

Evaluation Réponse Tumorale des CHC après RadioThérapie Stéréotaxique

Valérie LAURENT(1), Xavier Orry(1), Isabelle Petit(1), Anne Sophie Baumann(2), Anne Agathe Serre (2), Didier Peiffert (2)

(1)Service de Radiologie Brabois Adultes.**CHRU Nancy**

(2)Service de Radiothérapie.**Institut de Cancérologie de Lorraine**

Université de Lorraine

RAPPEL Traitements CHC : Possibilités thérapeutiques

Traitements curatifs

- ▶ Transplantation hépatique
- ▶ Chir tumorale
- ▶ Radiofréquence/Micro-ondes
- ▶ Radiothérapie stéréotaxique (Cyberknife)

80% : pas de chir

Traitements palliatifs

- ▶ **Loco-régionaux**
 - ▶ Chimioembolisation
 - ▶ Radioembolisation
 - ▶ Radiothérapie conformationnelle

Bonne réponse partielle
ou complète

Association avec traitements
curatifs sur lésion(s) non
répondeur(ses) ou autre ttt
palliatif (systémique)

Traitements palliatifs

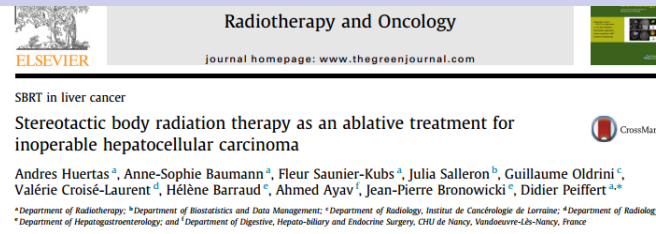
- ▶ **Systémiques**
 - Sorafenib
 - Protocoles
 -

RAPPEL : Indication RTS

Mêmes indications que la RF

Choix fonction localisation : Dôme, proche d'un vaisseau ou lésion non visualisée en écho ou TDM

Expérience Nancéenne : début 2007, 250 CHC traités, lésion < 3 cm



• Contrôle local dépend de multiples facteurs

- Taille max de la lésion : très controversée
 - < 5 cm *Dewas S et al. Radiation Oncology 2012*
 - 2,6 cm *Takeda A et al. J Gastroenterology and Hepatology 2013*
- Dose totale et le fractionnement de la dose
 - 45 Gy en 3 fractionnements *Dewas S et al. Radiation Oncology 2012*
 - 35 Gy ou 40 Gy suffisants
 - 60 Gy ?

RAPPEL : Performances RTS

- Louis C et al. Technol Cancer Res Treat 2010
- Kwon JH et al. BMC Cancer 2010
- Andolino DL et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011
- Tse RV et al. J Clin Oncol 2008
- Cardenes Hr et al. Clin Transl Oncol 2010

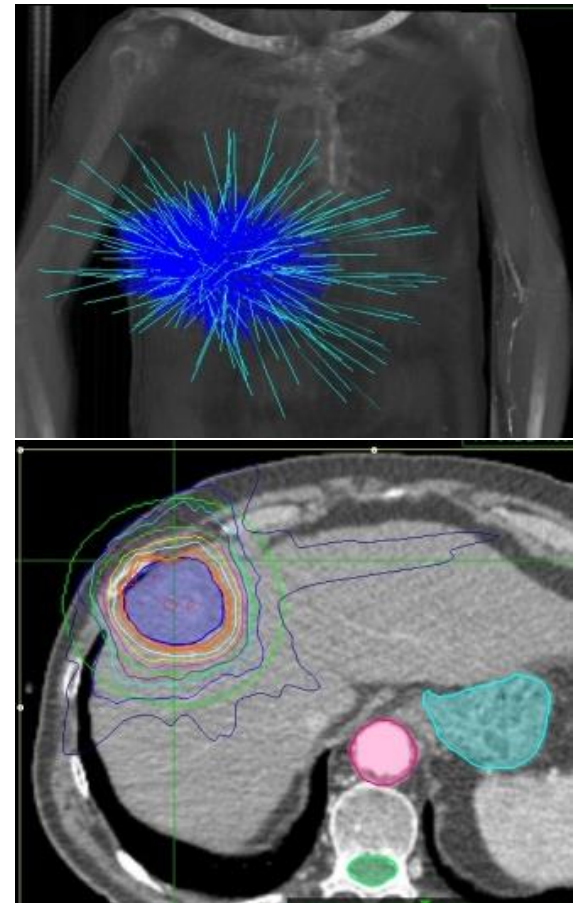
Taux de contrôle local de 70 à 100%

- Sanuki N et al. Stereotactic body radiotherapy for small hépatocellular carcinoma : a retrospective outcome analysis in 185 patients. Acta Oncologica 2013
 - 185 patients inclus
 - Suivi à 24 mois
- Contrôle local à 3 ans : 91% et taux de survie globale : 70%

Points clés

Spécificités des TTT par Radiothérapie

- Pose de grains fiduciaires
- Effets retardés sur la tumeur
- Effets sur le tissu lésionnel
- Effets sur les Tissus sains adjacents



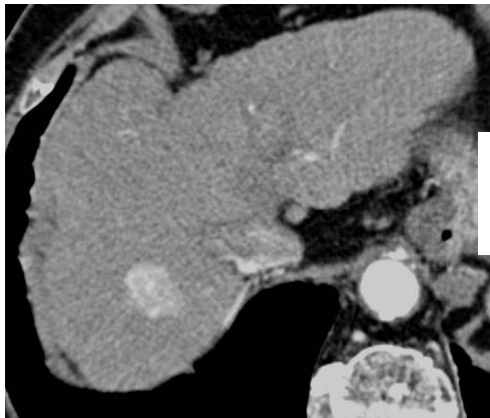
Points clés

Spécificités des TTT par Radiothérapie

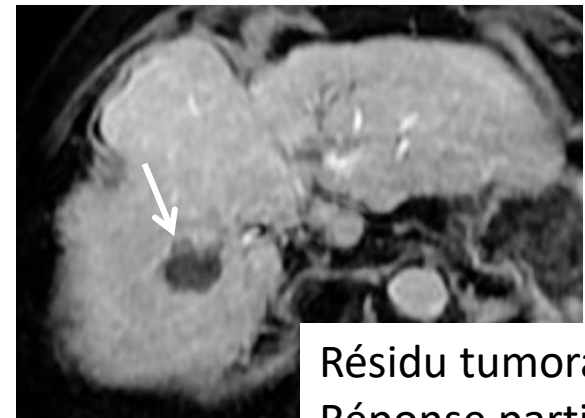
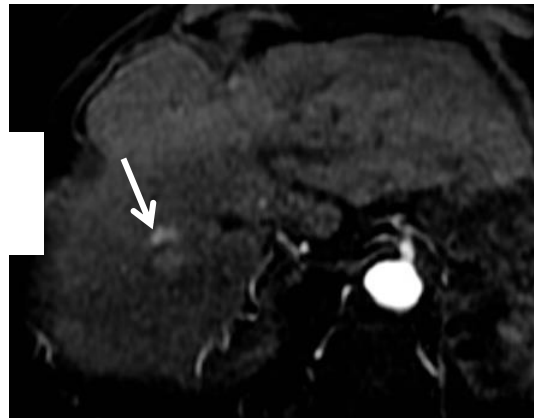
Les différences par rapport aux autres traitements locaux

Avant TTT

1 mois Après TTT



RF



Résidu tumoral
Réponse partielle
Nouvelle RF

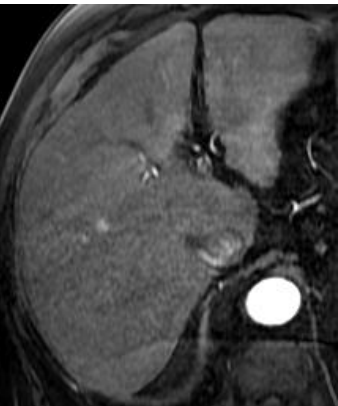
- Réponse standardisée selon les critères internationaux
- Réponse à 1 mois
- Lésion va pas ou peu se modifier dans le temps
- Pas de modification de l'environnement périlésionnel
- Pas d'évolutivité dans le temps : volume ou autre (excepté récidence)

Points clés

Spécificités des TTT par Radiothérapie

Les différences par rapport aux autres traitements locaux

Avant TTT



1 mois Après TTT Micro ondes



Réponse complète

Points clés

- Pose de grains fiduciaires
- Effets retardés sur la tumeur

Technique
d'imagerie

Délai

Sémiologie spécifique

- Effets sur le tissu lésionnel
- Effets sur Tissus sains adjacents

Evaluation
réponse
tumorale
Adaptée

Technique d'imagerie ?

Imagerie en coupes : CT
et ou IRM

IRM > CT

-Grains fiduciaires

artéfacts de durcissement de faisceau en scanner

-Technique de référence diagnostic et suivi du CHC

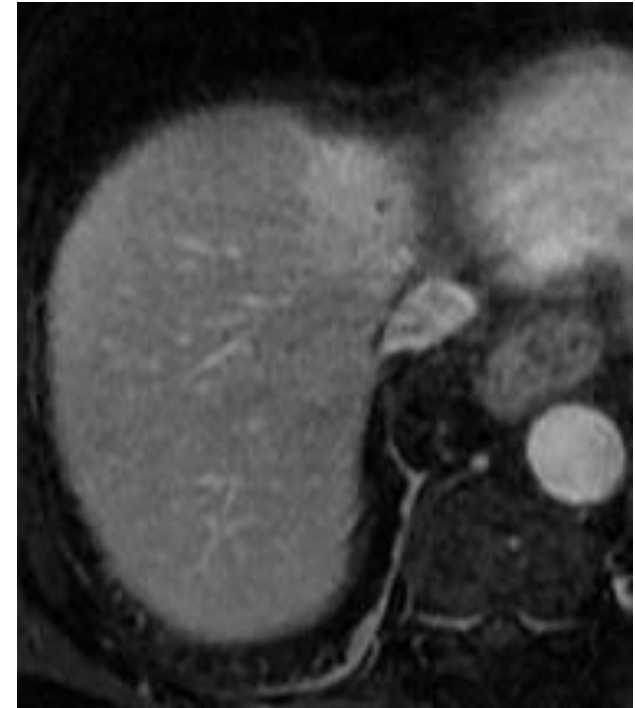
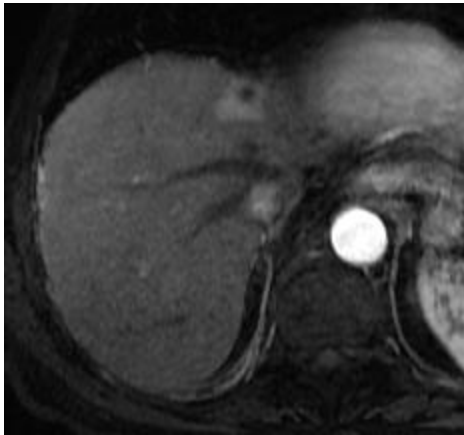
-Excellente résolution en contraste

-Imagerie de diffusion

-Utilisation de produit de contraste spécifiques à
excrétion hépato biliaire

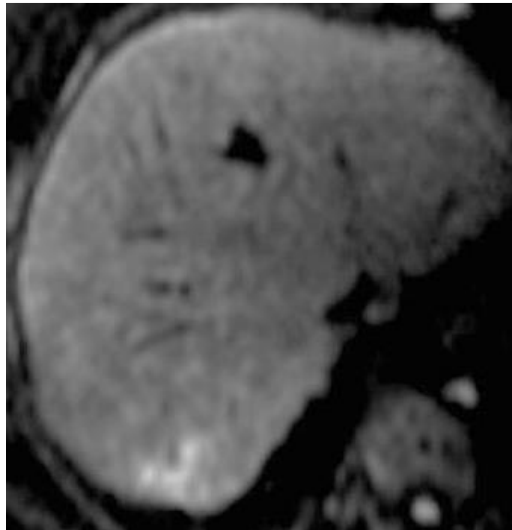
Technique d'imagerie ?

