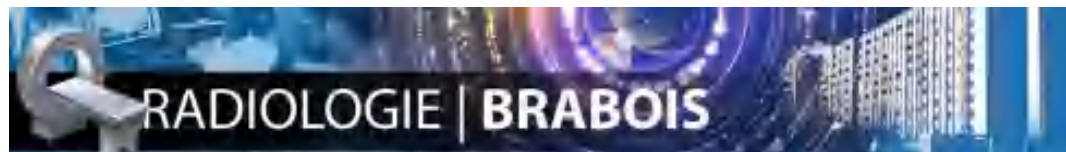
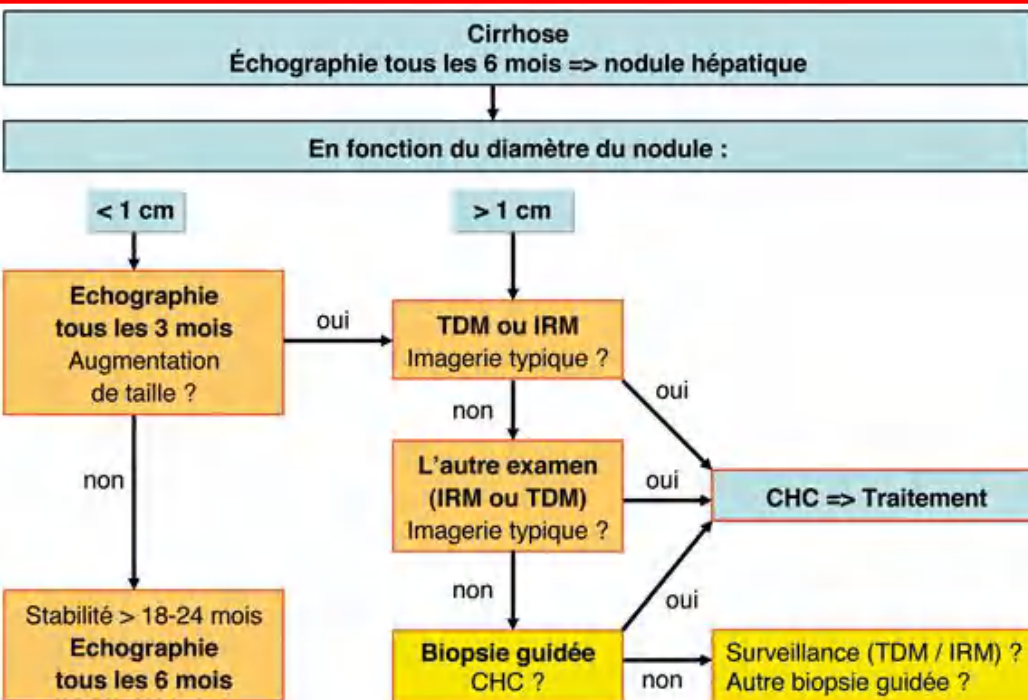


Traitements endovasculaires des tumeurs hépatiques

Julien MATHIAS-Francois JAUSSET



1. CEL



Score BCLC

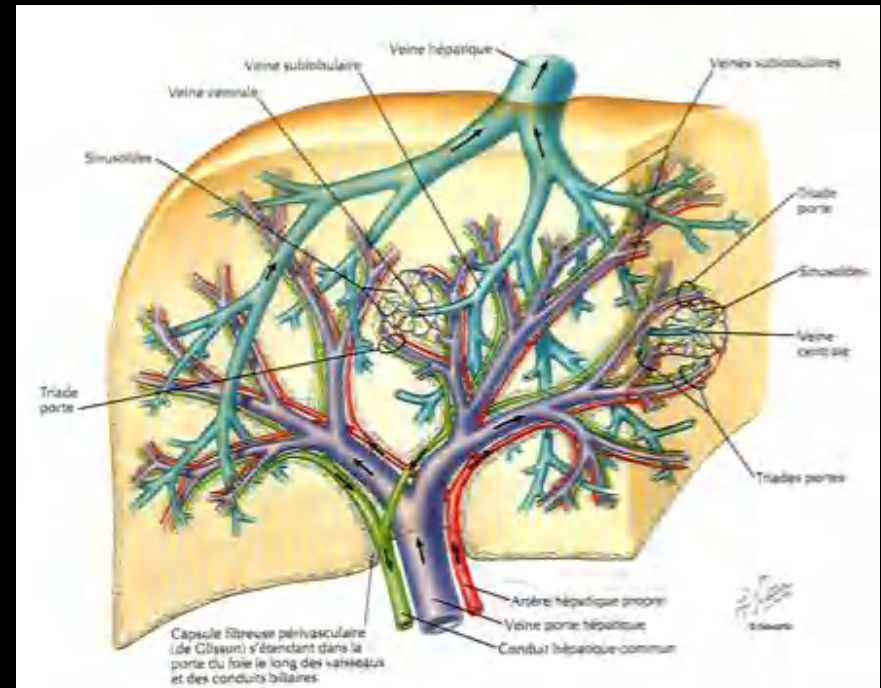
Stade		Performance status	Stade tumoral	Fonction hépatique
Précoce	A1	0	1 nodule < 5 cm	HTP = 0 & bilirubine N
	A2	0	1 nodule < 5 cm	HTP + & bilirubine N
	A3	0	1 nodule < 5 cm	HTP + & ↑ bilirubine
	A4	0	3 nodules < 3 cm	Child-Pugh A – B
Intermédiaire	B	0	Multi-nodulaire	Child-Pugh A – B
Avancé	C	1 – 2*	Invasion vasculaire ou extra-hépatique	Child-Pugh A – B
Terminal	D	3 – 4*	Indifférent	Child-Pugh C*

