COMMENT JE TRAITE...

un hépatocarcinome : apport de la curithérapie interstitielle utilisant le Lipiodol couplé à l'Iode 131

X. WERENNE (1)

RÉSUMÉ : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une maladie fréquente, de pronostic médiocre. Son évolution est souvent rapide et fatale. Actuellement, la résection chirurgicale est considérée comme le seul traitement potentiellement curatif. Cependant, 80 % des patients sont inopérables au moment du diagnostic. Dès lors, l'injection intra-artérielle (la tumeur étant hypervascularisée) d'agents anticancéreux est une option thérapeutique intéressante, en particulier l'injection de lipiodol couplée à de l'iode 131. Cet article fait le point sur la place de la curithérapie interstitielle et présente l'expérience du service de Radiothérapie-Oncologie du C.H.U. de Liège.

MOTS-CLÉS : Carcinome hépatocellulaire – Lipiodol marqué à l'iode 131 – Injection intra-artérielle – Radiothérapie – Traitement

INTRODUCTION

L'hépatocarcinome (CHC) représente 80 à 90% des cancers hépatiques, soit 1 à 2% de tous les cancers en Europe. Sa prévalence est particulièrement élevée en Asie et en Afrique compte tenu de la forte prévalence d'hépatite B (5 à 20%). Son sex ratio (homme/femme) est de 4. Une cirrhose est associée à l'hépatocarcinome dans 60 à 75 % des cas. Parmi les facteurs de risque, retenons les maladies hépatiques chroniques (cirrhose alcoolique, hématochromatose, maladie de Wilson, déficit en alpha antitrypsine, ...)

L'hépatite B constitue un facteur de risque important, puisque le carcinome hépatocellulaire est cent fois plus fréquent chez les porteurs HBV. On conseille d'ailleurs un dosage systématique de l'alpha-foetoprotéine, 2 fois par an, chez ces patients. Les facteurs hormonaux expliquent l'importance du risque carcinologique chez l'homme, ainsi que le développement du CHC lors d'androgénothérapie au long cours.

CLASSIFICATION

Deux classifications sont principalement utilisées dans le cadre du CHC. La plus utilisée est celle d'Okuda, mais il existe également une classification TNM.

CLASSIFICATION D'OKUDA (1)

Cette classification se base sur la présence ou non de plusieurs facteurs de mauvais pronostic

1. Albumine < 30 g/l
2. Bilirubine totale > 30 mg/l

(1) Chef de Clinique adjoint, Service de Radiothérapie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège.

HOW I TREAT... AN HEPATOCELLULAR CARCINOMA : ROLE OF SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY WITH INTRA-ARTERIAL IODINE-131

SUMMARY : Hepatocellular carcinoma is a frequent disease, of poor prognosis. Its evolution is often fast and fatal. A majority of patients die within the year following the diagnosis. To date, the surgical resection remains the only treatment considered as curative. However, 80 % of the patients are inoperable at the time of the diagnosis. Therefore, the intra-arterial injection (this tumour being hypervasularised) of antitumour agents is an interesting therapeutic option, more particularly the injection of Lipiodol coupled with iodine 131. The present paper describes the conditions when the interstitial curietherapy appears to be a valuable treatment to be considered.

KEYWORDS : Hepatocellular carcinoma - Iodine-131-labelled lipiodol – Intra-arterial injection – Radiotherapy – Treatment

3. Présence d'ascite
4. Taille tumorale supérieure à 50% du volume hépatique.

On identifie, dès lors, 3 stades :

Stade I : si aucun de ces signes n'est présent

Stade II : si un à deux de ces signes sont présent(s)

Stade III : si plus de deux de ces signes sont présents.

CLASSIFICATION TNM (UICC SIXIÈME ÉDITION 2002 (2))

Cette classification se base sur la codification classique TNM.

Tumeur primitive (T)

T1 : tumeur unique sans envahissement vasculaire

T2 : tumeur unique avec envahissement vasculaire ou multiples tumeurs de diamètre inférieur à 5 centimètres de grand axe

T3 : multiples tumeurs de plus de 5 centimètres ou tumeur envahissant une branche majeure de la veine porte ou de la veine hépatique

T4 : tumeur(s) envahissant un organe voisin autre que la vésicule biliaire ou avec perforation péritonéale

Ganglions (N pour nodes)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire

N1 : envahissement ganglionnaire

Métastases (M)