Avant TTT

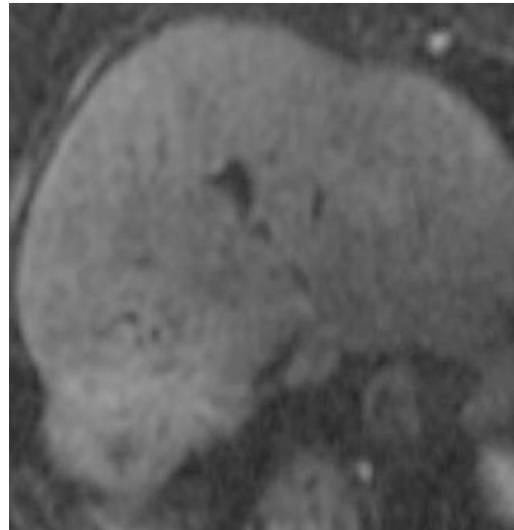


Technique IRM

- FSE T2
- Imagerie de diffusion ++++
- 3D EG T1 avant injection
- 3D EG T1 après injection : multiphasique
- Phase tardive avec pdc hépato biliaires

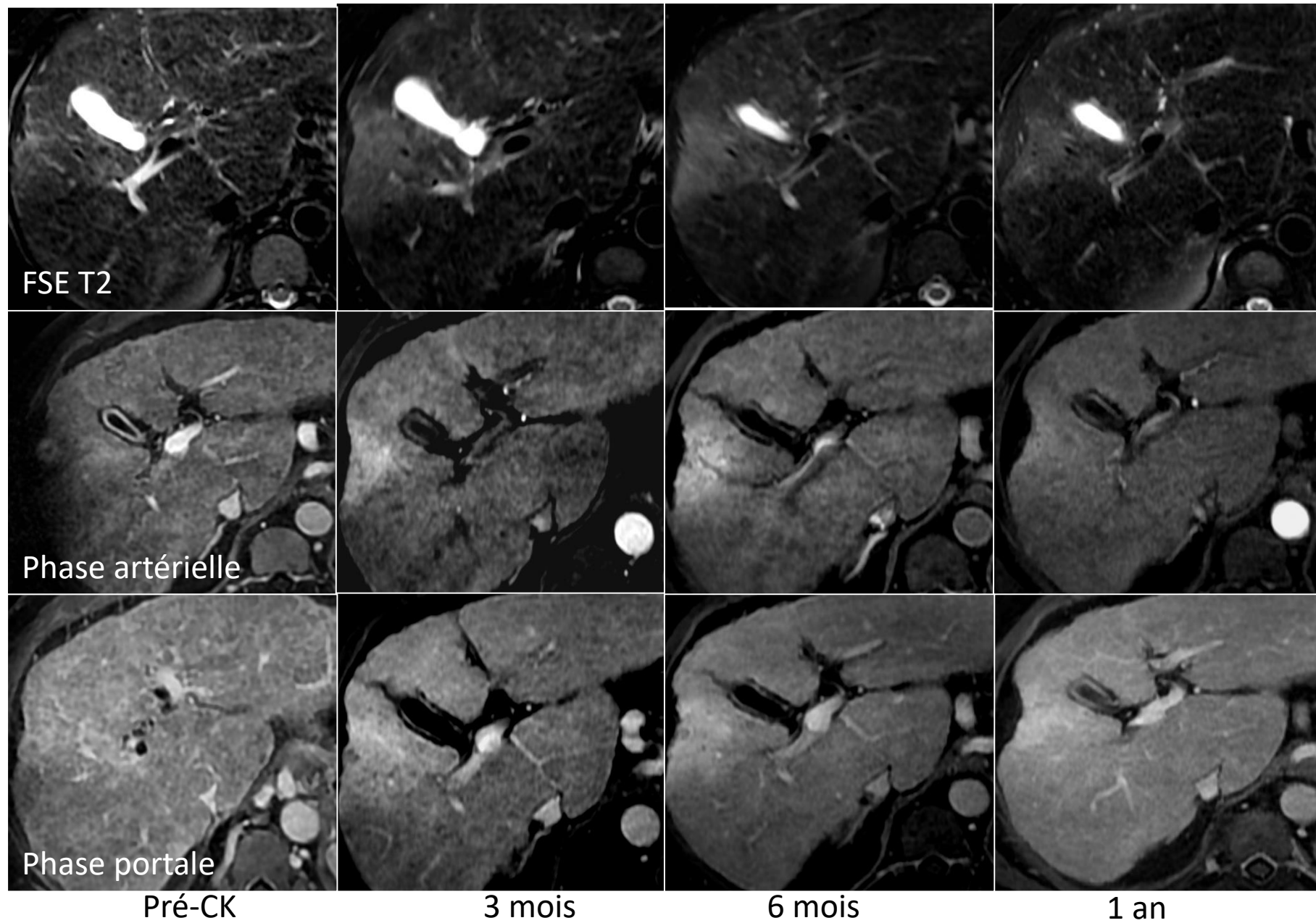


Pré-CK



3 mois

Technique IRM



Points clés

- Pose de grains fiduciaires
- Effets retardés sur la tumeur

Technique
d'imagerie

Délai

Sémiologie spécifique

- Effets sur le tissu lésionnel
- Effets sur Tissus sains adjacents

Evaluation
réponse
tumorale
Adaptée

Délai ?

- Pas de recommandations standardisées
- 1^{er} contrôle à **3 mois**
 - En raison de l'absence de modification aspect lésion avant 3 à 6 mois

-Sanuli N et al. World J Gastroenterol 2014

-Sanuki N et al. Acta Oncol 2014

-Sanuki N et al. Int J Radiat Oncol biol Phys 2014

- Puis tous les trois mois pendant deux ans , puis tous les 6 mois
 - Tous les 3 mois pendant 1an, puis tous les 6 mois

-Janoray G et al. Cancer Radiother 2015

-Price TR et al. Cancer 2012

-Aitken K et al. Clin Oncol 2015

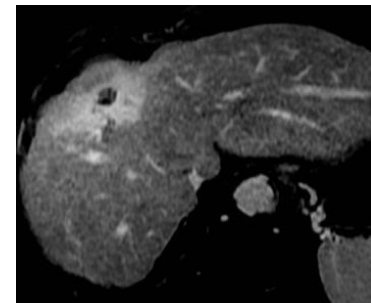
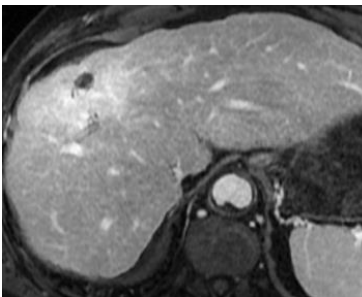
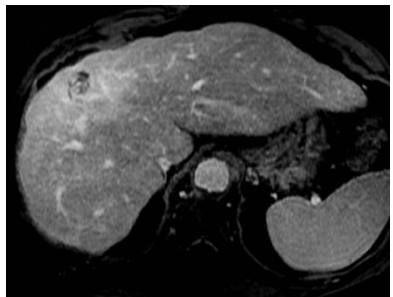
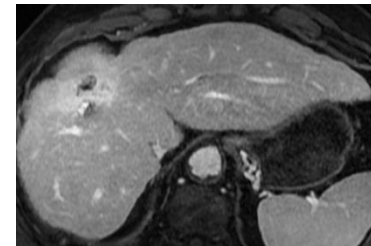
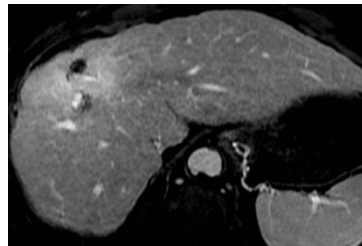
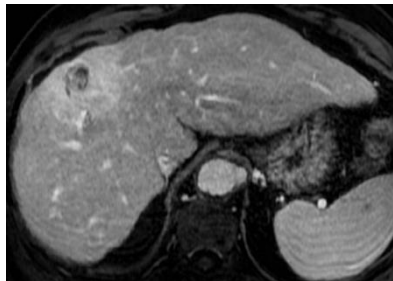
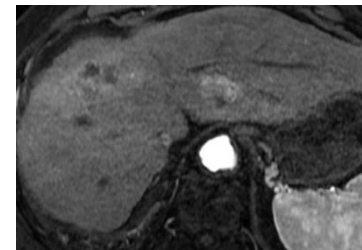
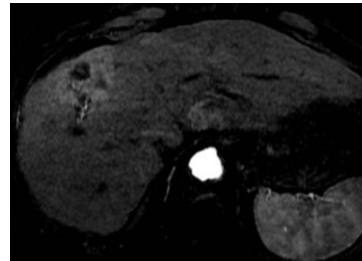
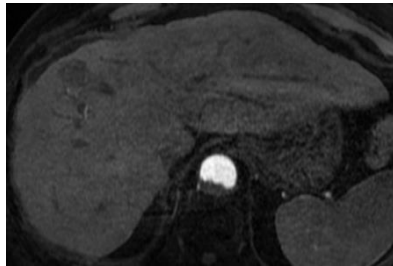
Délai ?

A 3 mois

A 6 mois

A 9 mois

CHC
Avant traitement



Points clés

- Effets sur la tumeur **ne sont pas immédiats**

Délai

- Pose de grains fiduciaires

Technique
d'imagerie

Sémiologie spécifique

- Effets sur la lésion
- Effets sur Tissus sains adjacents

Evaluation
réponse
tumorale
Adaptée

Il faut Toujours disposer

- Méthodes d'Imagerie pré Thérapeutique
 - Date du traitement ++++
- Taille et Topographie de la lésion traitée

Il faut commencer

- Rechercher lésions à distance (TDM TAP)
- Rechercher apparition nouvelle(s) lésion(s) sur foie

Effets sur la lésion ?

Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique

Clinical Practice Guidelines



EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma

European Association for the Study of the Liver*,
European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Journal of Hepatology 2012 vol. 56 | 908–943

1. The panel endorses the trial design and selection of end-points for clinical trials in HCC proposed in previous JNCI guidelines (Fig. 5) and lists the high-end trials currently ongoing which, in case of demonstrating clinically relevant superiority vs. the standard of care, might change the current guidelines (Table 4)
2. Assessment of response:
 - Assessment of response in HCC should be based on the modification of the RECIST criteria (mRECIST; Table 5) **(recommendation 2B)**
Use of changes in serum levels of biomarkers for assessment of response (i.e. AFP levels) is under investigation
 - Dynamic CT or MRI are recommended tools to assess response one month after resection, loco-regional or systemic therapies **(recommendation 1A)**
Follow-up strategies for detection of recurrence include one imaging technique every 3 months during the first year, and every six months thereafter to complete at least two years. Afterwards, regular ultrasound is recommended every 6 months. Assessment of time to progression is recommended with CT and/or MRI every 6-8 weeks

Effets sur la lésion ?

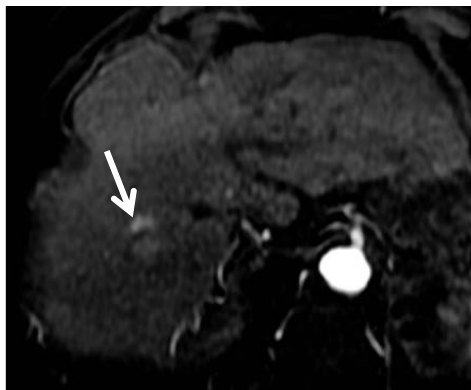
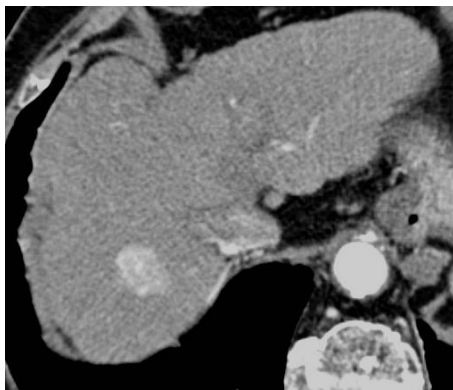
Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique

Table 1. Comparison of current hepatocellular carcinoma guidelines.

Response status	EASL	RECIST 1.1	mRECIST
Complete response	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all measurable arterially enhancing liver lesions	Disappearance of all target lesions (up to two measurable liver lesions)	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions (up to two measurable liver lesions)
Partial response	At least a 50% decrease in the sum of the product of bidimensional diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	At least a 30% decrease in the sum of the greatest unidimensional 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 unidimensional diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
Stable disease	Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
Progressive disease	An increase of at least 25% 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	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

EASL: European Association for Study of the Liver; mRECIST: Modified RECIST; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumor.

