

Place de la Radioembolisation dans le Carcinome Hépatocellulaire

Docteur Laetitia FARTOUX

AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

laetitia.fartoux@sat.aphp.fr

La radioembolisation (RE) est une nouvelle technique endovasculaire innovante de destruction tumorale hépatique. L'injection intra-artérielle hépatique de microsphères chargées d'Yttrium -90 radioactif permet de réaliser une irradiation interne sélective. Cette technique est utilisée dans la prise en charge des cancers primitifs et secondaires du foie. Chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) en situation palliative, les résultats d'études de phase I, II ou d'études rétrospectives uni- ou multi-centriques ont montré des résultats intéressants en terme de réponse tumorale, de tolérance et de survie globale. Les études de phase III sont en cours pour permettre de définir la place définitive de la RE dans l'arsenal thérapeutique du CHC et l'intérêt de ce nouveau traitement par rapport à la chimioembolisation conventionnelle et au sorafenib.

I. Principe

La RE consiste en l'administration intra-hépatique de microsphères contenant l'Yttrium -90 radioactif (Y90) par voie intra-artérielle. Au cours du cathétérisme intra-artériel de l'artère hépatique, les microsphères sont administrées à l'aide d'un micro-cathéter. Une fois injectées, ces particules suivent le détournement tumoral du flux sanguin artériel du CHC pour aller se loger dans les vaisseaux sanguins de la tumeur entraînant une occlusion de la néo-vascularisation tumorale, à un niveau pré-capillaire (compte tenu de leur petite taille, entre 25 et 30 μm de diamètre). Le rayonnement bêta- de l'Y90 contenu dans les microsphères est alors délivré au cœur de la tumeur provoquant sa destruction en préservant les tissus sains (principe de radiothérapie interne sélective). Ce traitement peut être réalisé au cours d'une hospitalisation courte de 2 à 3 jours.

La RE nécessite un certain nombre d'étapes préalables :

- **Une première artériographie hépatique** est réalisée pour évaluer l'état de la vascularisation du foie. Les variantes de l'anatomie artérielle hépatique sont nombreuses et doivent être répertoriées pour chaque malade avant la RE. Un certain nombre de collatérales de l'artère hépatique (artère gastrique droite, artères phréniques, falciformes, gastroduodénales, arcades pancréatiques) seront préventivement embolisées pour prévenir un reflux de microsphères dans ces territoires viscéraux (étape de totalisation de l'artère hépatique)
- **Une scintigraphie par injection intra-hépatique de macro-agrégats d'albumine marquée au technétium 99m** est réalisée avant le traitement. Cette scintigraphie a pour but de mesurer l'importance du shunt hépto-pulmonaire nécessaire à la modulation de la dose d'irradiation qui sera délivrée au foie. Un shunt supérieur à 20% est une contre-indication à la RE. Enfin, l'analyse des images de scintigraphie en SPECT (fusion d'images scintigraphiques et scanner)

permet de cibler, de façon précise, le meilleur site d'administration. La présence de fuite digestive nécessitera l'embolisation des vaisseaux à destinée viscérale avant le geste final.

- **Une IRM ou une TDM avec volumétrie tumorale** sont également nécessaires au calcul de la dose à délivrer en évaluant notamment les volumes de foie sain et tumoral (et en suivant les abaques fournis par les fabricants).

En l'absence de contre-indication et à l'issue de cette phase dite préparatoire, l'injection intra-artérielle des microsphères chargées en Y90 est possible dans les 8 à 15 jours de la phase préparatoire.

II. Recommandations EASL 2012 : Place de la RE dans le traitement du CHC

Selon les dernières recommandations européennes de la prise en charge du CHC (EASL guidelines 2012), la RE ne doit pas être considéré comme un traitement validé et standard du CHC au stade intermédiaire de la classification BCLC.

"Internal radiation with 90Y glass beads has shown promising anti-tumoral results with a safe profile, but cannot be recommended as standard therapy. Further research trials are needed to establish a competitive efficacy role in this population (evidence 2A ; recommendation 2B).

III. Résultats actuels du traitement du CHC par la RE

Depuis 2009, nous disposons des résultats de la RE dans le traitement du CHC avancé à partir de grandes études rétrospectives uni-ou –multicentriques. Un total de 728 patients ont été traités dans le cadre de 3 études : 1) une étude rétrospective uni-centrique américaine de 325 patients traités par RE pour un CHC avancé entre 2004 et 2008 ; 2) une étude rétrospective multicentrique européenne incluant 291 patients ; et 3) une étude rétrospective uni-centrique allemande incluant 108 patients. A ces résultats s'ajoutent les données des études de phase I – II (petits effectifs).

