 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

**OBJECTIF :** La place de la radiothérapie stéréotaxique (RTS) comme traitement curatif des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a connu un essor important depuis une dizaine d'années. Elle permet un bon contrôle local et des effets secondaires acceptables. Malgré ces bons résultats elle entraîne des remaniements du parenchyme hépatique non lésionnel adjacent appelés Focal Liver Reaction (FLR). Ces FLR sont visibles en IRM. Notre objectif était de déterminer les iso doses limitant ces FLR en IRM à 3 mois et 6 mois après le traitement.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES :** Nous avons étudié rétrospectivement 82 patients traités pour un ou deux CHC développés sur cirrhose. Le traitement par radiothérapie stéréotaxique était réalisé en utilisant le système Cyberknife®. Un suivi par IRM sans et avec injection de gadolinium à 3 mois et à 6 mois après la fin du traitement était nécessaire. Les FLR ont été étudiés sur les séquences après injection de gadolinium. Les FLR étaient visibles comme une zone hypervasculaire sans wash out autour du CHC. L'IRM avec les FLR les plus importants était fusionnée avec le scanner de planification du Cyberknife® afin de délimiter le bord externe des FLR. Le logiciel de fusion identifiait l'iso dose (en Gray Gy) correspondante. Les volumes du foie et des FLR ont été étudiés.

**RÉSULTATS :** Au total, 92 CHC traités par Cyberknife® entre janvier 2012 et décembre 2015 ont été étudiés. L'iso dose moyenne était de 32,9 Gy (ET = 4,5 Gy). Le volume moyen des FLR était de 123 ml (ET = 111,4 ml) à 3 mois et 73,9 ml (ET = 60,1 ml) à 6 mois. Huit (9,8%) patients ont présenté une décompensation oedémato ascitique (DOA). Il n'y avait pas de différence significative de taille des FLR entre les patients avec une DOA et les patients sans DOA (139,6 ml contre 121,5 ml,  $p < 0,65$ ).

**CONCLUSION :** L'iso dose limitant les FLR visibles en IRM après traitement des CHC par radiothérapie stéréotaxique est de 32, 9 Gy dans notre étude. La connaissance de cette limite pourrait être une aide à l'adaptation du traitement afin de réduire la perte de tissu hépatique fonctionnel chez des patients cirrhotiques étant plus à risque de complications.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Focal liver reaction after stereotactic body radiation therapy of hepatocellular carcinoma: Correlation between size and threshold doses on MRI.

---

**THÈSE:** MÉDECINE SPÉCIALISÉE RADIOLOGIE - ANNÉE 2018

---

**MOTS CLÉS:** carcinome hépatocellulaire (CHC) ; radiothérapie stéréotaxique (RTS) ; Cyberknife® ; imagerie par résonance magnétique (IRM) ; focal liver reaction (FLR)

---

**INTITULÉ ET ADRESSE:**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---