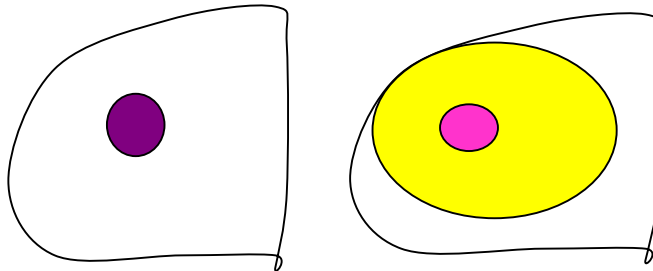
Post
RF



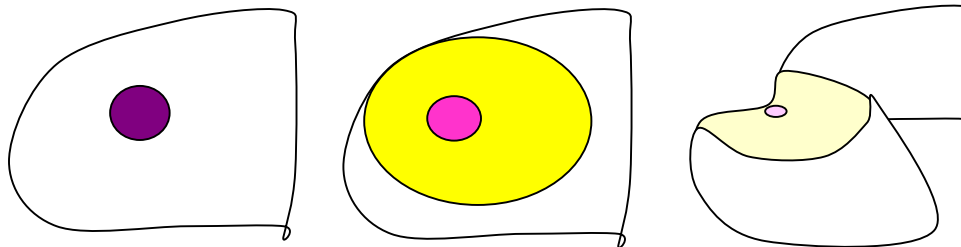
Avant Taille : 25 mm
Après TTT : résidu 6mm
Réponse partielle
(chute de 30%PGD)

Modifications lésionnelles

- **A 3 mois : Grande variabilité des aspects**
 - Taille de la lésion
 - Localisation
 - Degré de l'hypervascularisation du CHC (degré d'oxygénation de la lésion)
- **Lésion située au milieu de la réaction parenchymateuse périlésionnelle : analyse sémiologique limitée**



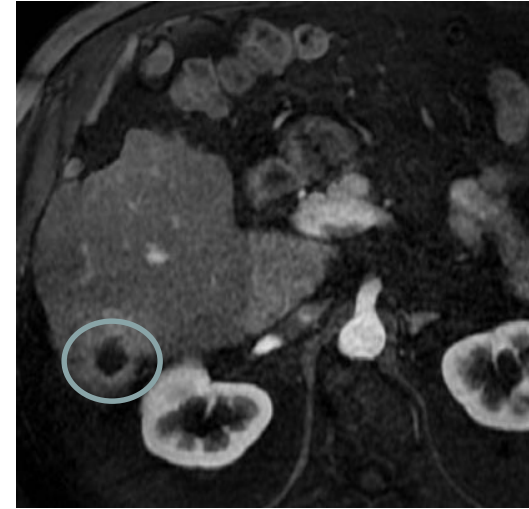
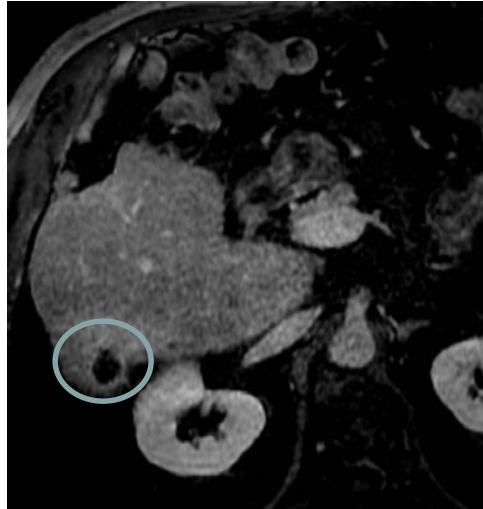
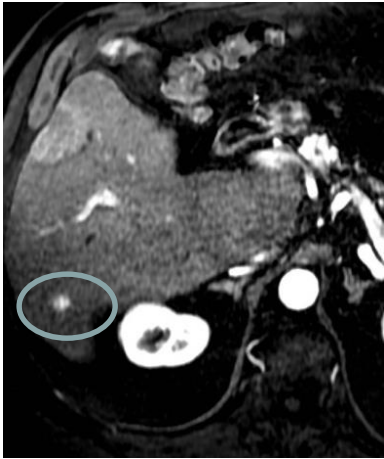
- **Modifications lésionnelles au cours du temps**



Modifications lésionnelles

1- Disparition de la prise de contraste artérielle

Avant RTS

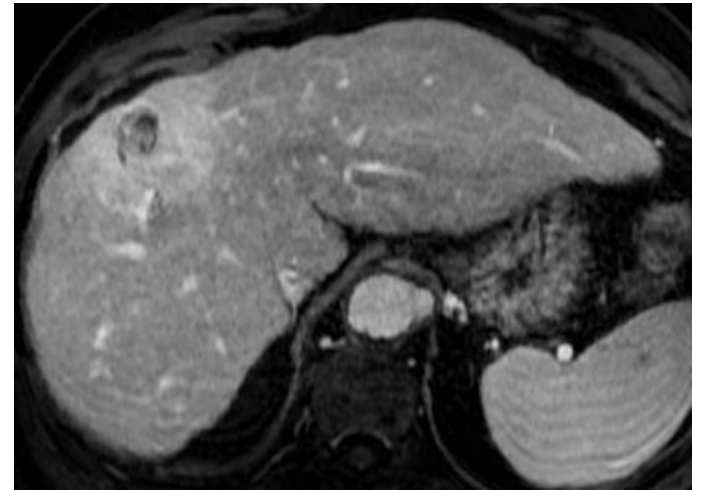
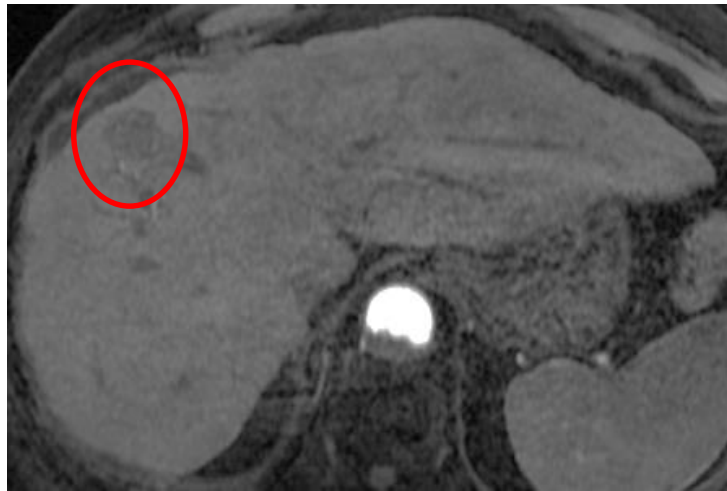


Modifications lésionnelles

1- Disparition de la prise de contraste artérielle

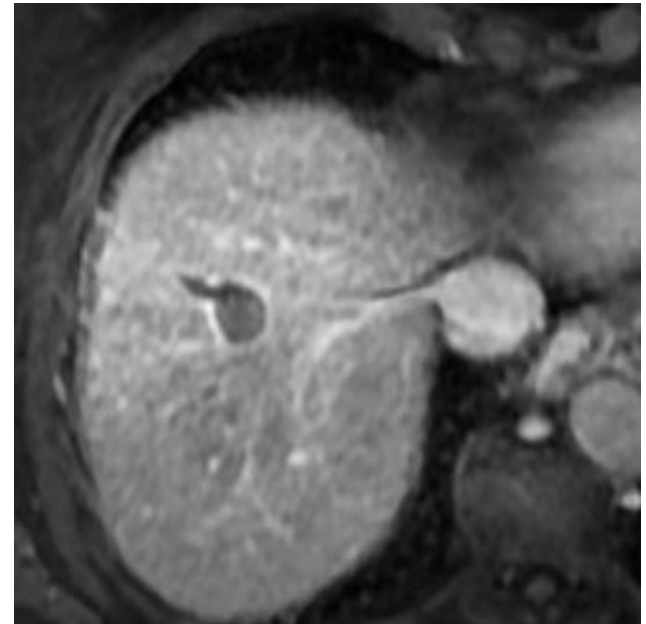
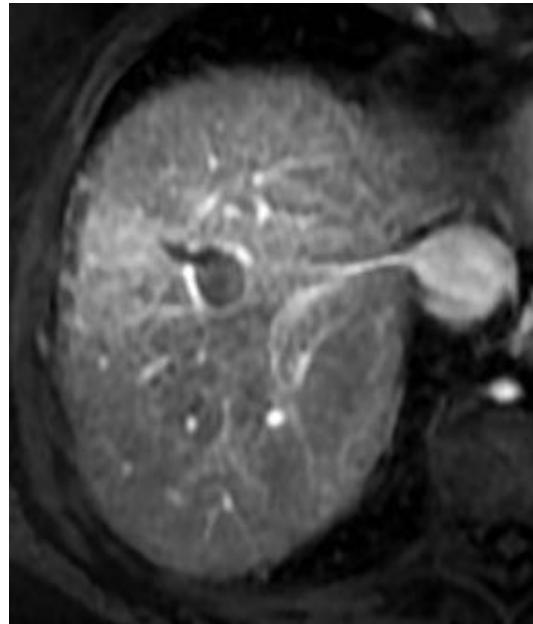
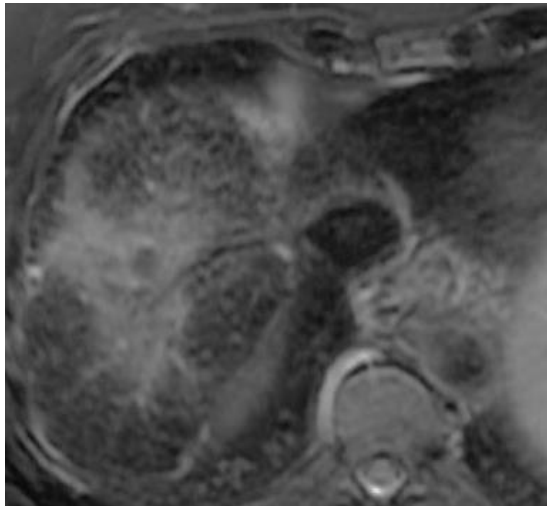
3 mois après RTS

Avant RTS



Modifications lésionnelles

2-Disparition de la prise de contraste artérielle
Fin liseré périphérique

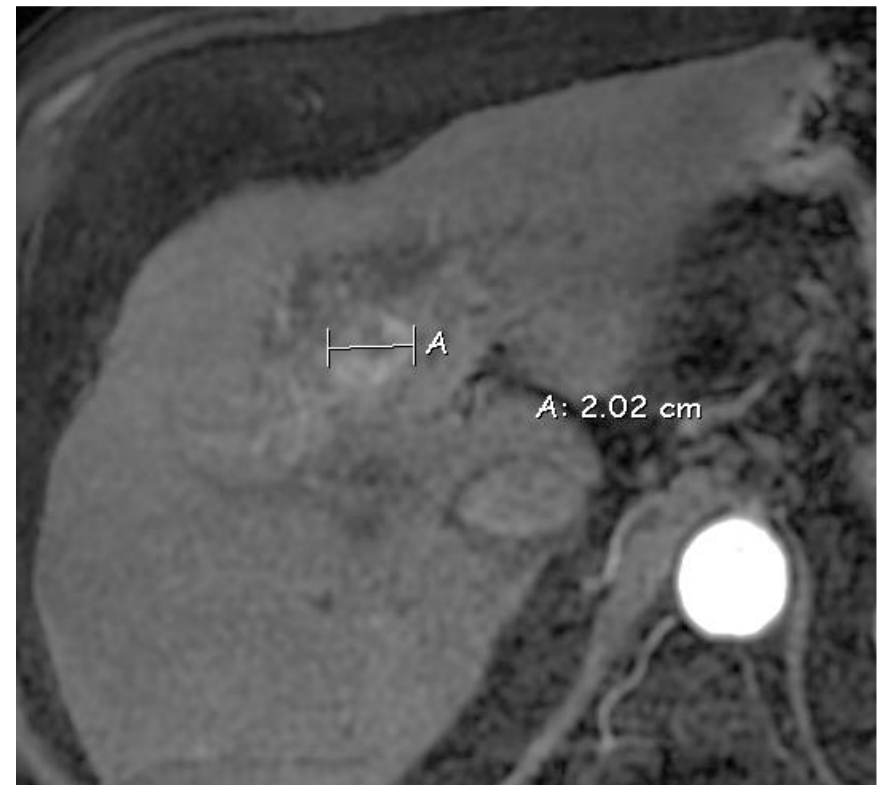


Modifications lésionnelles

3- Persistance de prise de contraste phase artérielle
Diminution taille



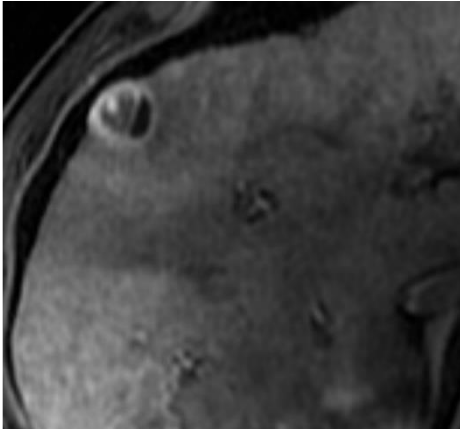
Pré-CK: 36 mm



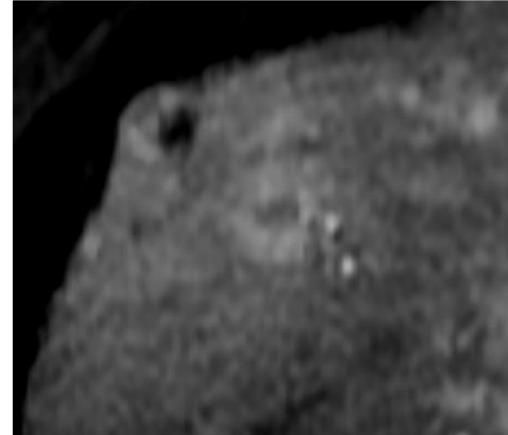
A 3 mois

Modifications lésionnelles

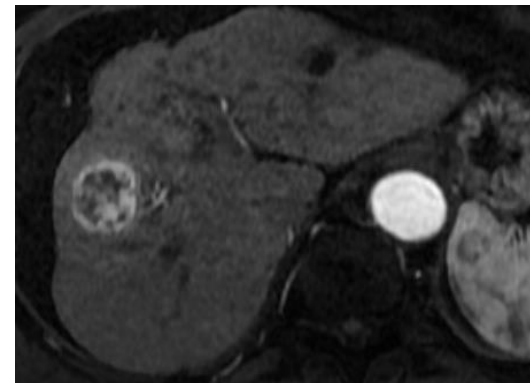
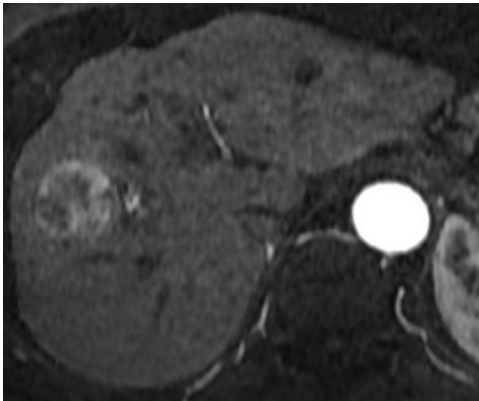
4-Persistance de prise de contraste phase artérielle
Pas de modification en taille