Stades A ou B : tous les critères doivent être remplis

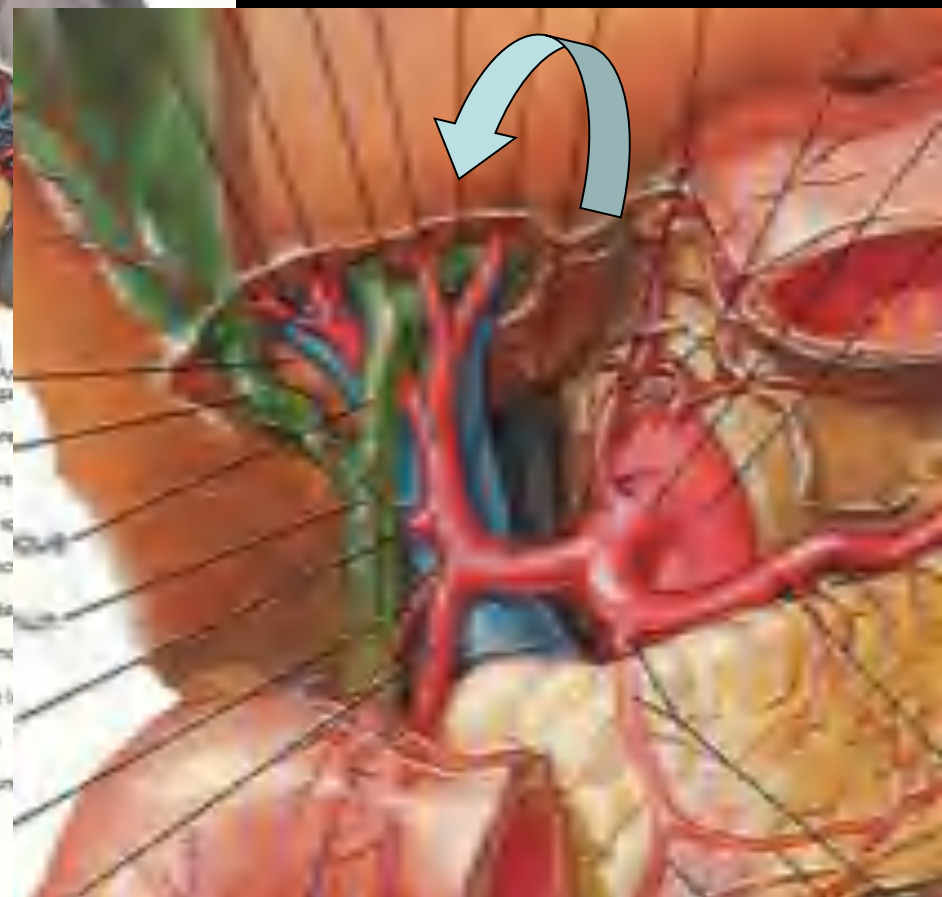
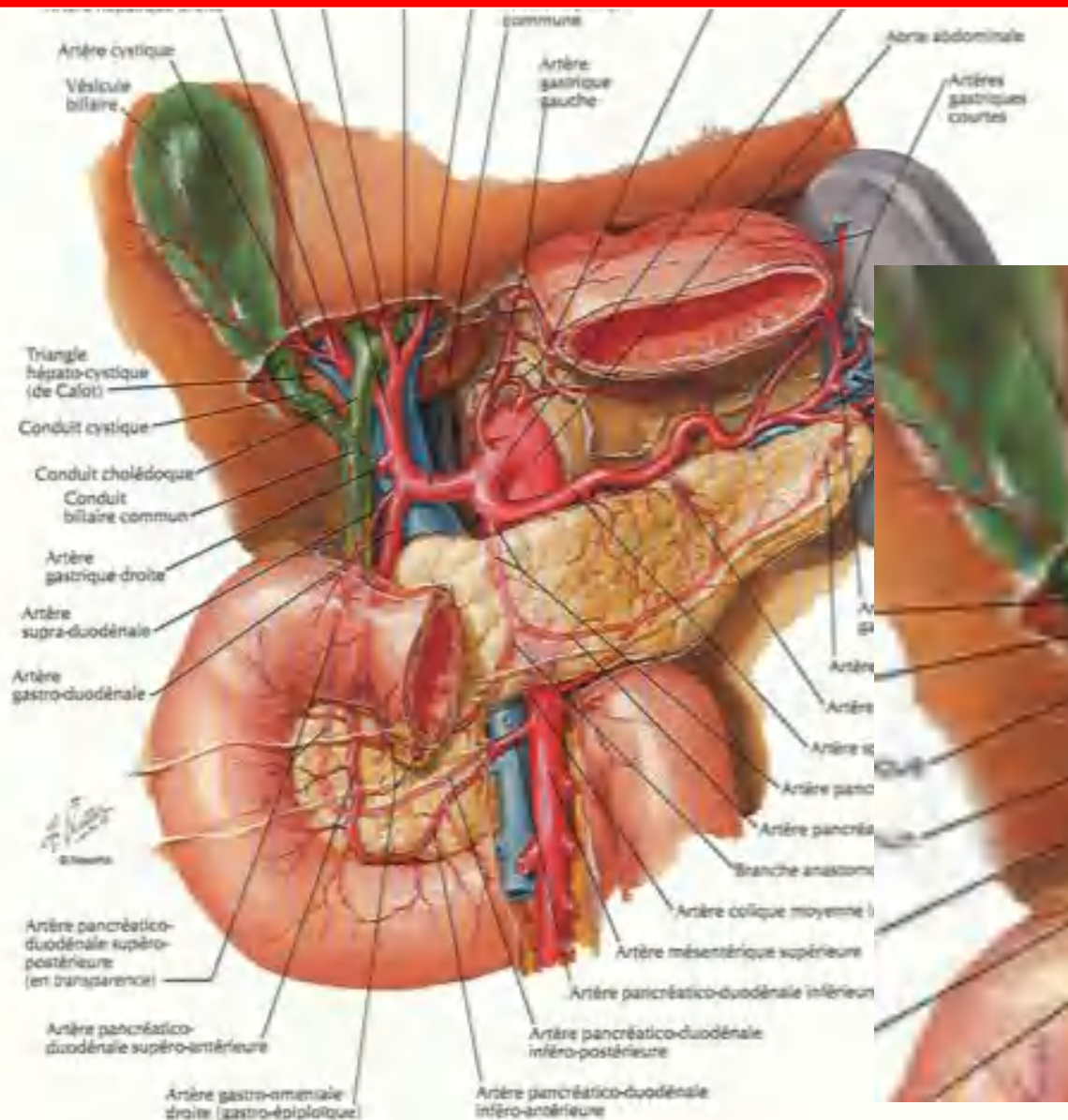
Stades C ou D : 1 seul de ces critères * suffit

Principes

- Double apport vasculaire du foie : 70 % portal, 30 % artériel
- Tolérance de l'occlusion artérielle.
- CHC : vascularisation presque exclusivement artérielle, donc atteint préférentiellement par l'injection artérielle de produits toxiques ou emboliques.
- Bénéfice pharmaco-cinétique par un fort taux d'extraction hépatique lors du 1er passage (concentrations 100 fois supérieures à une injection systémique).



Principes

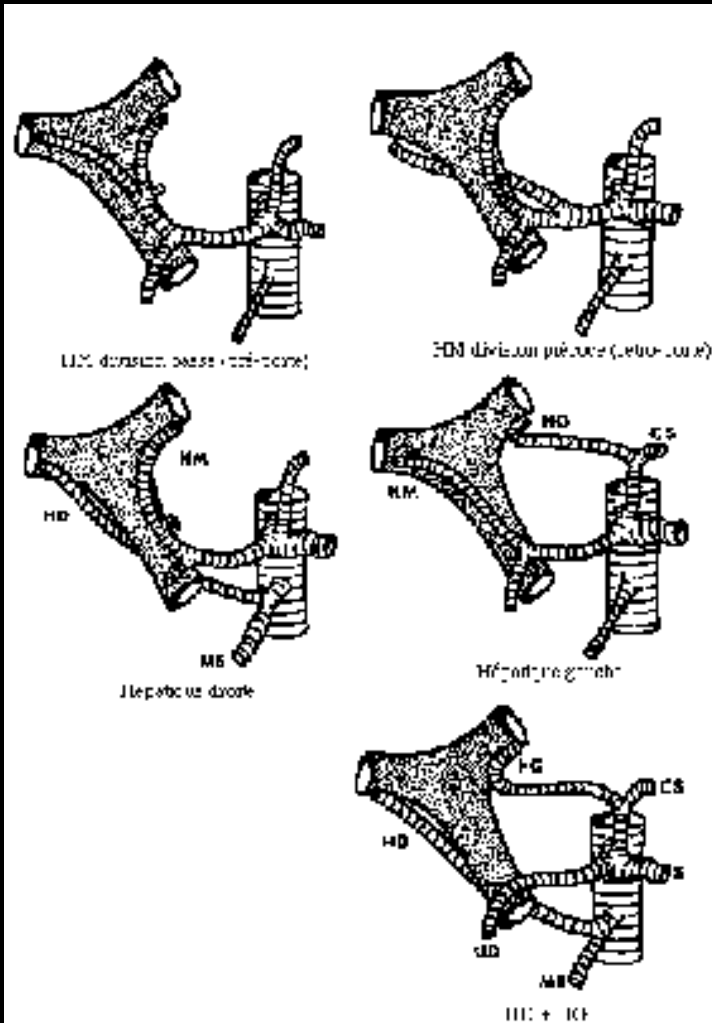


Principes

- Le Lipiodol Ultra-Fluide® (LUF) est capté préférentiellement par le CHC
 - L'émulsion du LUF avec la drogue de chimiothérapie permet une vectorisation de la drogue vers la tumeur.
 - Les micelles de drogue sont transportées dans le Lipiodol, qui empreinte les artères de plus gros calibre qui vascularisent le CHC. Elles sont libérées dans les artères distales.
 - Le Lipiodol induit lui-même une embolisation temporaire qui augmente le temps de contact entre la drogue et l'endothélium des vaisseaux.
-
- L'embolisation particulaire (microsphères +++) provoque :
 - une ischémie tumorale et prolonge le contact entre drogue et tumeur
 - une défaillance des pompes transmembranaires, augmentant ainsi la rétention de drogues à l'intérieur des cellules tumorales.