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastases à distance

SYMPTOMATOLOGIE

Souvent, la clinique n'est pas contributive, étant donné la fréquence de la cirrhose sous-jacente. Le CHC peut apparaître sous forme d'une hépatomégalie douloureuse, d'une masse hépatique sensible, d'une ascite hémorragique (20% des cas). On peut aussi observer la présence d'un souffle ou d'un frottement hépatique. L'ictère est, quant à lui, très rare. La présence d'un de ces symptômes signe souvent une inopérabilité. Une détection précoce par dosage de l'alpha-foetoprotéine et par échographie est donc très importante.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic fait appel à l'imagerie. Celle-ci comprendra, entre autres examens, une échographie habituellement chez les patients HBV+ (bonne sensibilité pour les tumeurs dont le diamètre est supérieur à 3 centimètres), une tomodensitométrie, une résonance magnétique nucléaire et une artériographie du tronc coeliaque (indispensable en cas de chirurgie afin de préciser la vascularisation du foie et de la lésion, ainsi que la présence ou non d'une thrombose veineuse portale (TVP)). La confirmation anatomopathologique reste, bien sûr, indispensable.

PRONOSTIC

L'évolution est souvent rapide et fatale. L'analyse des registres du cancer indique que le ratio mortalité/incidence est voisin de 1, ce qui signifie que la grande majorité des patients décèdera dans l'année du diagnostic. Le décès est d'habitude consécutif à une hémorragie digestive, une cachexie progressive et/ou une insuffisance hépatique.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

CHIRURGIE

Il s'agit du seul traitement considéré comme curatif. Cependant, 80% des patients sont inopérables au moment du diagnostic. De plus, les récurrences sont fréquentes (quasi constantes à 5 ans) et conduisent au décès dans 2/3 des cas. Le taux de survie est, respectivement, de 67%, 52% et 45% à 1, 2 et 3 ans. La mortalité opératoire dépend du type de résection (minime ou large).

On distingue 2 grands types d'interventions :

1. L'hépatectomie réglée : limitée à moins de 3 segments, étant donné la cirrhose souvent associée. L'augmentation ou la persistance d'un taux élevé d'alpha-foetoprotéine signe souvent la présence d'un résidu carcinomateux ou une récurrence précoce.

2. La transplantation hépatique : celle-ci est rarement envisagée (réservée au sujet de moins de 50 ans, sans intoxication éthylique). L'infection virale constitue une contre-indication absolue.

CHIMIOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE, HORMONOTHÉRAPIE, IMMUNOTHÉRAPIE

Ni la chimiothérapie, ni l'hormonothérapie n'ont montré une efficacité dans le traitement du CHC. L'immunothérapie est essentiellement utilisée pour diminuer le taux de récurrence.

INJECTIONS LOCALES

Injection percutanée d'alcool

L'indication idéale pour ce traitement est la tumeur unique de moins de 2 centimètres. En effet, plus la taille de la lésion est importante, plus l'efficacité diminue. Cette méthode permet, dans 2/3 des cas, d'obtenir une nécrose tumorale complète (vérification histopathologique lors de la résection). L'ascite et le déficit hémostatique constituent des contre-indications strictes (3).

Chimioembolisation

Celle-ci consiste à injecter un cytostatique (Adryamycine, Cisplatine, ou Doxorubicine) et emboliser l'artère hépatique par diverses substances (gelfoam, spongel). Plusieurs études récentes ont permis de préciser un taux de réponse objectif ainsi qu'une possibilité de résection secondaire.

Injection percutanée de sérum physiologique chaud

Cette solution a été proposée en remplacement de l'éthanol en raison de sa mauvaise tolérance.

RADIOTHÉRAPIE

Radiothérapie stéréotaxique

L'irradiation fractionnée par méthode stéréotaxique (4 à 12 fractions de 300 à 800 cgy) a montré une élévation significative de la survie globale, avec une réponse complète dans 14,5% des cas et partielle dans 51,6% (4).

Curiethérapie interstitielle à l'iode 131

La thrombose de la veine porte, tronculaire ou localisée à l'une ou l'autre des deux branches, est un élément de gravité incontestable. Elle signe l'extension des lésions et l'apparition de métastases intra-hépatiques. De plus, elle constitue une contre-indication absolue à la chirurgie et à tout geste de chimio-embolisation artérielle qui entraînerait alors un tableau d'ischémie hépatique aiguë. Dans ce cas, un traitement de confort

ou une curiethérapie interstitielle par injection de Lipiodol couplé à l'Iode 131 peuvent être proposés.

Le Lipiocis® est un couplage d'iode 131 et de Lipiodol (solution préférentiellement retenue par les cellules tumorales hépatiques selon un mécanisme encore peu connu). Le rayonnement β va entraîner une diminution du volume tumoral et une réduction du thrombus néoplasique. La distribution se fait essentiellement au niveau du foie (75 à 90 % de l'activité) et des poumons (10 à 25 %). Il n'existe théoriquement pas de fixation thyroïdienne.