Pré-CK

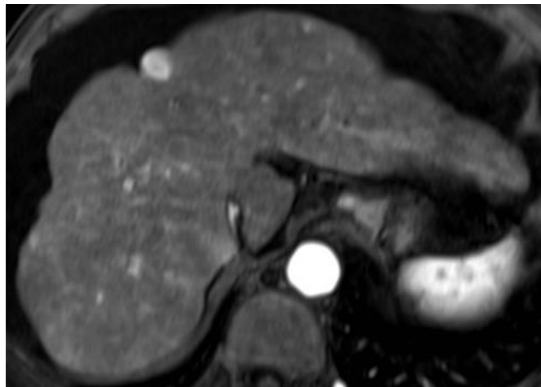


3 mois

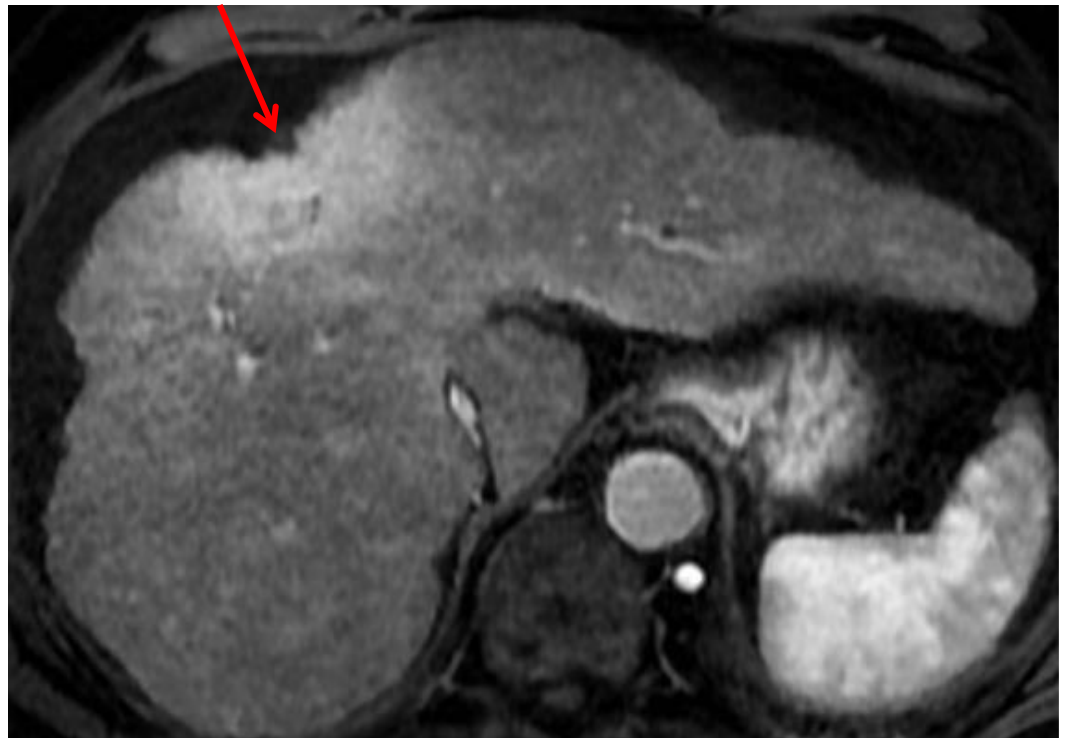


Modifications lésionnelles

Difficulté : analyse du rehaussement lésion au sein de la prise de contraste



Pré-CK



Modifications lésionnelles

Price et al. Cancer 2012

Réduction prise de contraste > réduction en taille lésion

Jarraya et al, Radiat Oncol 2013

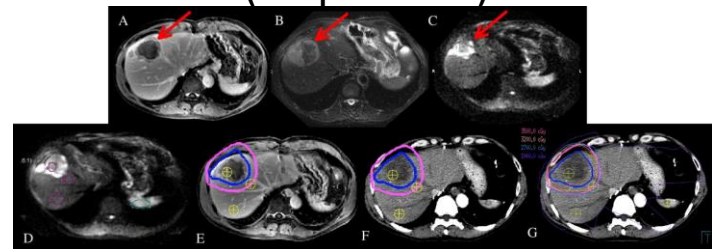
Critères : taille, rehaussement, et la nécrose

Jarraya et al. Int J Radiat Oncol 2015

Analyse du rehaussement périphérique

Rehaussement lobulaire + : 89% sens, 100% de spécificité, VPP 100%, VPN 95,3%
prédire progression **MH** (délai de surveillance de 3, 2 mois)

Eccles CI et al. Acta Oncol 2009 : Imagerie de diffusion (14 patients)



Schmid-Tannwald C et al. Technol Cancer Res Treat 2015 : Imagerie de diffusion

lésions répondeuses

plutôt hypoT2

Augmentation de l'ADC

Modifications lésionnelles

- Quels critères de réponse à **3 mois** ?
 - Taille tumorale
 - Prise de contraste phase artérielle

Augmentation de taille
+
Prise de contraste phase
artérielle intense



Maladie
progressive

Persistance du caractère
hypervasculaire lésion
Stable ou diminution taille



Maladie non
progressive

Perte totale du caractère
hypervasculaire lésion
Quelle que soit taille

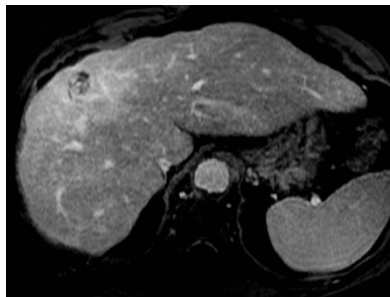
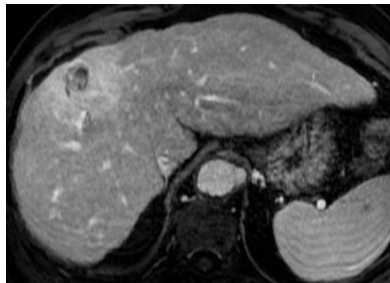
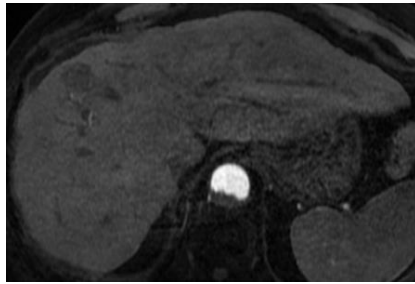
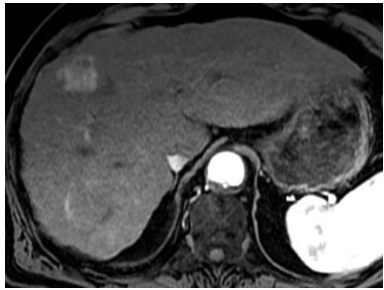


Evolution à 6 mois,
et 12 mois

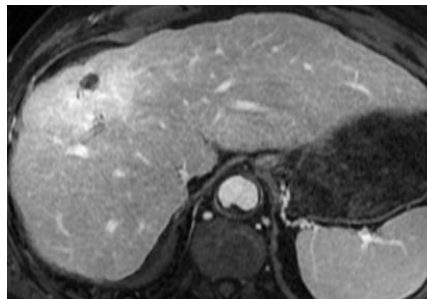
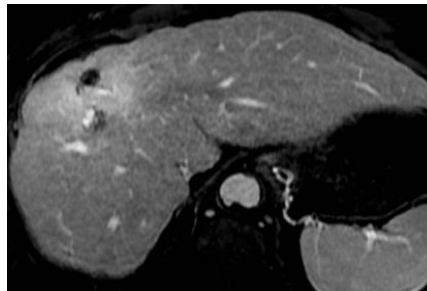
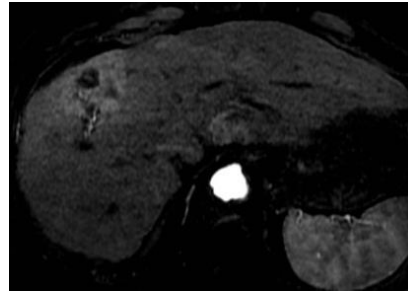
Modifications lésionnelles

Après 6 mois

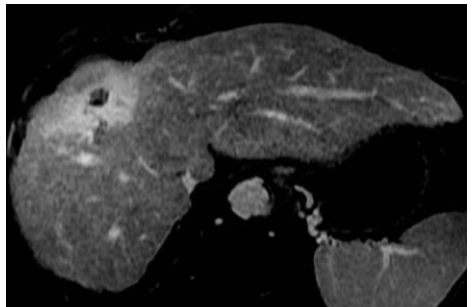
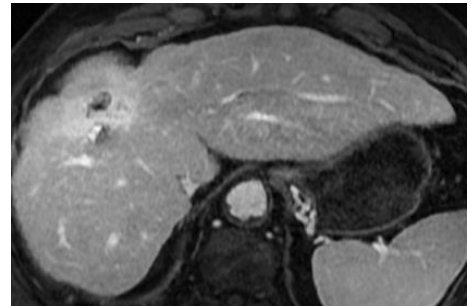
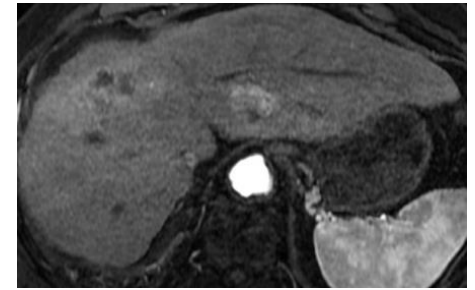
Perte du caractère hypervasculaire
Régression en taille
Perte de la sphéricité de la lésion



A 3 mois

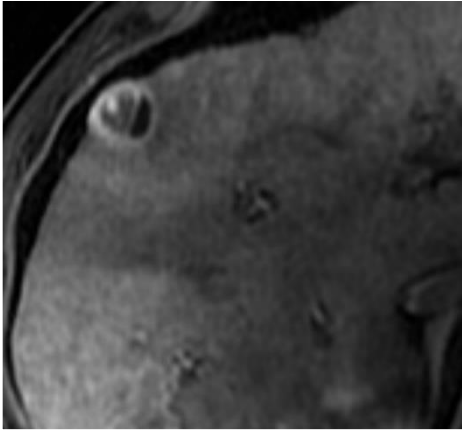


A 6 mois

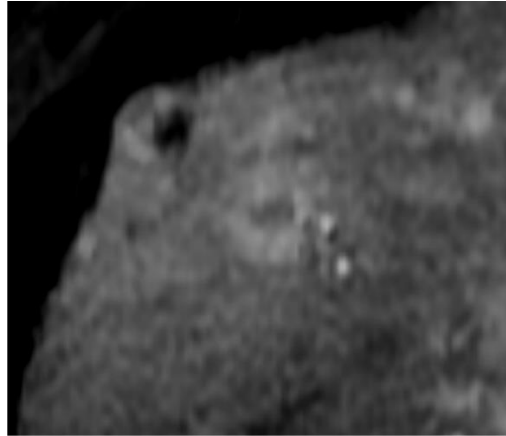


A 9 mois

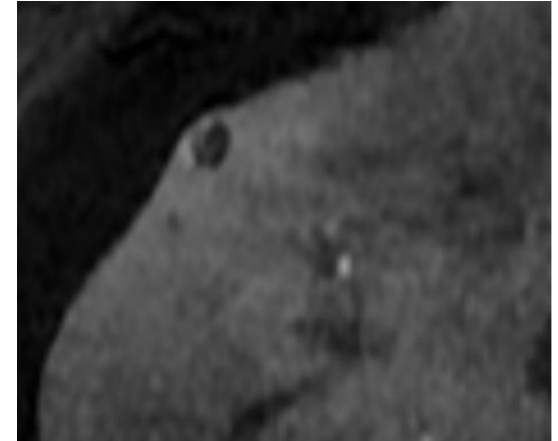
Modifications lésionnelles



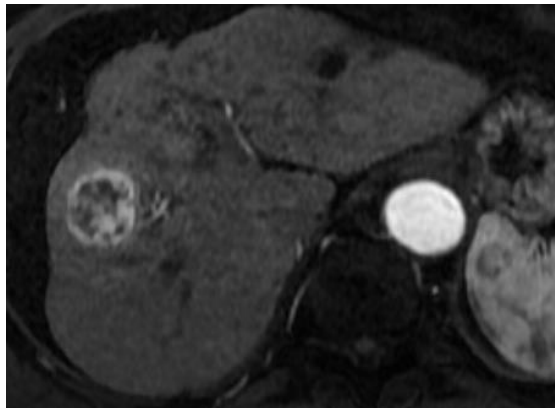
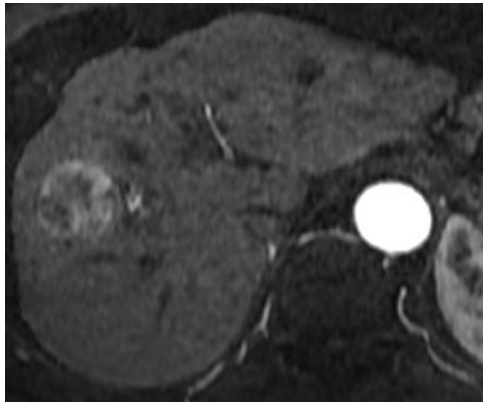
Pré-CK