- Ischémie tumorale
- Augmente 1 à 2 fois la concentration de la drogue
- Prolongation (1 mois) de l'effet de la drogue
- Réduction de la toxicité systémique

Variantes anatomiques du tronc coeliaque

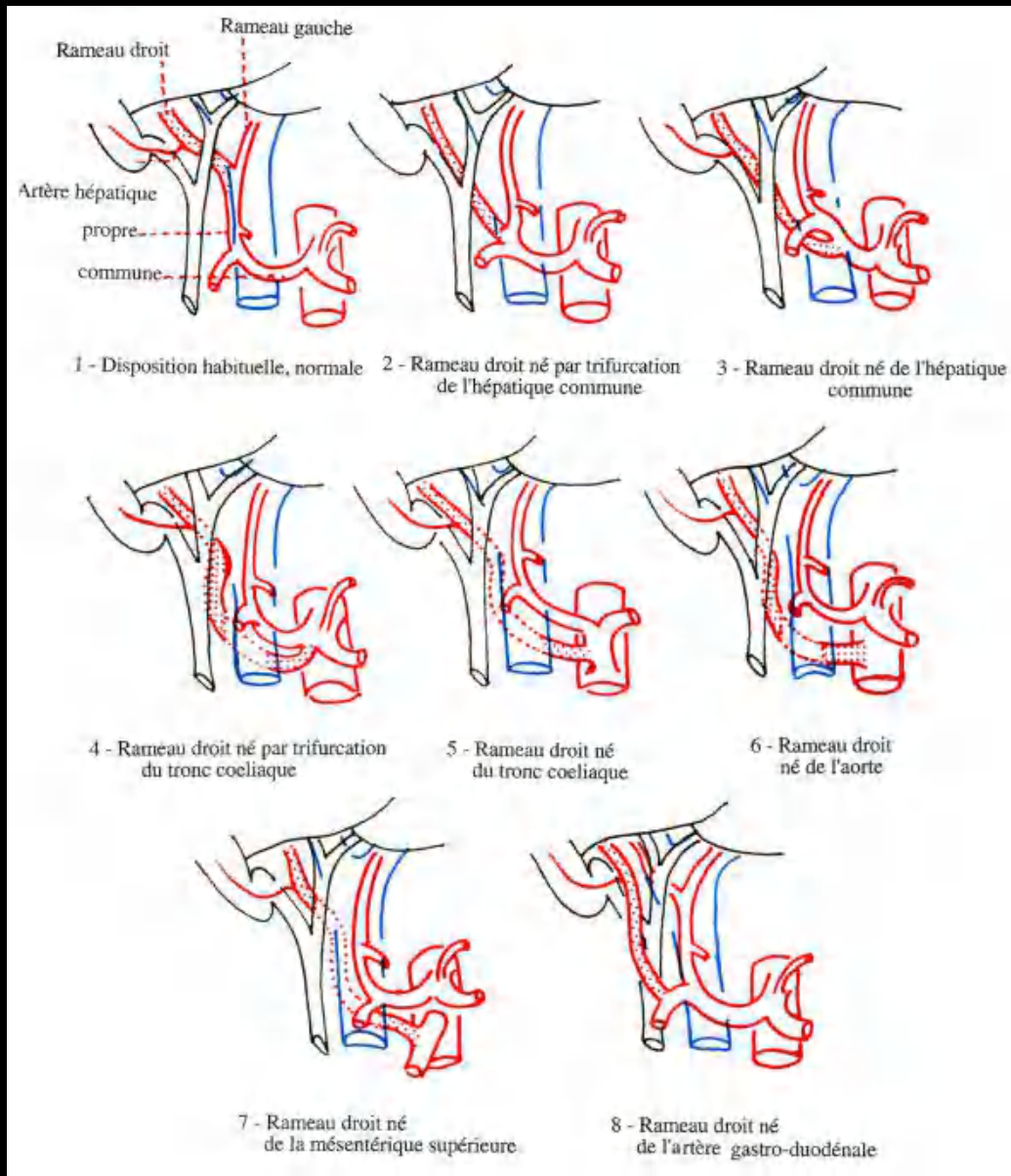


artère hépatique moyenne / foie total	70 %
artère hépatique moyenne / foie droit artère hépatique gauche / foie gauche (HM + HG)	8 %
artère hépatique moyenne / foie gauche artère hépatique droite / foie droit (HM + HD)	8 %
artère hépatique droite / foie droit artère hépatique gauche / foie gauche (HD + HG ou HD seule ou HG seule) 3 artères hépatiques HM + HD + HG	8 %

- Embryologiquement : foie reçoit branches du TC, de l'AMS et de l'A. gastrique gauche
- Seul le TC persiste

- AH moyenne = qui naît du tronc coeliaque
- AHD : naît sur le bord droit de l'AMS, passe en arrière du tronc porte
- AHG : naît de l'A. gastrique gauche, passe dans le sillon d'Arantius

Variantes anatomiques du tronc coeliaque



Différents ttt endovasculaires possibles du CHC

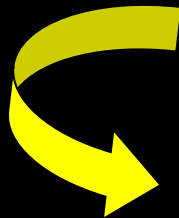
- Embolisation seule.
- Chimioembolisation (drogue + particules)
- Chimiolipiodol (drogue + lipiodol)
- Chimioembolisation lipiodolée (drogue + lipiodol + particules)
- Chimioembolisation lipiodolée suivie d'alcoolisation, de RF ou d'US focalisés.
- Microsphères calibrées chargées de drogues

Inclusion

- CHC prouvé (imagerie, biopsie, etc)
- Taille tumorale < 5 cm
- Type non infiltrant
- Tumeur non résécable chirurgicalement
- OMS < 3
- Child A et B
- Age < 75 ans
- Bilirubine < 20 mmol/L
- Patients sans insuffisance cardiaque, rénale, respiratoire
- Pas d'inversion complète du flux portal ni thrombose VP
- Stade I ou II d'Okuda

Facteurs de gravité (OKUDA)

- Envahissement tumoral > 50 % du volume hépatique
- Ascite
- Albumine < 30 g/L
- Bilirubine > 50 mg/L



- stade I = 0 f
- stade II = 1 ou 2 f
- stade III = 3 ou 4 f

Exclusion

- Absence de perfusion portale : chimiothérapie ou chimiolipiodol ou radioembolisation
- Ictère rétentionnel (si complet : drainage)
- Insuffisance hépatique (Child C)

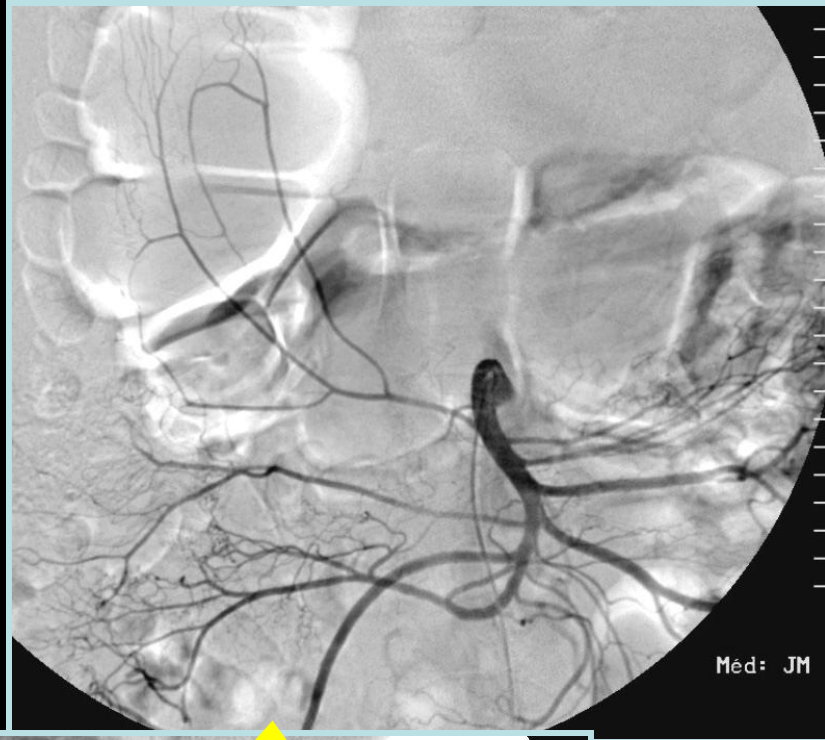
Préparation

- A jeun
- Hyperhydratation 3 h avant
- ATB prophylactique
- Antiémétique
- Antalgique fort

Réalisation

- Abord artériel fémoral droit
- Sonde cobra 5F +++
 - Cathétérisme de l'AMS
 - Angiographie AMS pour s'assurer de la perméabilité du TP
- Cathétérisme du tronc coeliaque et angiographie (variations, siège de la tumeur,...)
- Cathétérisme de l'artère hépatique propre ou de ses branches