La population cible des études

La RE a principalement été évaluée dans le CHC non résécable (stade intermédiaire B et stade avancé C de la classification BCLC) et développé sur cirrhose compensée Child A ou B7 (bilirubine < 32 µmol/l).

Efficacité en termes de survie globale et de réponse tumorale

Globalement, une réponse tumorale selon les critères mRECIST (réponse partielle + réponse complète) a été observée dans 40 à 60 % des cas. **Les médianes de survie globales étaient comprises pour les CHC stade BCLC B entre 17 et 20 mois et pour les CHC stade BCLC C entre 7 et 10 mois.** Les facteurs indépendants associés à la survie globale étaient : le taux initial de bilirubine (< 2 mg/dl et 2-3 mg/dl), l'albuminémie initiale entre 28-35 g/l, moins de 5 nodules, un PS à 0 et entre 1-2. Une réponse tumorale selon les critères mRECIST était associée de façon indépendante à une meilleure survie médiane.

Chez les patients avec une thrombose portale, la radioembolisation est possible en raison de son embolisation très distale (contrairement à la chimioembolisation) et, dans cette population spécifique sans métastases extra-hépatiques, les survies médianes rapportées sont de l'ordre de 6 à

13 mois (selon que l'envahissement vasculaire tumoral affecte uniquement les branches portales ou le tronc porte).

Tolérance et effets secondaires

Un syndrome post-embolisation est observé chez 20 à 30 % des patients. Il est marqué par une asthénie modérée, des nausées et des douleurs du flanc droit, et survient, le plus souvent, dans les 3 jours suivant le traitement. D'autres effets secondaires comme une diarrhée, une fièvre modérée, ou des frissons, une lymphopénie, une thrombocytopénie et une cytolyse hépatique ont également été rapportées. Ces effets secondaires surviennent dans 5 à 20 % des cas et sont transitoires. Une insuffisance hépatocellulaire exceptionnelle peut survenir dans les 30 à 90 jours suivant le traitement. Les complications les plus graves (pneumopathies et fibroses pulmonaires radiales) sont liées au passage des microsphères dans la circulation pulmonaire lors de l'ouverture accidentelle de shunt hépato-pulmonaire. Le reflux de microsphères vers la circulation viscérale peut être à l'origine d'ulcères digestifs, de pancréatite, de cholécystite. Si les étapes préalables sont respectées, ces événements ne devraient pas se produire.

IV. Etudes de phase III : comment se positionne la RE par rapport aux traitements actuels du CHC ?

Les études de phase III sont en cours avec des designs d'études différents :

- 1) **Etude européenne SIRTACE** (pas de centre ouvert en France) avec comme objectif de comparer la RE à la chimio-embolisation (TACE) dans une population homogène de patients avec un CHC au stade intermédiaire BCLC B de la classification de Barcelone. Il faut souligner qu'une étude rétrospective et comparative sur 245 patients (TACE *versus* RE) avait conclu à une médiane de survie globale au moins équivalente entre les deux groupes de traitement avec un taux de réponse supérieur en faveur de la RE.
- 2) **Etude internationale SORAMIC** (centres ouverts en France) avec comme objectif de comparer le sorafenib à la combinaison RE + sorafenib dans une population de patients avec CHC au stade avancé BCLC C.
- 3) **Etude française SARAH avec** comme objectif de comparer le sorafenib à la RE seule dans une population de patients avec CHC au stade avancé BCLC C (sans métastases extra-hépatiques).

En conclusion

La RE est une nouvelle modalité thérapeutique avec des résultats intéressants tant sur le plan de l'efficacité que sur le plan de la tolérance dans la prise en charge palliative du CHC. Les études de phase III sont en cours pour confirmer ces premiers résultats prometteurs et déterminer sa place par rapport à la chimioembolisation et au sorafenib. Son intérêt en situation néo-adjuvante et comme traitement d'attente avant transplantation hépatique reste à définir. La planification thérapeutique complexe de cette technique (dosimétrie, administration, sélection des patients) nécessite la coordination d'experts au sein d'une équipe multidisciplinaire formée de radiologues interventionnels, de médecins nucléaires et d'hépatocancérologues.

Références

Lewandowski et al, Am J Transplant 2009

Inarrairaegui et al, Eur J Surg 2012
Sangro et al, Hepatology 2011
Salem et al, Gastroenterology 2010
Salem et al, Gastroenterology 2011
Hilgard et al, Hepatology 2011
Mazzafero et al, Hepatology 2012
Kulik et al, Hepatology 2008
EASL-ORTC guidelines, J Hepatol 2012