3 mois

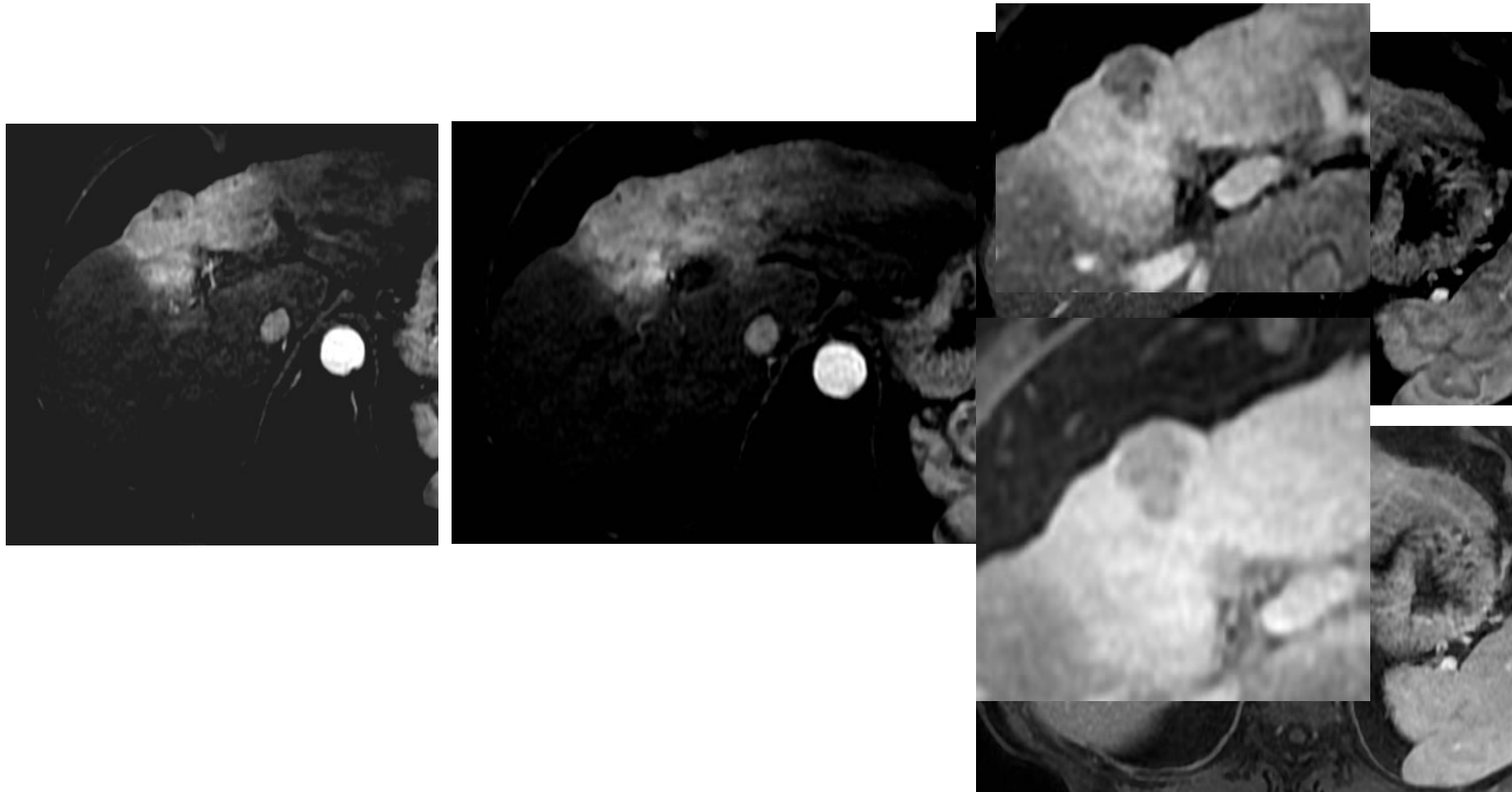


1 an



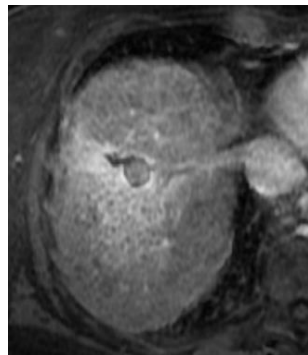
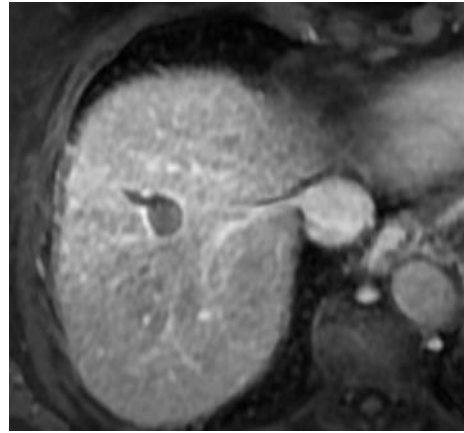
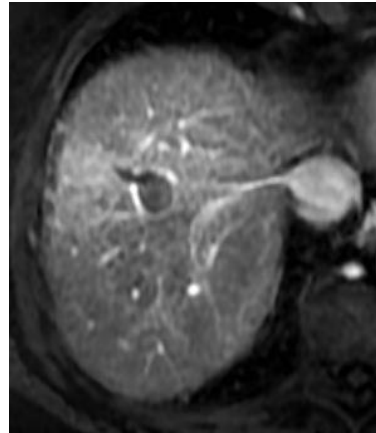
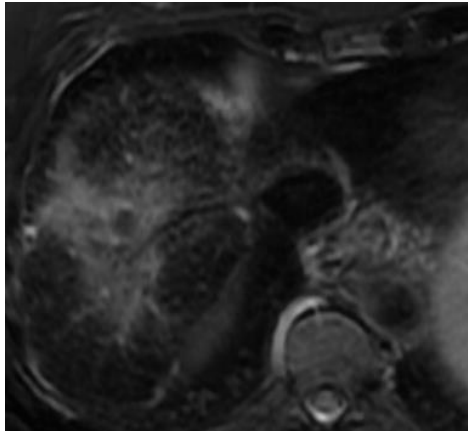
Modifications lésionnelles

Rehaussement progressif au cours du temps

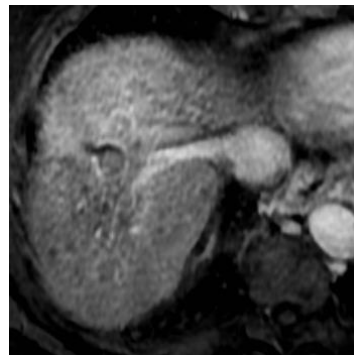


Modifications lésionnelles

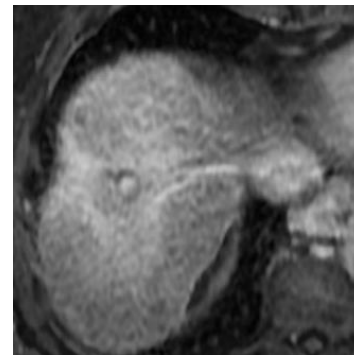
Rehaussement progressif au cours du temps



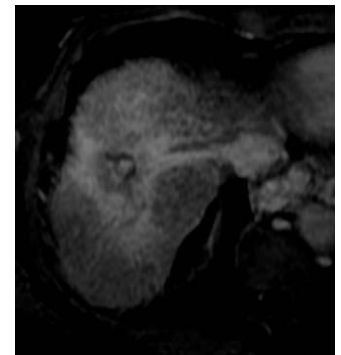
6 mois



9 mois



12 mois



15 mois

Points clés

- Effets sur la tumeur **ne sont pas immédiats**
- Pose de grains fiduciaires

Délai

Technique
d'imagerie

Sémiologie caractéristique

- Effets sur le tissu lésionnel
- Effets sur Tissus sains adjacents

Evaluation
réponse
tumorale

- **Phénomènes périlésionnels : réaction parenchymateuse périlésionnelle**
 - Réaction périlésionnelle post-thérapeutique s'étendant au-delà du PTV (planified target volume)
 - Aspects différents, fonction
 - Dose
 - Délai imagerie par rapport au traitement

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

Olsen CC et al. Microscopic and macroscopic tumor and parenchymal effects of liver stereotactic body radiotherapy. Int J Radiation Oncol Biol. Phys. 2009

Doi H et al. Threshold doses and prediction of visually apparent liver dysfunction after stereotacticbody radiation therapy in cirrhotic livers using magnetic resonance imaging J of Radiation Research 2016

Herfarth et al. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single dose radiotherapy of liver tumors. Int J Radiation Oncol Biol. Phys. 2003

Jung SH et al. A feasibility study evaluating the relationship between dose and focal liver lesion reaction in stereotactic ablative radiotherapy for liver cancer based on intensity changes of Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance images. ROJ 2016

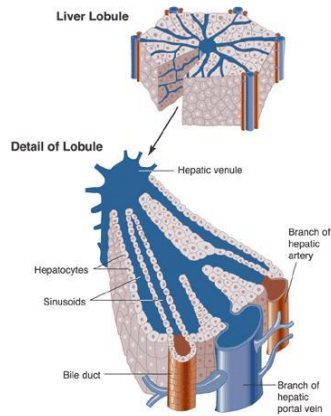


Table 1. Temporal changes in surrounding liver parenchyma (focal liver reaction) following SBRT

Phase	Pathology	Imaging findings
Acute (1–3 months)	Congestive changes in sinusoids and fibrin thrombi within sinusoids Perisinusoidal hemorrhages and reactive hyperemia. Atrophy and degeneration of hepatocytes in zone 3	Hypodensity/hypointensity and hypoenhancement around tumor Arterial phase hyperenhancement that may persist into portal venous phase Ring enhancement –/+
Subacute (3–6 months)	Obstruction or occlusion of sub-lobular veins in addition of acute phase findings	Hypodensity Hypoenhancement in portal venous phase but hyperenhancement in delayed phase. Ring enhancement +/–
Chronic (≥6 months)	Fibrosis and/or occlusion of central veins Collapse of lobules and distortion Accumulation of Kupffer cells with/without hemosiderin.	Gradual recovery of parenchyma enhancement pattern to normal but may still show subacute phase changes Ring enhancement generally resolves Hypointensity on gradient MRI sequences due to hemosiderin Volume loss

- **Phénomènes périlésionnels**

- Zone bien délimitée en périphérie de la lésion (cut off net)
 - Iodose : 28 Gy, 30 Gy
- Taille supérieure au PTV

- **Sémiologie**

- Prise de contraste phase précoce (artérielle/artérielle différée/portale)
- Persistance de la prise de contraste sur les acquisitions successives
- Début à trois mois après fin de la RTS, avec un pic à 6 mois et une disparition à 9 mois

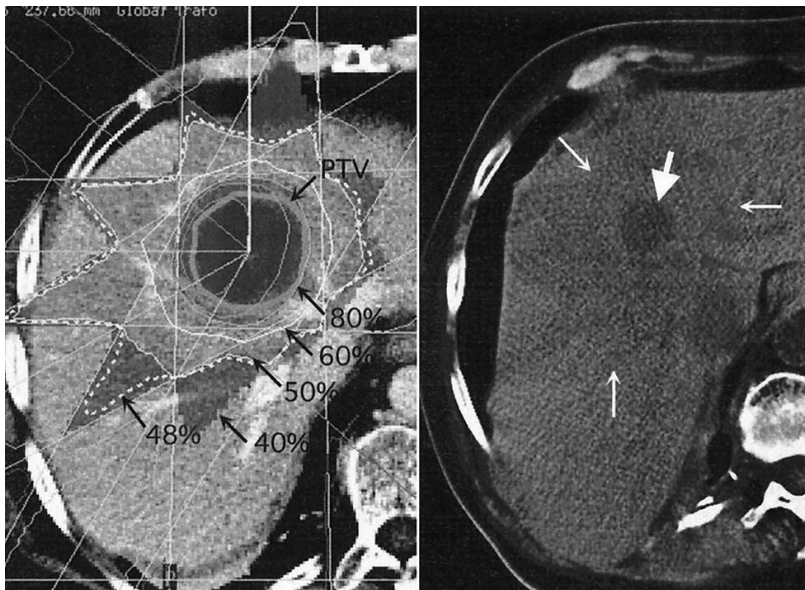
CLINICAL INVESTIGATION

Liver

ASSESSMENT OF FOCAL LIVER REACTION BY MULTIPHASIC CT AFTER STEREOTACTIC SINGLE-DOSE RADIOTHERAPY OF LIVER TUMORS

KLAUS K. HERFARTH, M.D.,*† HOLGER HOF, M.D.,*† MALTE L. BAHNER, M.D.,‡
FRANK LOHR, M.D.,† ANGELIKA HÖSS, M.Sc.,§ GERHARD VAN KAICK, M.D.,‡
MICHAEL WANNENMACHER, M.D., D.D.S.,† AND JÜRGEN DEBUS, M.D., PH.D.*†