Réalisation

- Injection lente de la dose d'Epirubicine mélangée à 15 mL de LUF
 - S'assurer de l'absence de reflux
 - Complément d'embolisation par microsphères calibrées 500-700 microns
-
- Sélectivité : épargner au maximum le parenchyme hépatique sain, pour réduire le risque d'insuffisance hépatique
 - 10-20% pour les Child B
 - si Child B ne jamais traiter tout le foie en une fois

Drogues injectées

- Cisplatine
- Adriamycine
- Mitomycine
- Epirubicine

Syndrome post-embolisation

- 80 à 90 % cas
- Nausées
- Vomissements
- Fièvre
- Douleurs hépatiques
- TTT : antiémétiques, morphine, AINS +++

Surveillance précoce : 48 H

- Clinique
- Biologie : NFS, iono, fonction rénale, acide urique, pancréas
- Enzymes hépatiques quotidiennes
- Hyperhydratation : 48 h à 72 h
- Antalgiques et antipyrétiques

Schéma thérapeutique

- Le plus souvent : 2 cures réalisées à 2 mois d'intervalle
- Etre le plus agressif possible à la 1ère cure (= le plus sélectif possible)
- Cures suivantes : fonction de la réponse, tolérance du patient, clinique
- Evaluation clinico-biologique et scanner/IRM
 - À 1 mois, 6 mois de la première cure
 - Tous les 3 mois pendant 1 an
 - Puis 2x/an
- Décision d'une nouvelle cure selon critères de surveillance
- Arrêt du traitement si absence de réponse ou toxicité

Critères de surveillance

- Biologie : AFP : réponse biologique si chute supérieure à 50 % se maintenant plus de 6 semaines
- Scan :
 - fixation lipiodolée
 - Traitement partiel ou complet de la lésion (collatérales phréniques, ... ?)
- IRM : prise de contraste, autres lésions

Facteurs prédictifs des complications

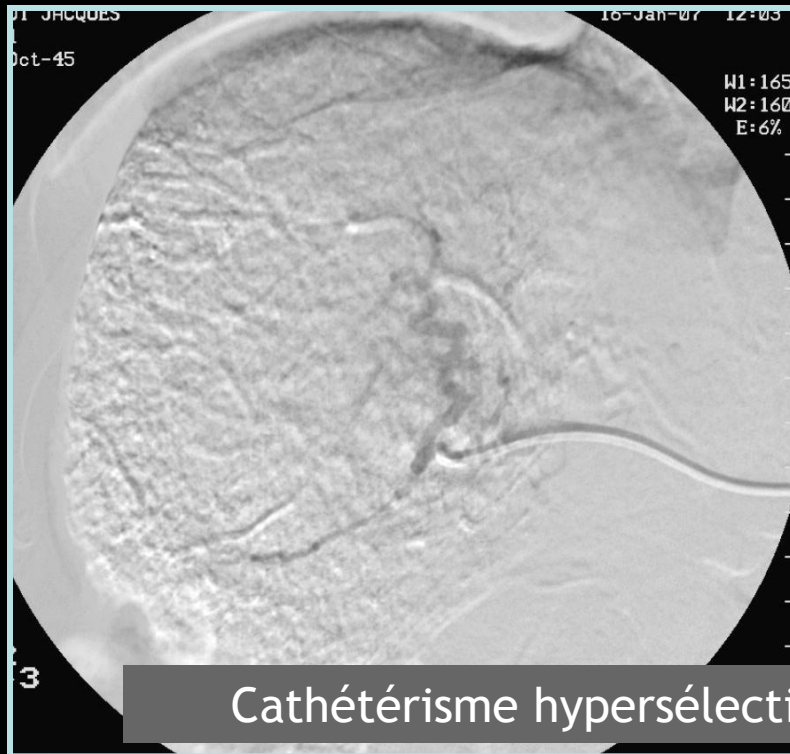
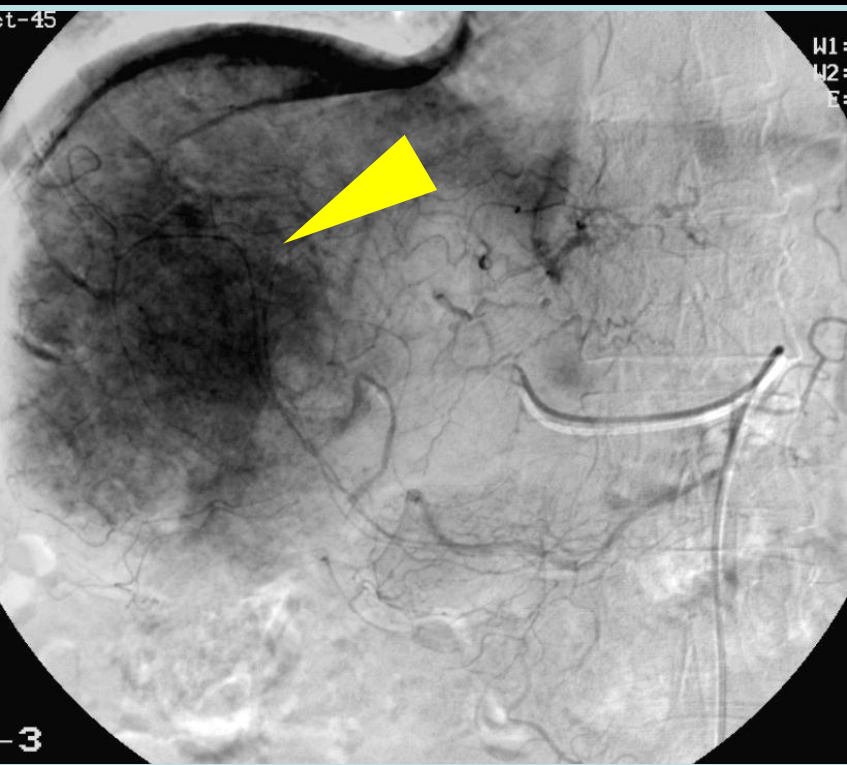
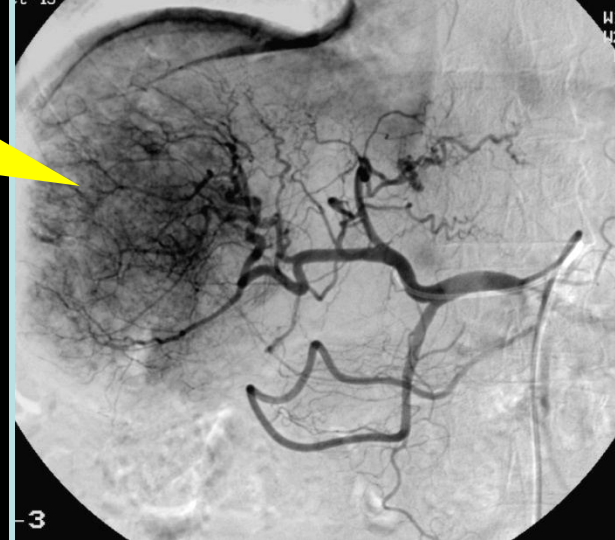
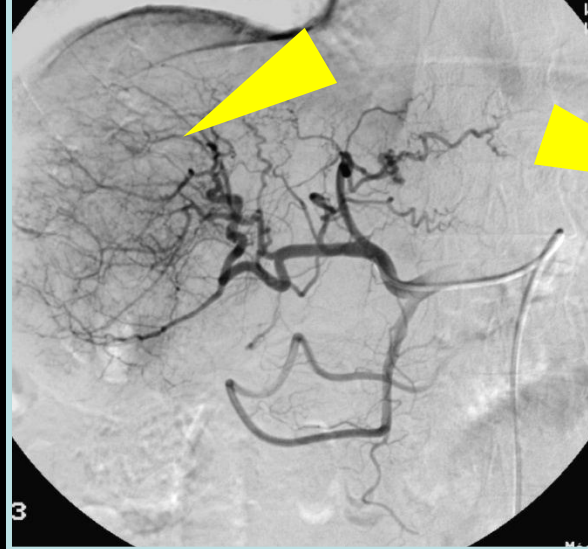
- Obstruction portale
- Insuffisance hépatique
- Obstruction biliaire
- Chirurgie biliaire antérieure
- Lipiodol > 20 mL
- Occlusion artère hépatique après CEL répétées
- Embolisation non sélective

