

RADIOTHÉRAPIE DE CONFORMATION ET MICROSPHÈRES DANS LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

*Docteur Laetitia Fartoux-Heymann
Hôpital Saint-Antoine, Paris*

I. Radiothérapie de Conformation et CHC

La radiothérapie externe a longtemps été exclue de l'arsenal thérapeutique du CHC principalement en raison des risques élevés de complications radiques, notamment sur foie cirrhotique, obligeant à ne prescrire que de faibles doses d'irradiation (28 à 35 grays), nettement insuffisantes pour obtenir une stérilisation tumorale (13% de réponses objectives avec des survies à 1 et 5 ans de 35,6% et 0%, respectivement). La mise à disposition récente de la radiothérapie de conformation (RTC), utilisant des outils plus performants (accélérateurs linéaires, collimateurs multi-lames, support informatique), a permis de mieux « cibler » l'irradiation sur le volume tumoral, tout en épargnant le parenchyme hépatique non tumoral. Cette nouvelle approche a permis d'augmenter les doses d'irradiation jusqu'à plus de 70 grays dans un volume tumoral bien défini dans les trois plans de l'espace. Ainsi, une dose d'irradiation potentiellement tumoricide peut être administrée au prix d'un taux de complications acceptable. Les principales séries rapportées de RTC dans la littérature sont issues de l'équipe de l'université du Michigan à Ann –Arbor (tableau 1). L'étude prospective pilote de Robertson et al. a rapporté les premiers résultats de la RTC avec des taux de réponse et de toxicité aiguë respectivement de 100 et 16% avec une survie sans récurrence de 72% à 2 ans. Les résultats plus récents d'une cohorte taïwanaise ont confirmé ces résultats, en montrant en plus une faisabilité de la RTC chez les patients atteints de cirrhose, incluant des CHC volumineux (diamètre entre 6 et 25 cm) et parfois associées à une thrombose veineuse ou cave inférieure. Dans cette série de 44 patients, le taux de réponse après RTC était de 61% avec une survie médiane de 15 mois. Le taux de survie était significativement influencé par la dose d'irradiation, le taux initial d'AFP, le stade de la tumeur et l'existence d'une thrombose veineuse portale. Les récurrences étaient essentiellement intrahépatiques (43% des patients). Les toxicités radiques étaient modérées et réversibles dans la plupart des cas.

De façon récente, un essai prospectif français mené par F.Mornex *et al.* a montré la faisabilité et l'efficacité d'une RTC à la dose de 66 grays en cas de CHC de petite taille

complicant une cirrhose Child A ou B (n = 27) ou B avec un taux de réponse de 92%, un taux de réponse complète de 80% et une tolérance précoce et tardive acceptable. La majorité des effets secondaires ont consisté en des modifications asymptomatiques du bilan hépatique. Après une durée médiane de suivi de 29 ± 9 mois, une récurrence *in situ* dans le champ d'irradiation a été observée chez 6 patients, avec une médiane de survie sans récurrence de 34 mois ; 11 patients ont présenté une récurrence multifocale dans un délai médian de 7 mois.

Au vu des taux de réponse tumorale élevés, la RTC doit être intégrée dans la stratégie thérapeutique du CHC. Cependant, son évaluation complémentaire reste indispensable au cours d'études contrôlées et randomisées afin de mieux définir sa place dans l'arsenal thérapeutique. De plus, plusieurs voies de développement de la RTC sont en cours d'investigation : utilisation concomitante d'agents cytotoxiques radiosensibilisants, association aux techniques de chimio-embolisation ou encore nouvelles modalités de délivrance.

Ouverture prochaine du protocole RTF-2 (Novembre 2007) : Evaluation de l'association radiothérapie de conformation et chemoembolisation intra-artérielle hépatique en néoadjuvant de la résection chirurgicale des CHC de grande taille : étude pilote de phase II
Coordination par le Dr Ph.Merle (Hépatologie, Hôpital de l'Hôtel –Dieu, Lyon) ;
Promoteur : Hospices Civils de Lyon . (Centre Investigateur à Paris : Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine ; Investigateur : O.Rosmorduc)

II. Microsphères chargées en agent cytotoxique

La chimio-embolisation, technique de radiologie interventionnelle loco-régionale, associant l'injection intra-artérielle d'un agent anti-mitotique (Doxorubicine, Cisplatine) suivie d'une occlusion artérielle par diverses particules, est actuellement proposée comme traitement palliatif chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif. Si la chimio-embolisation au sens large améliore la survie à 2 ans des patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif, les facteurs pronostiques de gain de survie ne sont pas définis. Par ailleurs, il est impossible de préciser la technique la mieux adaptée, de savoir si un agent anti-mitotique est supérieur à un autre que ce soit en terme de survie ou d'effets

secondaires. L'idée d'améliorer cette technique a été proposée par l'injection intra-artérielle de microsphères chargées en agent cytotoxique (DC Bead™, Biocompatibles UK, Surrey, UK). Cette technique de radiologie interventionnelle loco-régionale **originale** permet d'optimiser l'intensité et la durée de l'ischémie ainsi que le ciblage de l'agent cytotoxique au sein de la tumeur par l'utilisation de « microsphères» **calibrées et chargées** en agent anti-mitotique. Ces micro-sphères appartiennent à une classe d'agents emboliques basée sur des technologies brevetées de biosphère médicale qui sont conçues pour une embolisation contrôlée et ciblée. Elles sont **poreuses**, permettant une diffusion progressive de l'agent cytotoxique et **calibrées** permettant une occlusion complète des artères nourricières de la tumeur dans laquelle elles sont injectées. Par ailleurs, l'injection intra-artérielle de ces microsphères est effectuée **en hypersélective** au niveau de la tumeur permettant un ciblage intra-cellulaire. Ainsi, leur utilisation permet d'augmenter l'intensité et la durée de l'ischémie, d'augmenter le ciblage de l'agent cytotoxique dans la tumeur et diminuer le passage systémique de la drogue afin d'en réduire les effets secondaires. Il a été montré *in vivo* dans un modèle de xénogreffe de tumeur hépatique chez le lapin, que l'utilisation de ces microsphères augmentait la concentration de l'agent cytotoxique dans la tumeur et réduisait le passage systémique de l'agent cytotoxique (Hong, J Vasc Interv Radiol 2005). Une étude de phase II menée par l'équipe de J. Bruix a très récemment rapportée des résultats préliminaires intéressants dans le CHC non résécable avec un taux de réponse tumorale à 75 % (66 % en intention de traiter) et une survie à 1 et 2 ans de 92,5 % et 88,9%, respectivement. Peu d'effets secondaires ont été observés en dehors de 2 abcès hépatiques. L'analyse pharmacocinétique a démontré une réduction du passage systémique de la drogue cytotoxique (Doxorubicine). Plusieurs études sont en cours : 1) afin de démontrer la supériorité de cette technique sur la chimioembolisation conventionnelle (étude de phase III) et 2) afin d'évaluer la pertinence de l'association de cette technique avec les autres traitements du CHC (radiofréquence).

Références

1. N.Girard, F.Mornex, C.Trepo, P.Merle. Place de la radiothérapie dans la stratégie du traitement du carcinome hépatocellulaire. *Oncologie* Juin 2007, 482-486.
2. Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, et al.. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1286-93.
3. Mornex F, Girard N, Beziat C, et al. High-dose 3-dimensional-conformal radiotherapy is feasible and efficient in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma not eligible for curative therapies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 1152-8.
4. Varela M, Real Maria Isabel, Burrel M, et al. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug-Eluting Beads. *J Hepatol* 2007 ,46 :474-481.