Divisions of *Radiation Oncology, ‡Oncological Diagnostics and Therapy, and §Medical Physics, German Cancer Research Center (dkfz), Heidelberg, Germany; †Department of Radiation Oncology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany



(a)

(b)

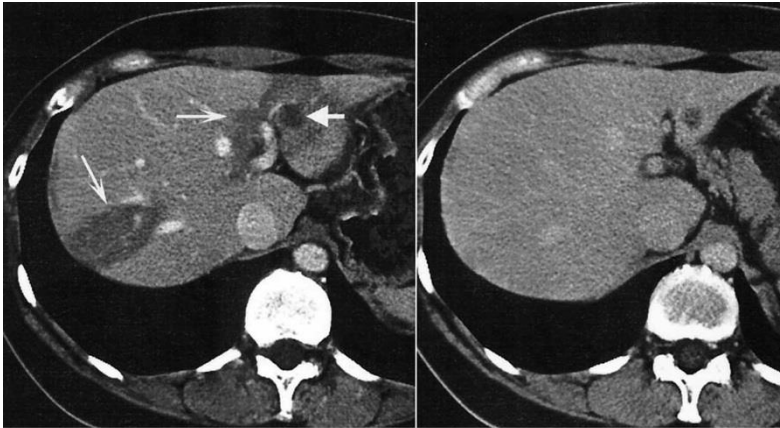
- 36 patients (131 scanners)
- 22 Gy
- Suivi 5 à 10 semaines pdt 3 à 5 mois
- Délai moyen de survenue : 1,8 mois
- Scanner
- Phase portale
- Phase post équilibre tardif

ASSESSMENT OF FOCAL LIVER REACTION BY MULTIPHASIC CT AFTER STEREOTACTIC SINGLE-DOSE RADIOTHERAPY OF LIVER TUMORS

KLAUS K. HERFARTH, M.D.,^{*†} HOLGER HOF, M.D.,^{*†} MALTE L. BAHNER, M.D.,[‡]
FRANK LOHR, M.D.,[†] ANGELIKA HÖSS, M.Sc.,[§] GERHARD VAN KAICK, M.D.,[‡]
MICHAEL WANNENMACHER, M.D., D.D.S.,[†] AND JÜRGEN DEBUS, M.D., Ph.D.,^{*†}

Divisions of ^{*}Radiation Oncology, [‡]Oncological Diagnostics and Therapy, and [§]Medical Physics, German Cancer Research Center (dkfz), Heidelberg, Germany; [†]Department of Radiation Oncology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

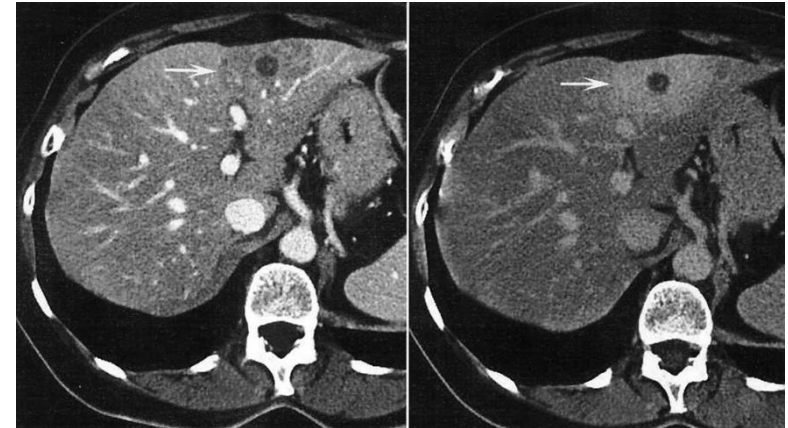
Aspects périlésionnels



(a)

(b)

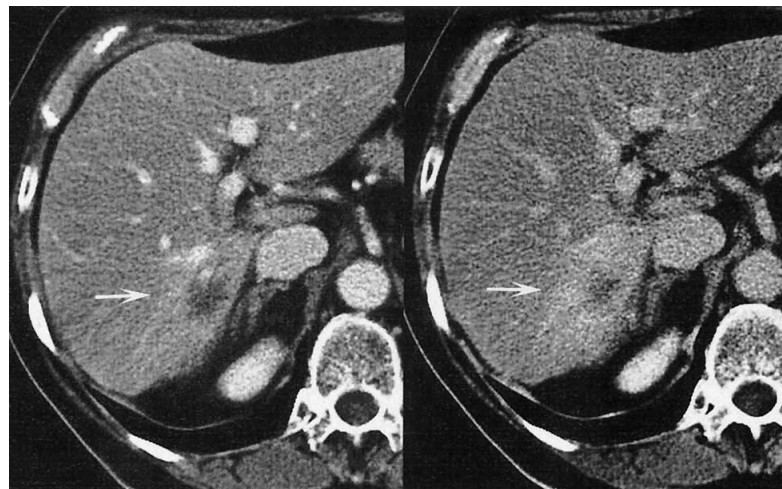
Type I



(a)

(b)

Type II



(a)

(b)

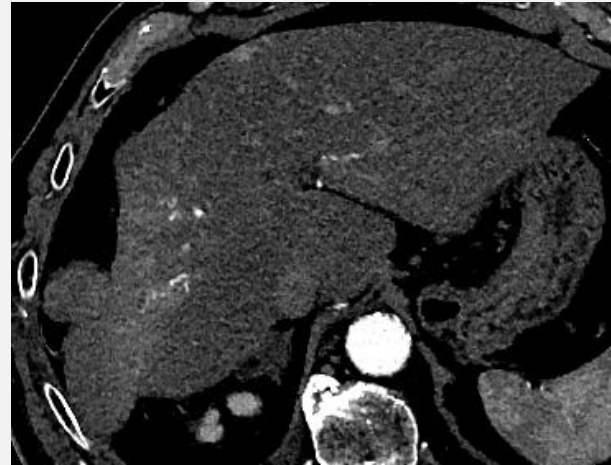
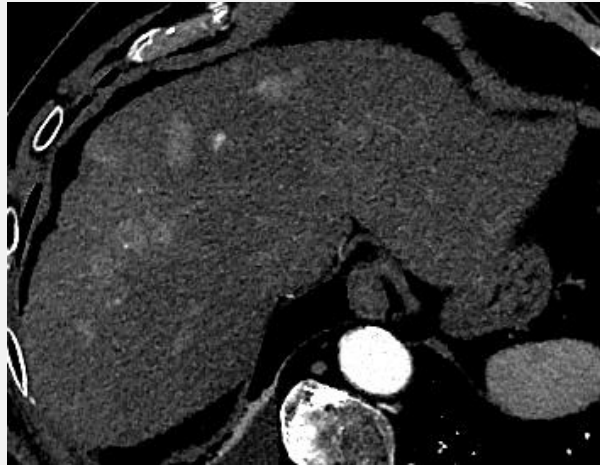
Type III

Aspects périlésionnels

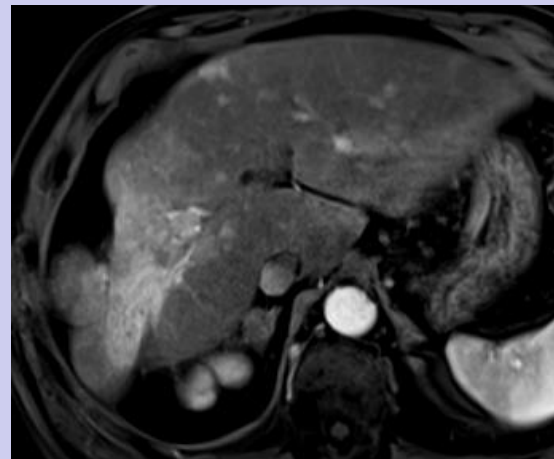
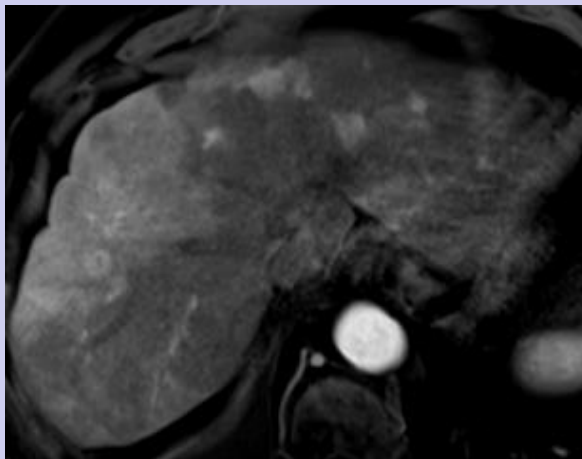
Individualisation délai rehaussement réaction parenchymateuse périlésionnelle
Dépend de la technique d'imagerie utilisée

Même patient, même jour ,
mêmes phases d'acquisition après injection de produit de contraste

TDM

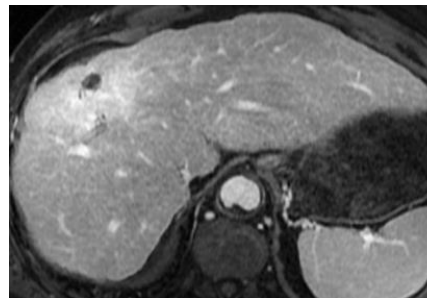
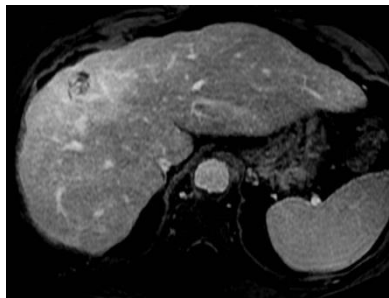
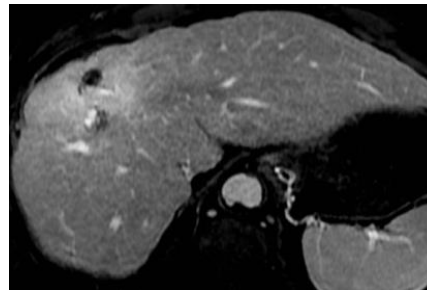
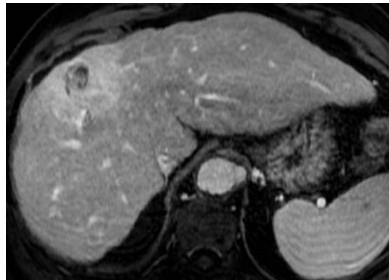
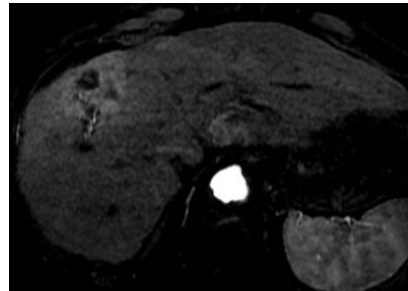
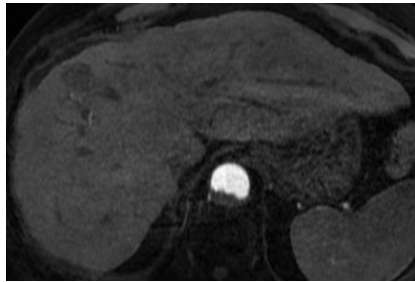


IRM



Aspects périlésionnels

Individualisation phase de rehaussement réaction parenchymateuse périlésionnelle
Dépend délai par rapport au traitement

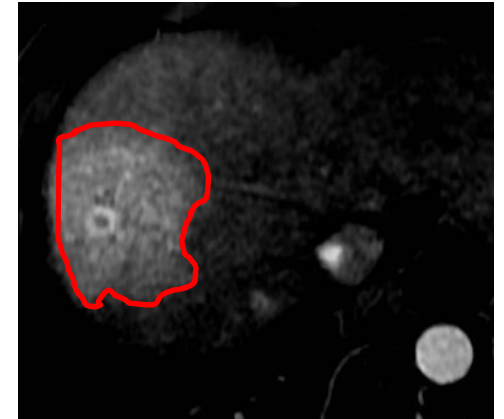
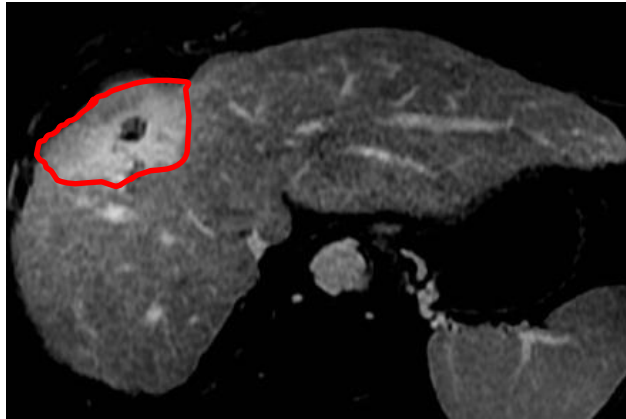
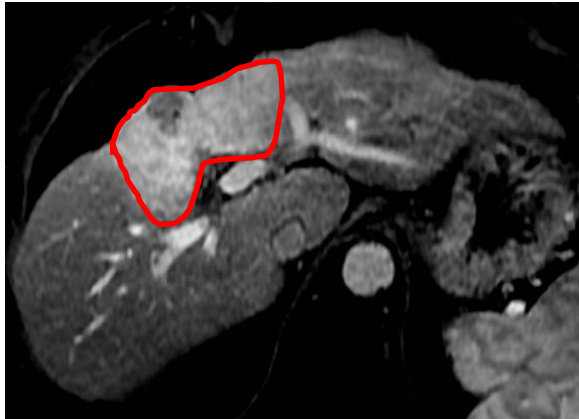


A 3 mois

A 6 mois

Aspects périlésionnels

Délai 3-6 mois



Sanuki-Fujimoto et al. BJR 2010

50 lésions, 47 patients

Iso avant inj./Hyper phase artérielle/hyper phase portale : 38 patients

Plus fréquents dans le groupe Child A ?