Complications

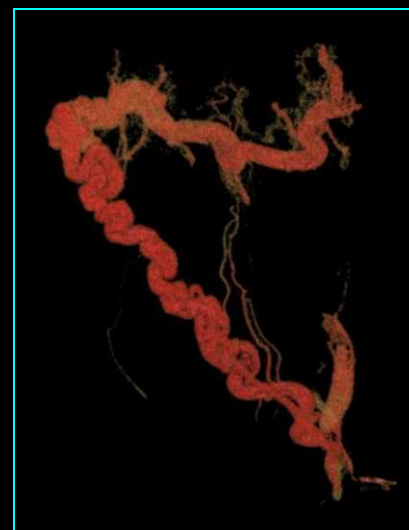
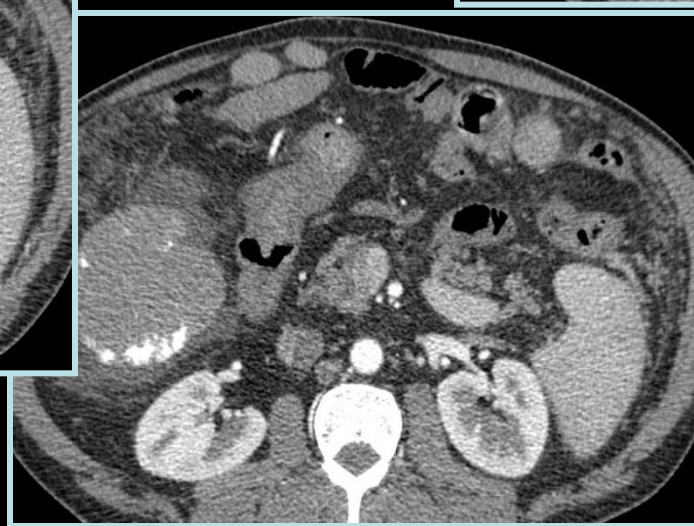
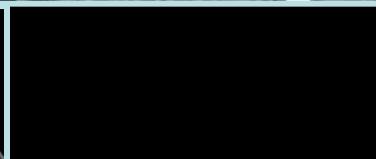
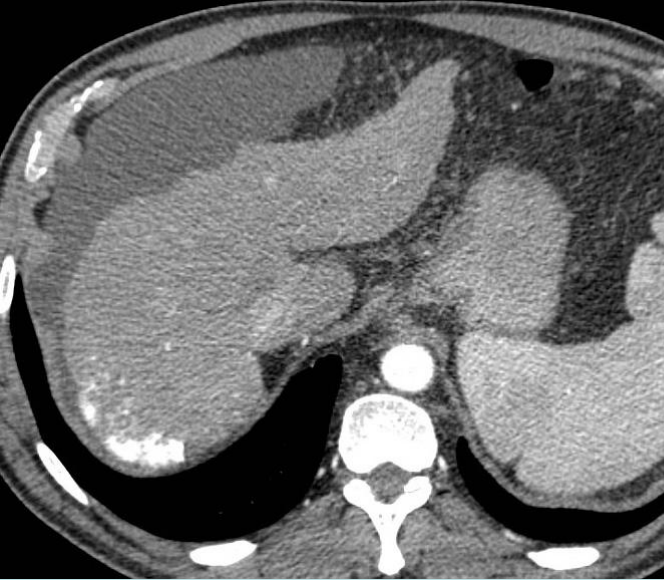
- 3 à 4 % des cas
- Mortalité à 30 jours : 1 à 4 %
- Insuffisance hépatique
- Infarctus hépatique
- Traumatisme de l'artère hépatique
- Embolisation inopportune : vésicule biliaire, pancréas
- Infectieuses : abcès hépatique, cholecystite, septicémie
- Rupture tumorale avec hémopéritoine
- Hémorragie digestive haute : V.O., ulcère, gastropathie
- Insuffisance rénale (< 1 %) : par acidose secondaire à la nécrose tumorale, IR persistante, toxicité rénale des drogues et produit de contraste
- Pleuro-pulmonaire : pleurésie, embolie graisseuse

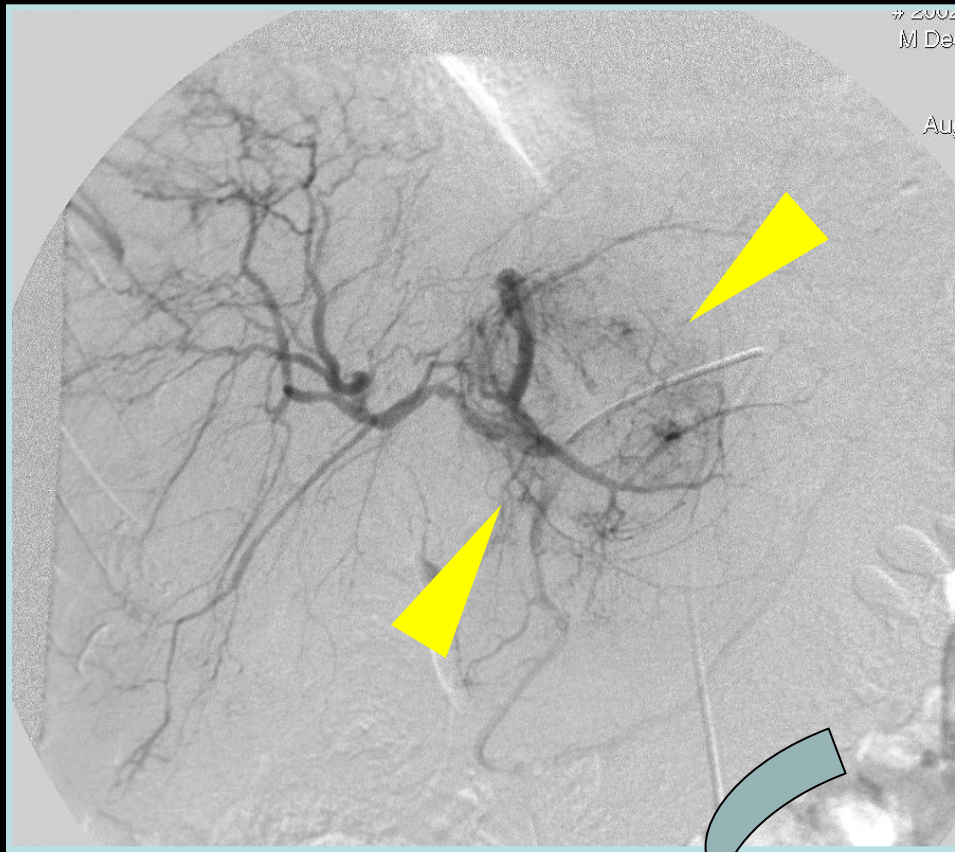
Résultats

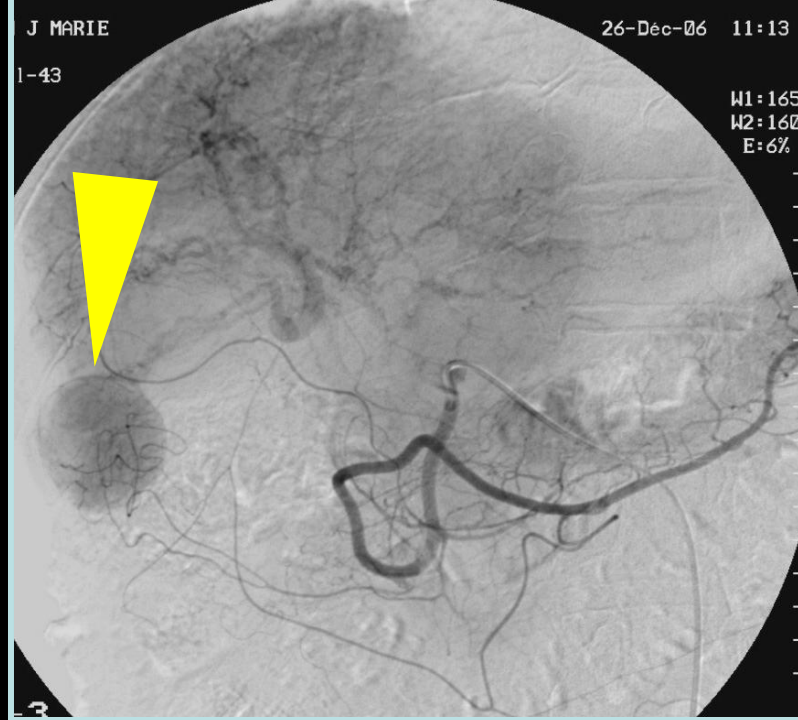
- ↓ volume tumoral et AFP : 60 à 83 %
- Survie :
 - 33-64 % à 2 ans
 - 18 à 51 % à 3 ans
 - proportionnelle à rétention lipiodolée
 - et inversement proportionnelle au volume tumoral et classe Child
- Bénéfice de survie prouvé (Lo (Hepatology 2002), Llovet (Lancet 2002))