La concentration en Lipiocis® est 2,3 à 12 fois supérieure dans les cellules tumorales par rapport à celle observée dans les cellules hépatiques non tumorales. Ceci serait dû à une pinocytose plus intense dans les cellules tumorales, ainsi qu'à une diminution de la clairance par les cellules de Kupffer. Les temps de demi-vie sont ainsi de 5,5 jours dans le foie tumoral et de 3,5 jours dans le foie non tumoral. L'élimination du produit est essentiellement urinaire (30 à 50% de la radioactivité est éliminée en une semaine avec un taux d'excrétion stable). Lors de l'injection d'une dose de 2220 Mégabéquerels (60 millicuries), on obtient une dose moyenne de 95 Gray pour le foie tumoral et de 11 Gray pour le foie non tumoral.

ANALYSE CRITIQUE DE LA CURIETHÉRAPIE INTERSTITIELLE À L'IODE 131

EFFICACITÉ

Trois études randomisées ont étudié l'intérêt du Lipiocis®.

Etude de Raoul (5) : Lipiocis® versus contrôle dans les CHC inopérables avec TVP (6)

Cette étude porte sur 27 patients, tous de stade I ou II selon Okuda, répartis en deux groupes : l'un (14 patients) a reçu 1 à 5 injections de Lipiodol-iodé (60 mci) à 2 mois d'intervalle et l'autre (13 patients témoins) a été traité par anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes, tamoxifène, 5-Fluorouracile en bolus IV. Il existe une diminution de 40% du taux d'alpha-foetoprotéine et un effet bénéfique de 44% sur les TVP dans le groupe ayant reçu la préparation radioactive. Les taux de survie sont, respectivement, de 71, 48, et 7% à 3 mois, 6 mois et 1 an, alors qu'ils ne sont que de 10, 0 et 0% dans le groupe contrôle.

La survie médiane est de 24 semaines dans le bras Lipiocis® comparé aux 8 semaines du bras contrôle. Cependant d'autres études, et notamment celle de Villejuif, montrent pour le même type de patients une moindre réponse tumorale ainsi qu'une plus mauvaise tolérance au traite-

ment (insuffisance hépatique fatale ou symptomatique, oedème hépatique).

Etude de Raoul (7) : Lipiocis® versus chimio-embolisation dans les CHC inopérables sans TVP

142 patients, tous classés I ou II selon Okuda, sont répartis en deux groupes. Le premier comprend 73 patients ayant reçu 60 mci de Lipiocis® à raison d'une injection tous les 3 mois. L'autre groupe compte 69 patients ayant reçu 70 mg de Platine, 10 mg de Lipiodol avec une embolisation au gelfoam. Les survies respectives à 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans sont de 69, 38, 22, 14 et 10 % pour les patients ayant bénéficié du Lipiocis® alors qu'elles sont de 66, 42, 22, 3 et 0 % pour les autres. Il n'y a pas de différence significative en termes de survie. Cependant, du point de vue de la toxicité, on note une tolérance beaucoup moins bonne lors des chimio-embolisations.

Etude de Lau dans le traitement adjuvant des CHC (8)

Cette étude porte sur 30 patients en bon état général. Un groupe reçoit une injection de 1.850 Mbq après la chirurgie curatrice (14 patients), l'autre groupe ne reçoit pas de traitement adjuvant (16 patients). La fréquence de récurrence est 4 fois moindre, et on observe 2 fois moins de décès. La médiane de survie passe de 19,7 à 45,6 mois en cas de traitement adjuvant. Au vu de ces résultats hautement significatifs, la randomisation a été arrêtée.

TOLÉRANCE

On retrouve uniquement des effets secondaires fugaces, souvent spontanément résolutifs (de grade 1 selon l'échelle OMS : fièvre, douleurs abdominales, trouble de l'hémogramme). Cependant, dans 2% des cas, des complications pulmonaires surviennent. Il s'agit de pneumopathies extensives bilatérales hypoxémiantes. Elles s'améliorent avec des fortes doses de corticoïdes, mais restent létales dans 50 % des cas. La discussion est donc de mise chez les patients asthmatiques ou atteints d'une pathologie pulmonaire grave.

RÉSULTATS DU CHU DE LIÈGE

Nous avons traité, dans le service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Liège, 12 patients depuis novembre 2001. Le sex ratio homme/femme est de 11/1, l'âge moyen de 62,6 années (extrêmes de 42,5 à 76). Au total, 20 cures ont ainsi été réalisées, avec une moyenne de 1,66 injections par patients (1 à 5). La dose injectée au niveau de l'artère hépatique, après la mise en place d'un cathéter selon la méthode de Seldinger, varie entre 55 et 60 mci.