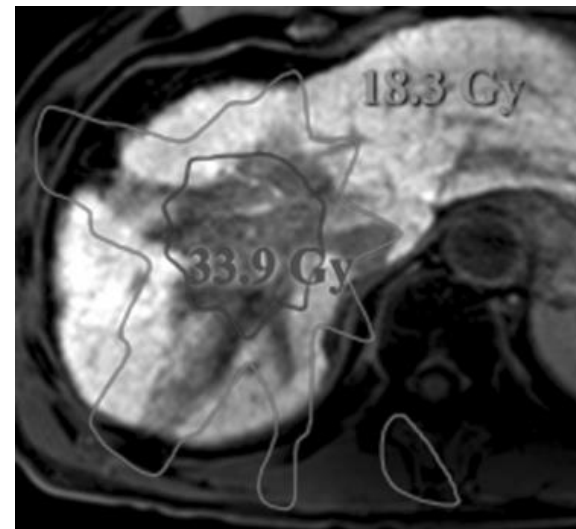
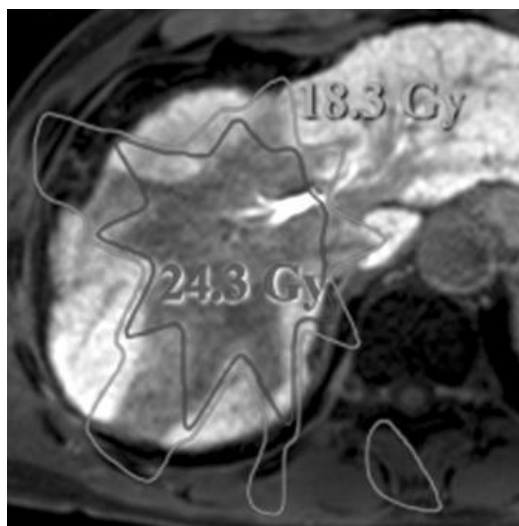
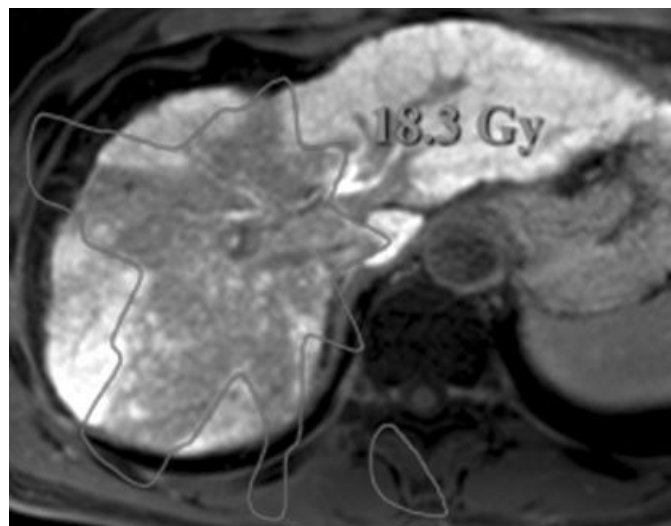
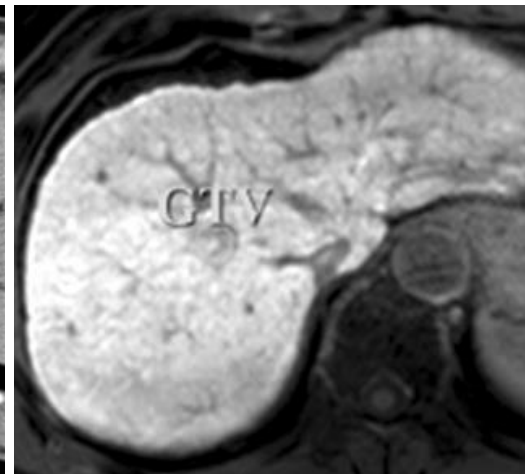
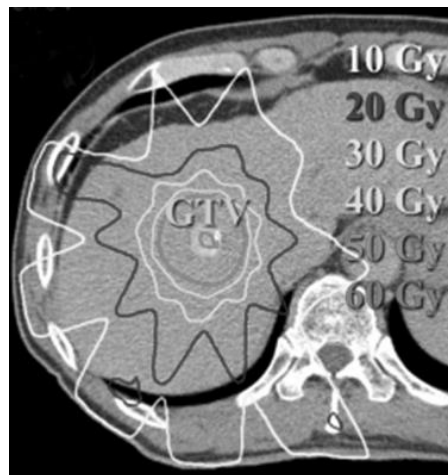
Facteurs de risque de survenue ?

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

Sang Hoon Jung, PhD¹, Jeong Il Yu, MD¹, Hee Chul Park, MD, PhD^{1,2},
Do Hoon Lim, MD, PhD¹, Youngih Han, PhD¹

¹Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;

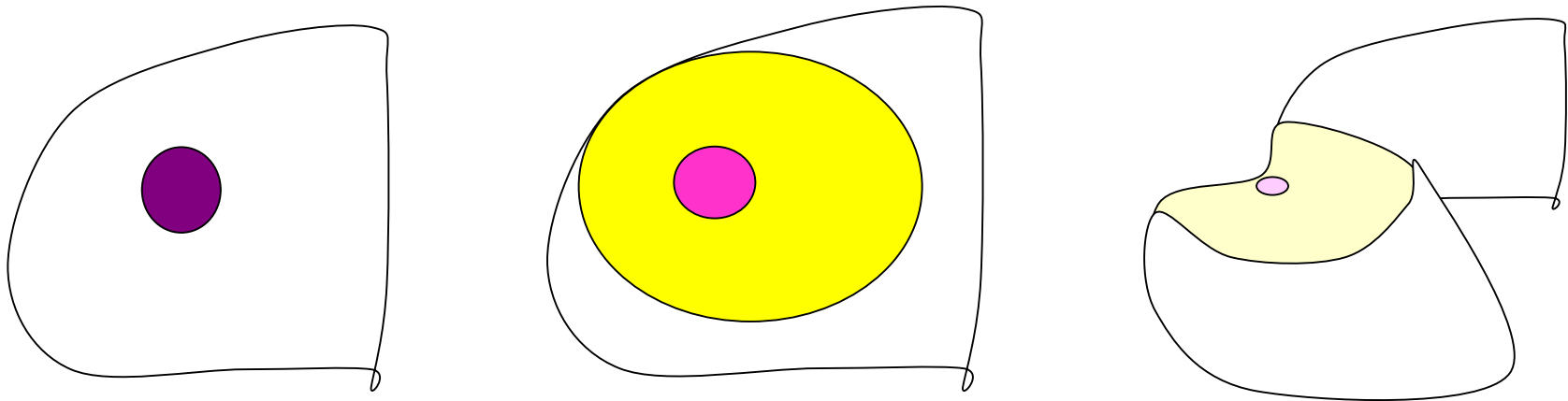
²Department of Medical Device Management and Research, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea



Aspects périlésionnels

Phase tardive (> 12 mois):

- apparition d'une rétraction capsulaire hépatique
- modification de la réaction inflammatoire périlésionnelle: persiste le plus souvent de moins en moins étendue

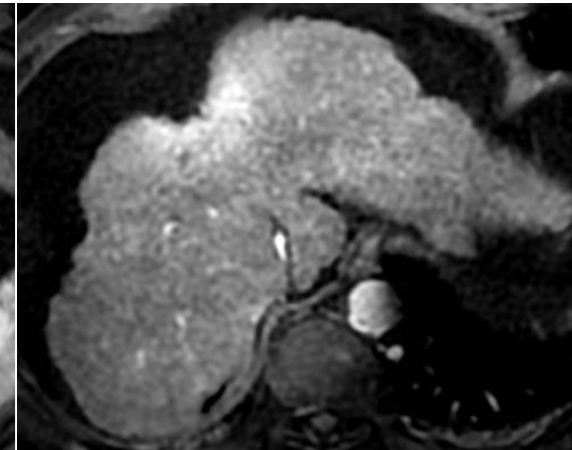
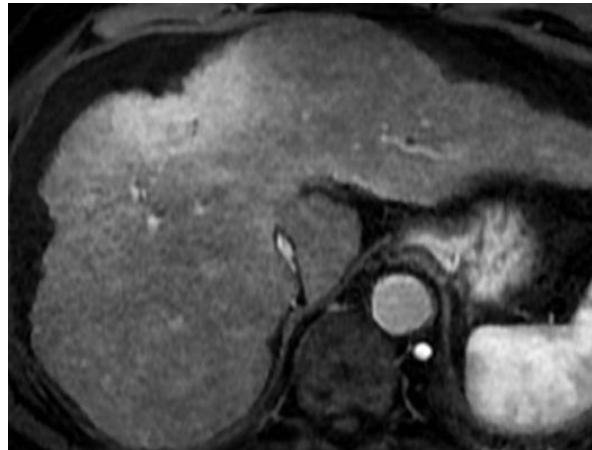
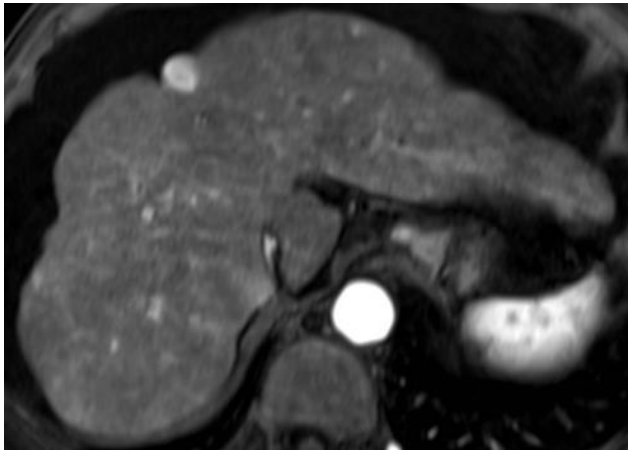