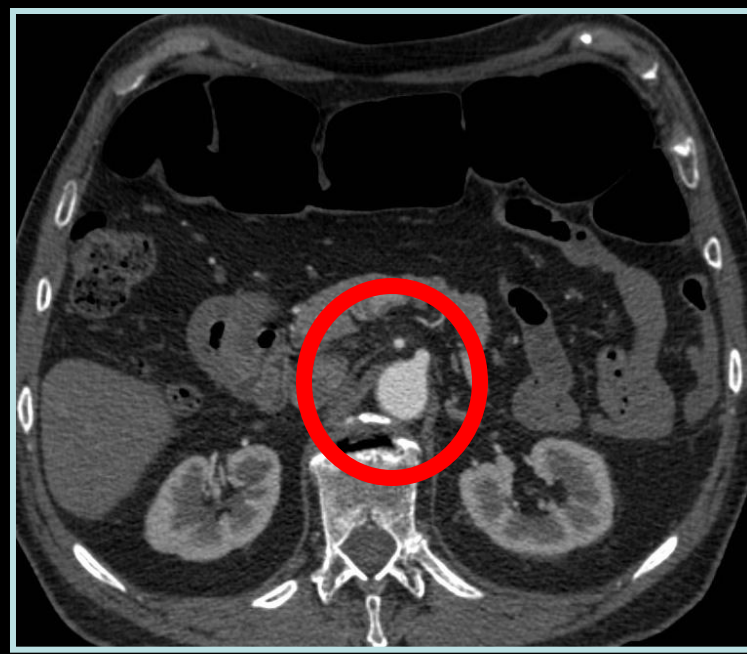
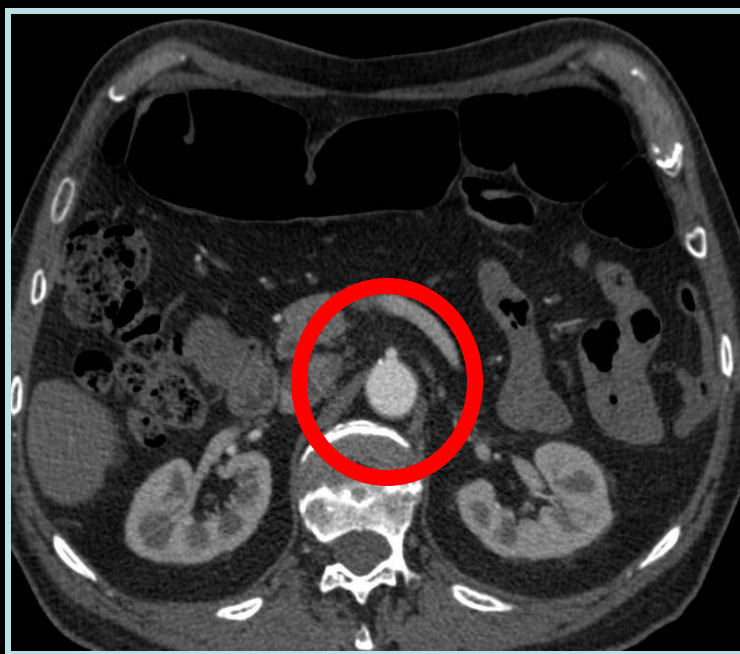
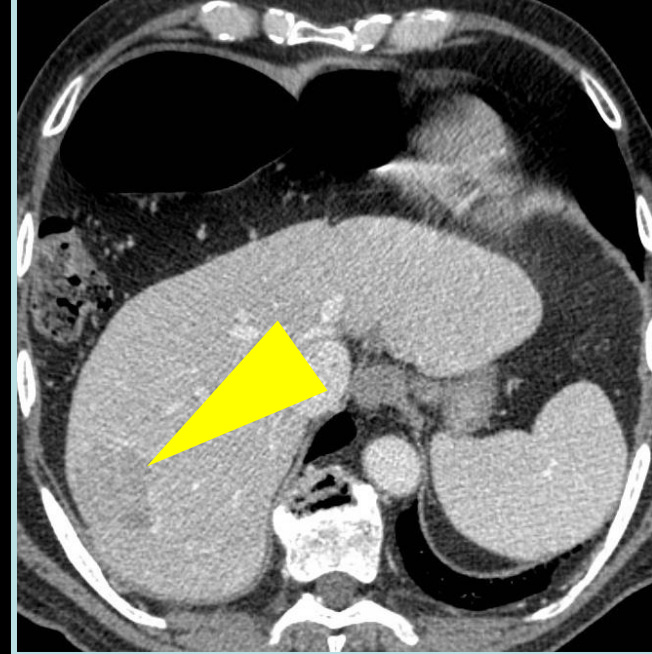
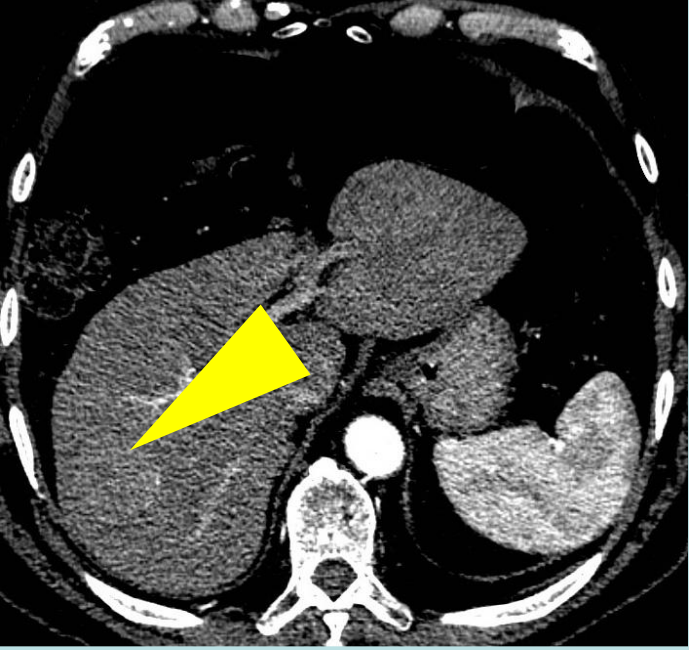
Cathétérisme hypersélectif