Parmi ces 12 patients, 2/3 des traitements étaient effectués dans une optique palliative, l'autre tiers des patients étaient en attente d'une transplantation. Un thrombus portal était présent dans près de 60% des cas, et 83 % des patients étaient atteints d'une cirrhose d'origine le plus souvent alcoolique et/ou virale. Dans 41 % des cas, une résection hépatique partielle avait été réalisée.

La durée moyenne du follow-up est de 7,57 mois (0 à 25 mois). Un patient a pu être transplanté après réalisation de 5 cures de Lipiocis®. La survie globale, tous stades confondus, est respectivement de 66, 62, 50, et 12,5 % à 3 mois, 6 mois, 1 et 2 ans. Ces résultats sont donc superposables aux études précitées. En ce qui concerne les effets secondaires, on note 2 insuffisances hépatiques majeures dont une fatale, l'autre ayant mené à une transplantation. Contrairement à l'opinion répandue, on remarque une captation thyroïdienne chez la plupart de nos patients, mais à ce jour, aucune insuffisance thyroïdienne n'a encore été diagnostiquée.

RÉALISATION EN PRATIQUE

Le patient reçoit une protection thyroïdienne par 100 mg d'iodure de potassium, que l'on débute une semaine avant le traitement et que l'on poursuit pendant 4 semaines après l'hospitalisation. La fonction hépatique est contrôlée avant l'injection du Lipiocis®. On réalise alors l'artériographie et la cathétérisation de l'artère hépatique commune selon Seldinger avec injection lente du produit sous contrôle scopique. La fonction hépatique est contrôlée tout au long de l'hospitalisation. Celle-ci est habituellement de 8 jours, délai nécessaire pour atteindre des valeurs compatibles avec les dispositions légales en matière de radioprotection. Une scintigraphie du corps entier est réalisée 15 jours après l'injection afin de déterminer la captation spécifique aux cellules tumorales.

CONCLUSION

Le CHC est une maladie fréquente de pronostic médiocre. Son évolution est souvent rapide et fatale. La plupart des patients décéderont dans l'année qui suit le diagnostic. Le traitement chirurgical reste, à ce jour, le seul traitement considéré comme curatif. Cependant, 80% des patients seront inopérables au moment du diagnostic. Dans ces conditions, l'injection intra-artérielle d'agents anti-tumoraux est une option thérapeutique intéressante, et plus particulièrement l'injection de Lipiodol-iodé.

Le traitement par Lipiocis® nous paraît indiqué dans les situations précises suivantes :

1) pour le traitement des CHC inopérables, mais avec conservation des fonctions hépatiques. La captation du produit est appréciée par

la scintigraphie corps entier. Si celle-ci est négative, le traitement sera suspendu; à l'opposé, si la captation est intense, l'injection pourra être répétée à plusieurs reprises et ce, tous les 3 à 4 mois;

2) pour le traitement adjuvant post-chirurgical étant donné le haut risque de récurrence survenant chez 60 et 100% des patients opérés dans les 3 ans à 5 ans après la chirurgie;

3) chez les patients en attente d'une transplantation, mais dans des délais tels qu'ils risquent d'être réfutés chirurgicalement au moment de la mise à disposition du greffon.

BIBLIOGRAPHIE

1. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al.— Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer*, 1985, **56**, 918-928.
2. Tnm classification of malignants tumours, 6th Edition, 2002, 82-83.
3. Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S, et al.— Long terme results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1998, **83**, 48-57.
4. Wachter T, Bouscayrol H, Lescaulier J, et al.— Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs hépatiques : la «radiochirurgie abdominale n'est plus un rêve». *Gastro clin biol*, 2004, **28**, 165-170.
5. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al.— Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis : intra-arterial iodine-131 iodized oil versus medical support. *J Nucl Med*, 1994, **35**, 1782-1786.
6. Leung WT, Lau Wy, Ho S, Chan M.— Selective internal radiation therapy with intra-arterial iodine-131-Lipiodol in inoperable hepatocellular carcinoma. *J. Nucl Med*, 1994, **35**, 1313-1317.
7. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF.— Prospective randomized trial of chemoembolisation versus intra-arterial injection of I131-labeled iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1997, **26**, 1156-1161.
8. Lau W, Leung TW, Ho SKW, et al.— Adjuvant intra-arterial iodine I131-labelled Lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma : a prospective randomised trial, *Lancet*, 1999, **333**, 797-800.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. X. Werenne, Chef de Clinique adjoint, Service de radiothérapie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.