Modification du volume de la
zone irradiée (30 Gy)
Rétraction de ce volume

Aspects périlésionnels

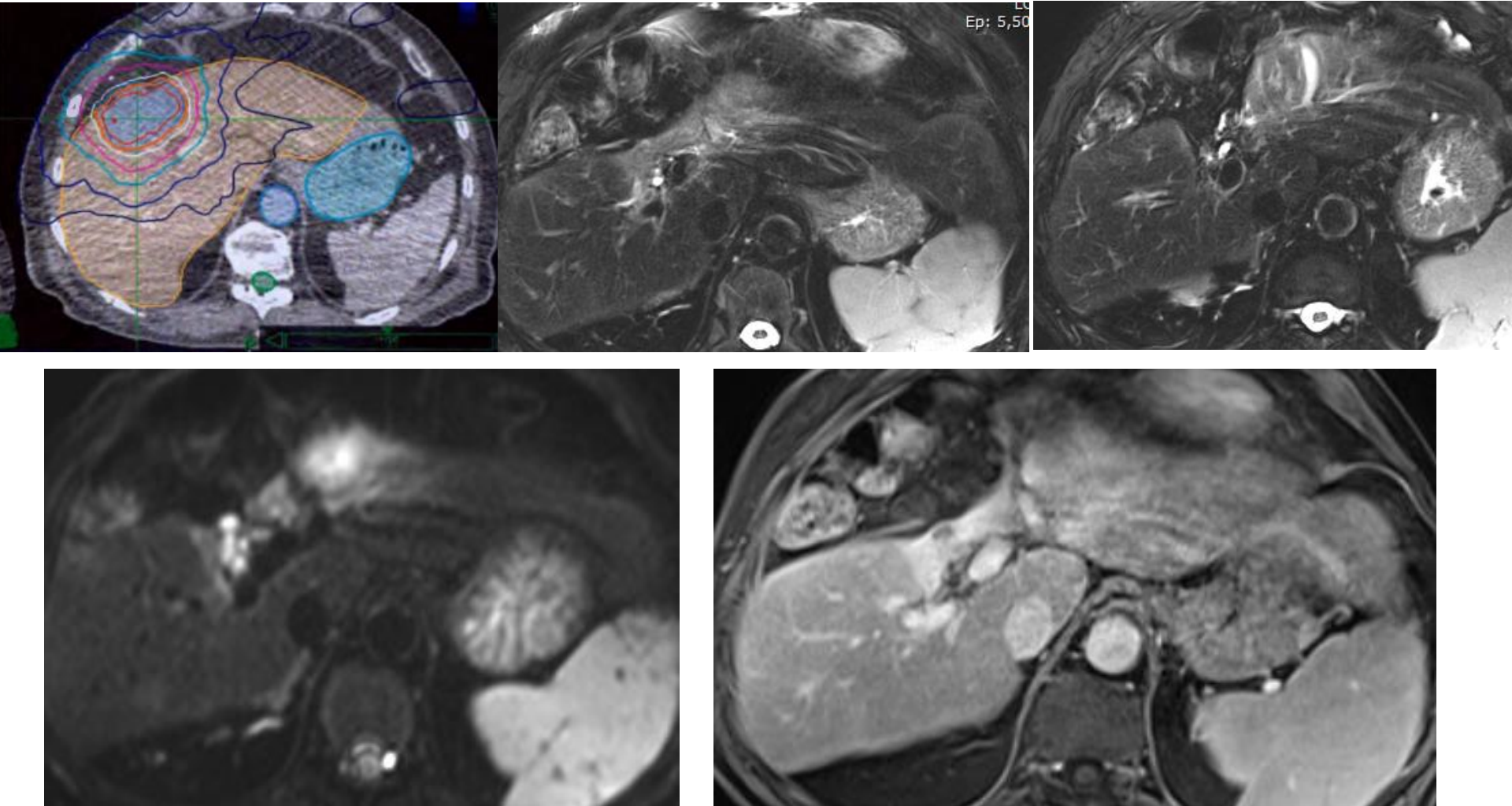
Phase tardive (> 12 mois):

- apparition d'une rétraction capsulaire hépatique
- modification de la réaction inflammatoire périlésionnelle: persiste le plus souvent de moins en moins étendue



Modification du volume de la
zone irradiée
Rétraction de ce volume

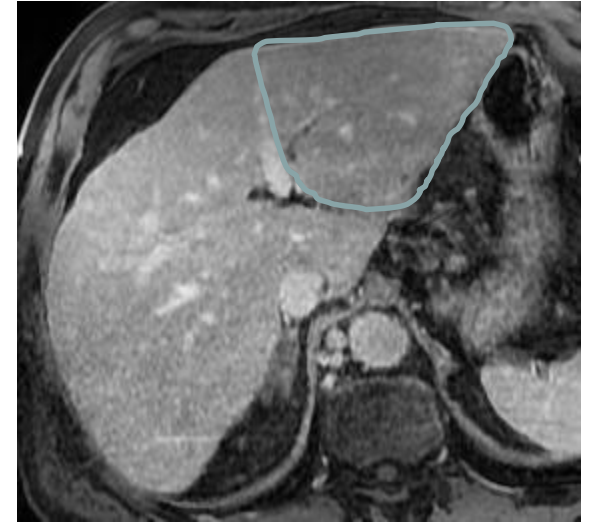
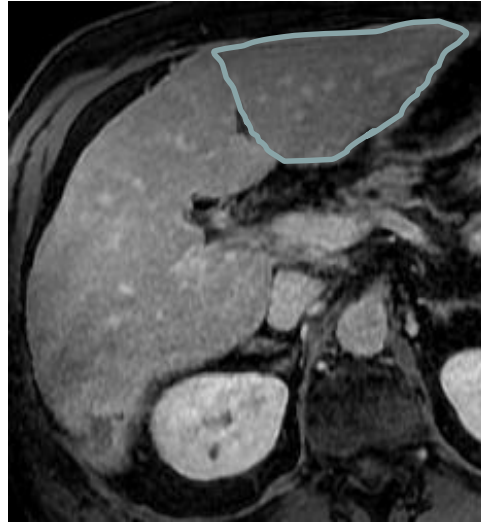
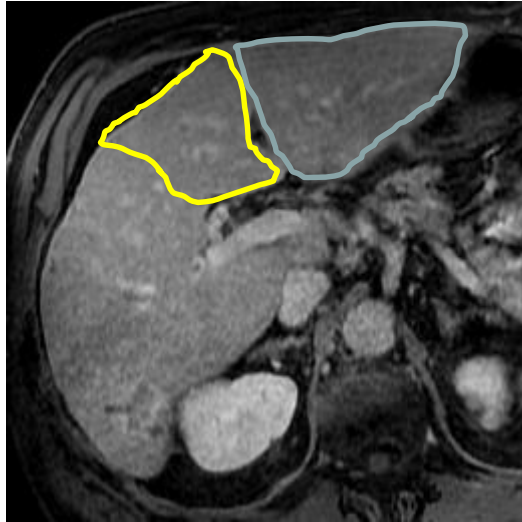
Aspects périlésionnels



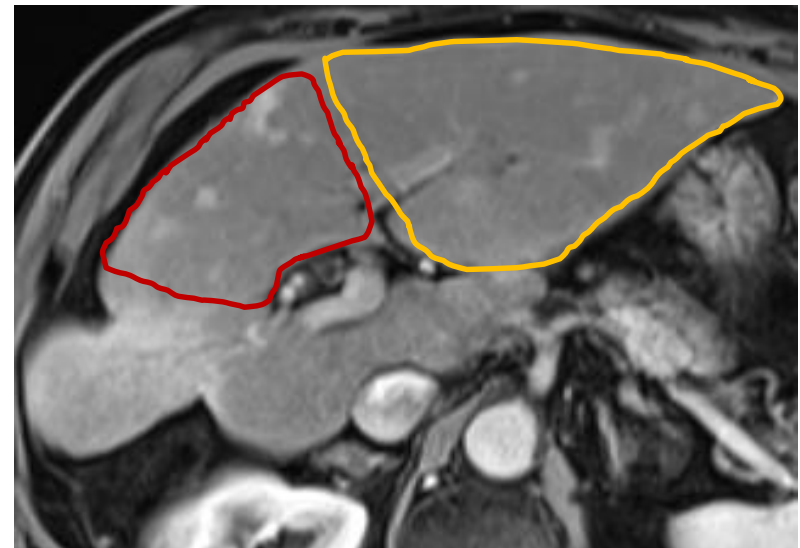
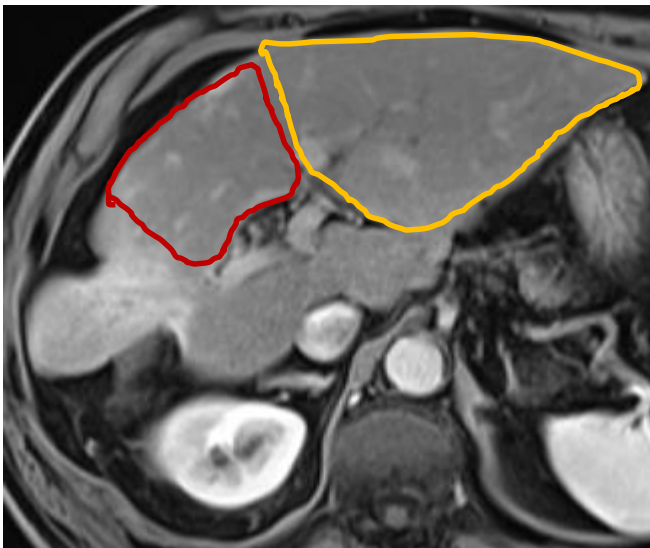
« Segmentectomie radicale »

Aspects périlésionnels

Avril
2013

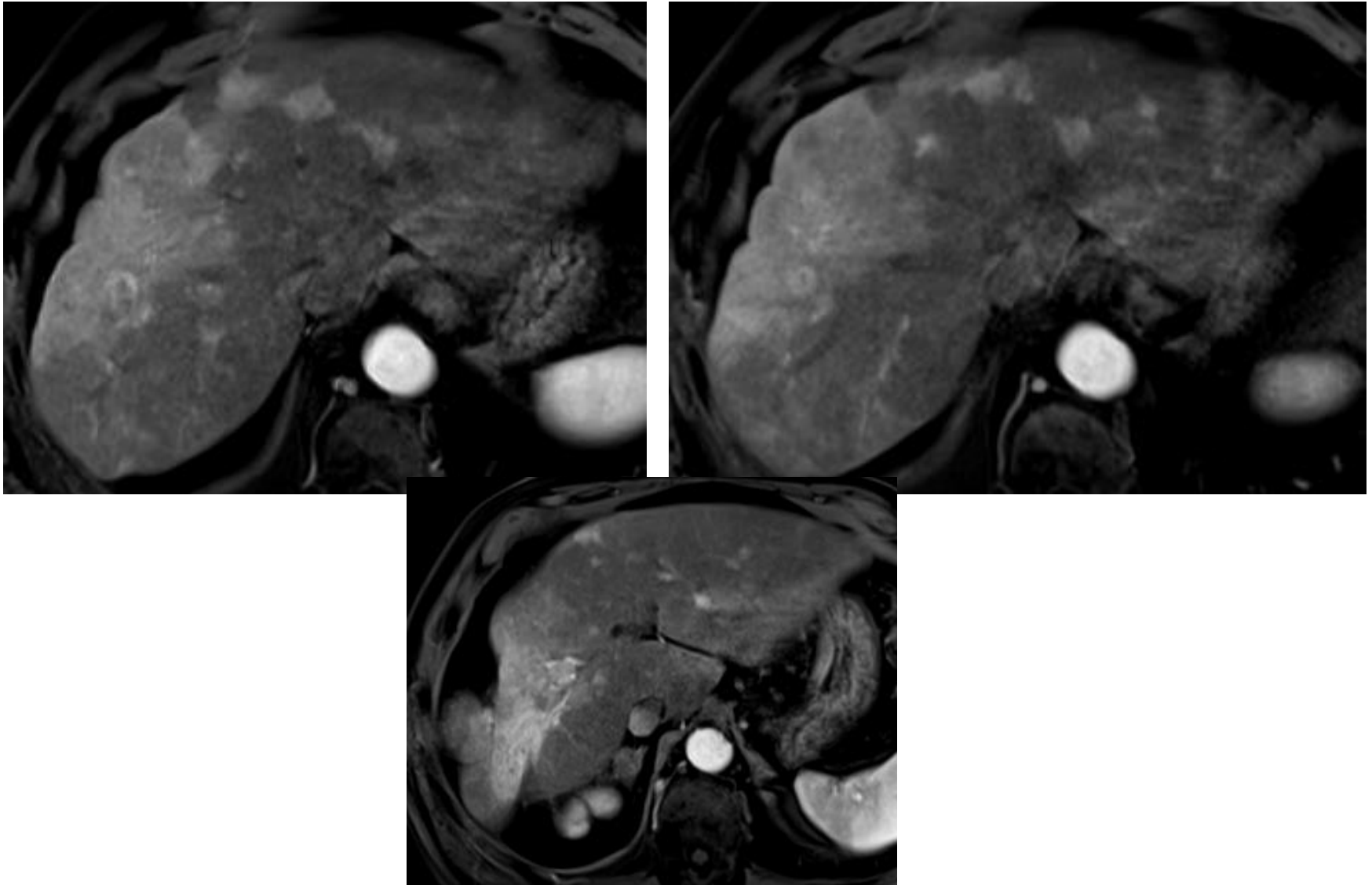


Mars
2017



Hypertrophie des segments non irradiés

Aspects périlésionnels



Nodules hypervasculaires : Nodules de régénération ?

- Optimisation fiabilité réponse : PET CT ?
 - Lésion hypermétabolique avant TTT
 - Taille lésion (résolution spatiale)
- Prédire risques de RILD ?
 - MR Elastography
 - Ichikawa et al. Hepatology 2017 (17 patients)
 - Calcul du volume irradié qui deviendra non fonctionnel par rapport au foie total (idem chir ?)

Conclusion

- RTS : effets retardés +++, contrôles mieux à 6 mois+++++
- Peu d'échec (1 récurrence sur le site traité, série locale)
- Examens de contrôle : IRM
- **Modifications lésionnelles**
 - **Régression en taille +++**
 - Analyse de prise de contraste délicate
 - Disparition complète de la prise de contraste +++++ : Bonne réponse
 - Persistance d'une prise de contraste périphérique (fin liseré périph)
 - Prise de contraste artérielle contrastant avec une involution en taille de la lésion
 - Prise de contraste progressive au cours du temps (tissu fibreux)
- **Modifications périlésionnelles**
 - Prise de contraste phase artérielle, persistance sur acquisitions successives
 - Au-delà du PTV
 - Champ d'irradiation