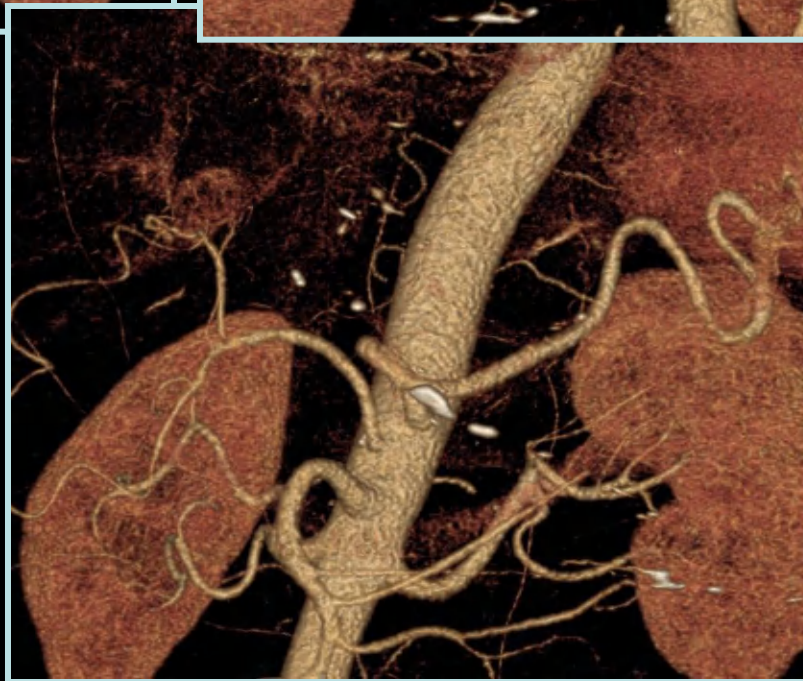


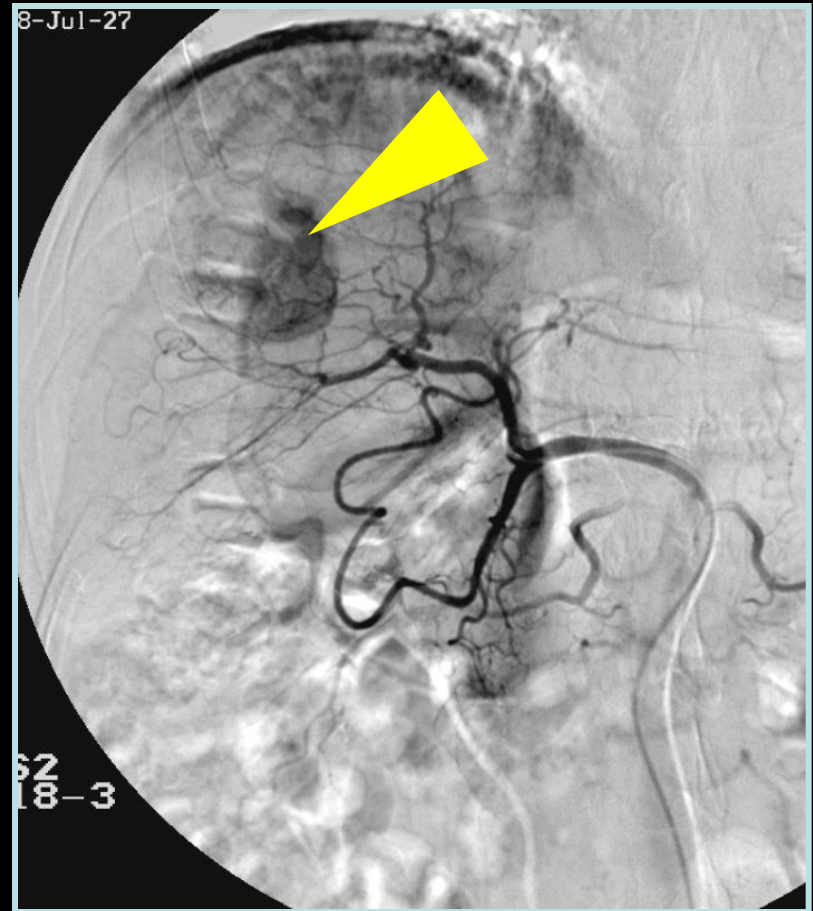
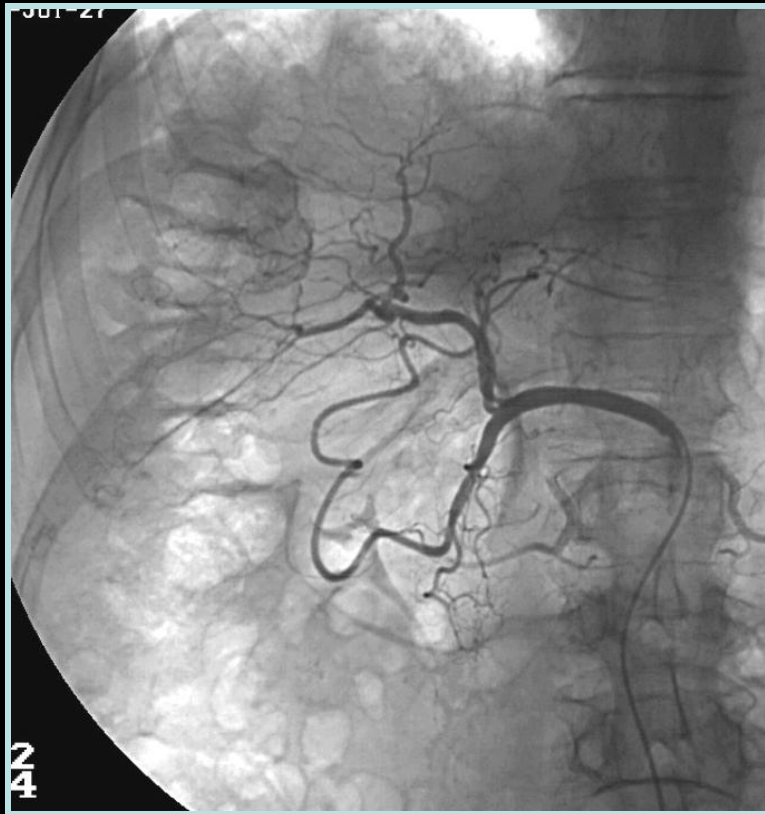




Cathétérisme hypersélectif

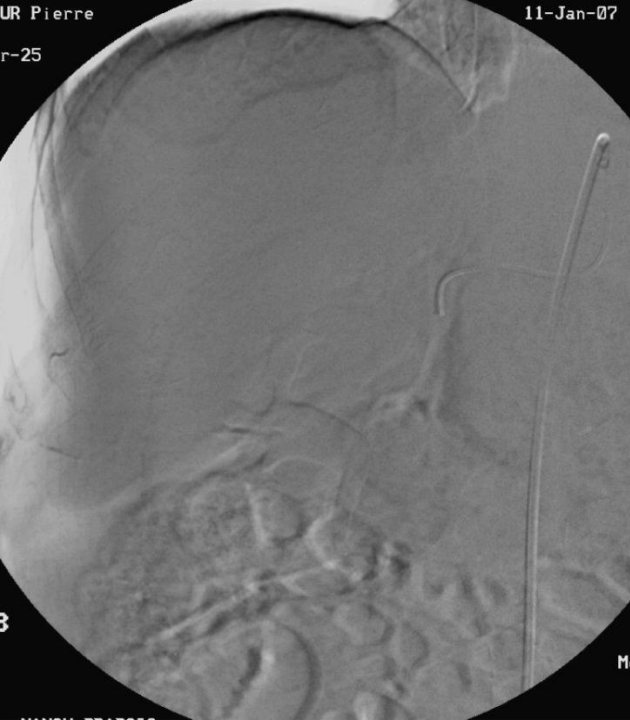




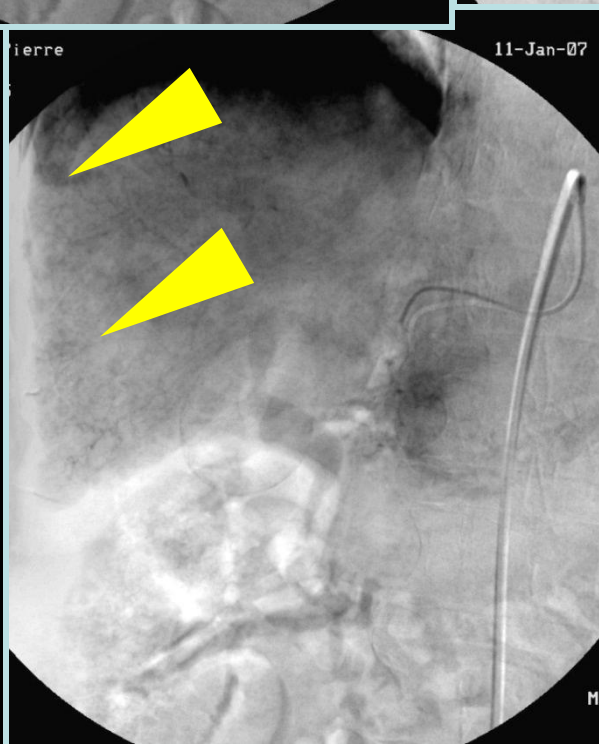




Cathétérisme difficile :
retourner la COBRA



Cathétérisme difficile :
KT guide



2. Chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)

Indication actuelle= métastases multiples et non résécables de cancers colo-rectaux

Principe de la CIAH : délivrer une dose toxique de drogue plus concentrée au sein des lésions = ↗ efficacité et ↘ les effets systémiques.

Efficace pour la réponse tumorale ; impact sur la survie globale reste variable d'une série à l'autre.

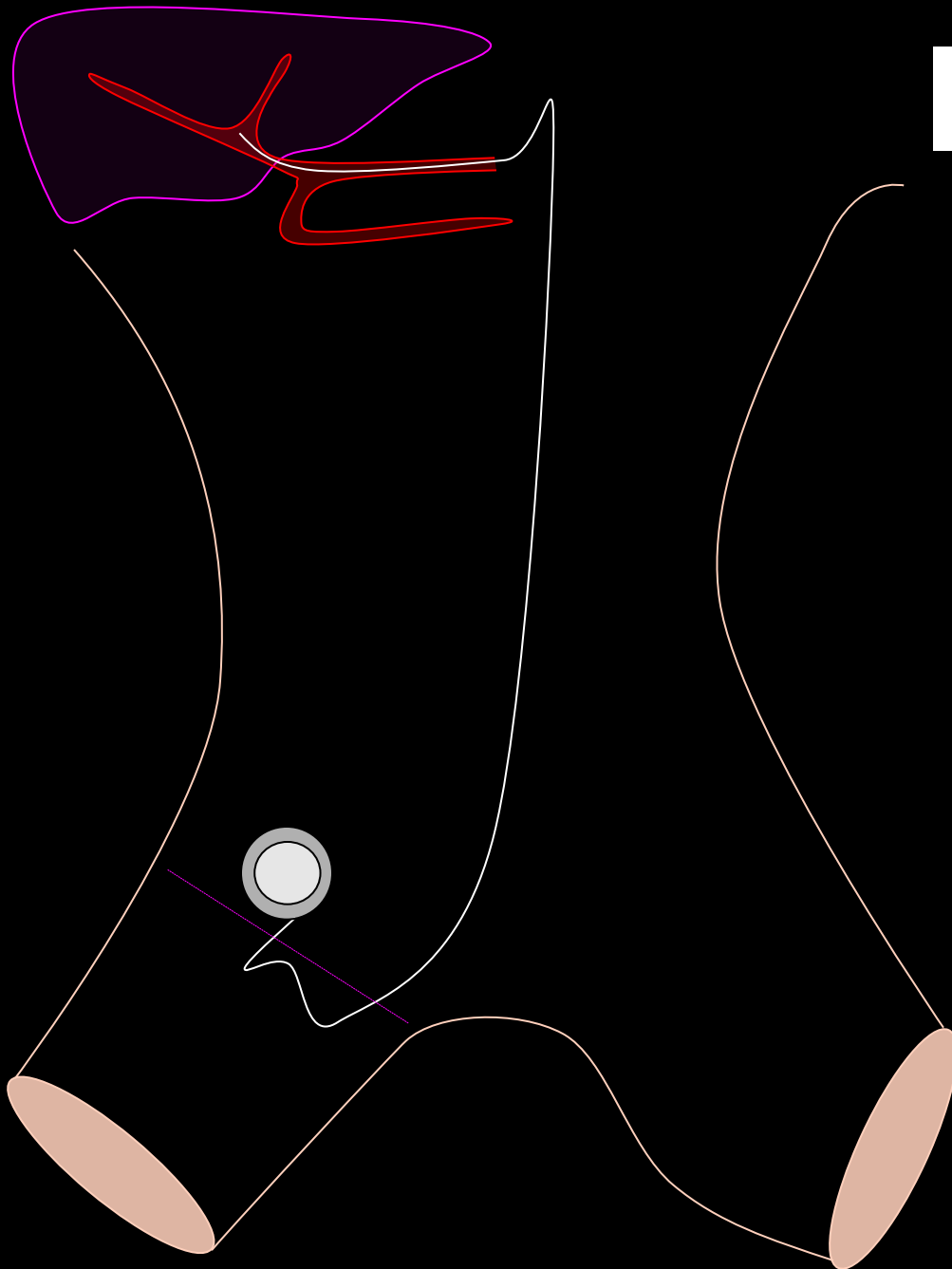
Les taux de réponse tumorale sont satisfaisants y compris lorsque la maladie progresse sous traitement systémique classique.

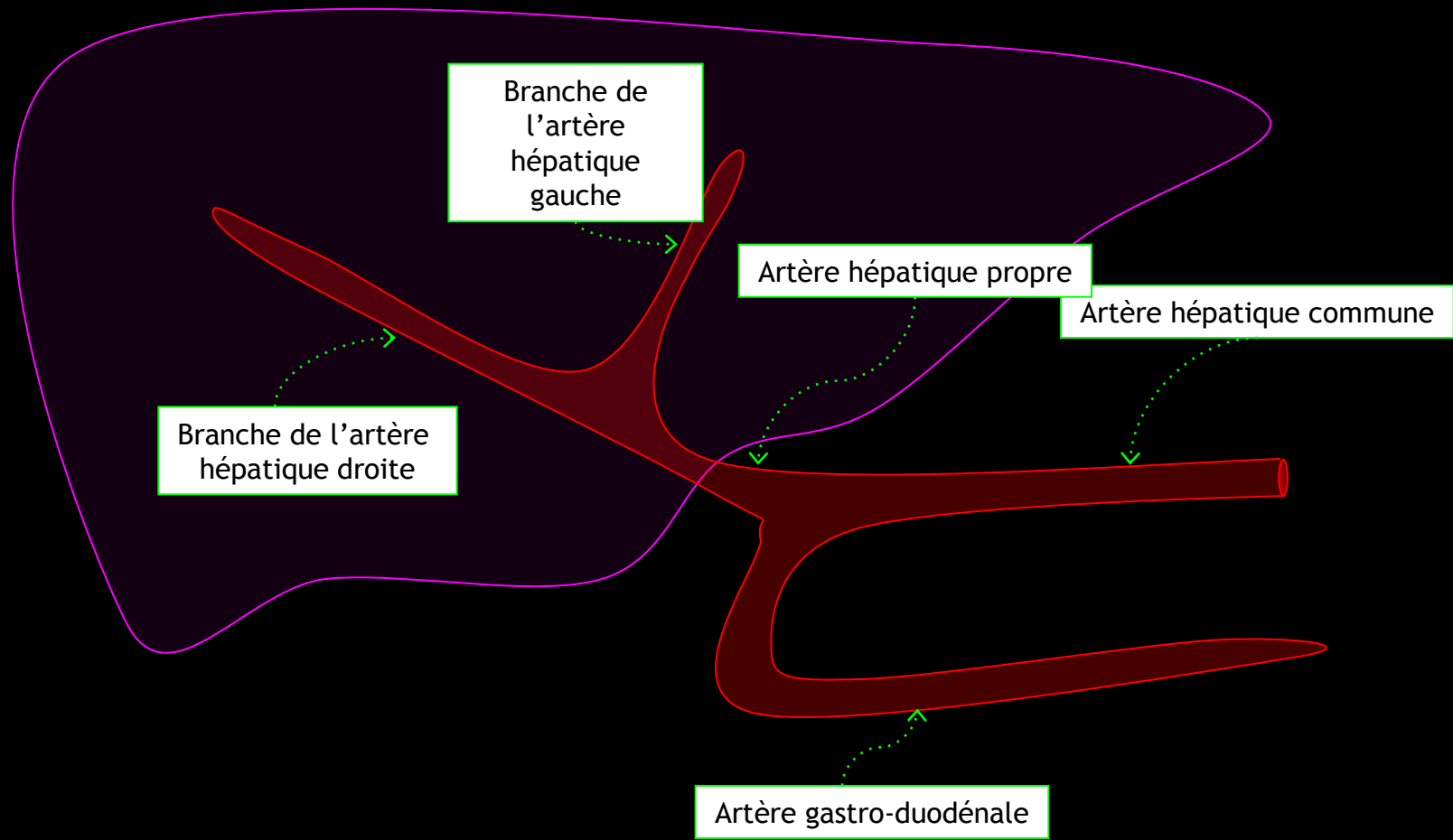
Technique de pose de référence : pendant 20 ans : pose chirurgicale. Désormais : pose percutanée avec taux de réussite de 90 %.

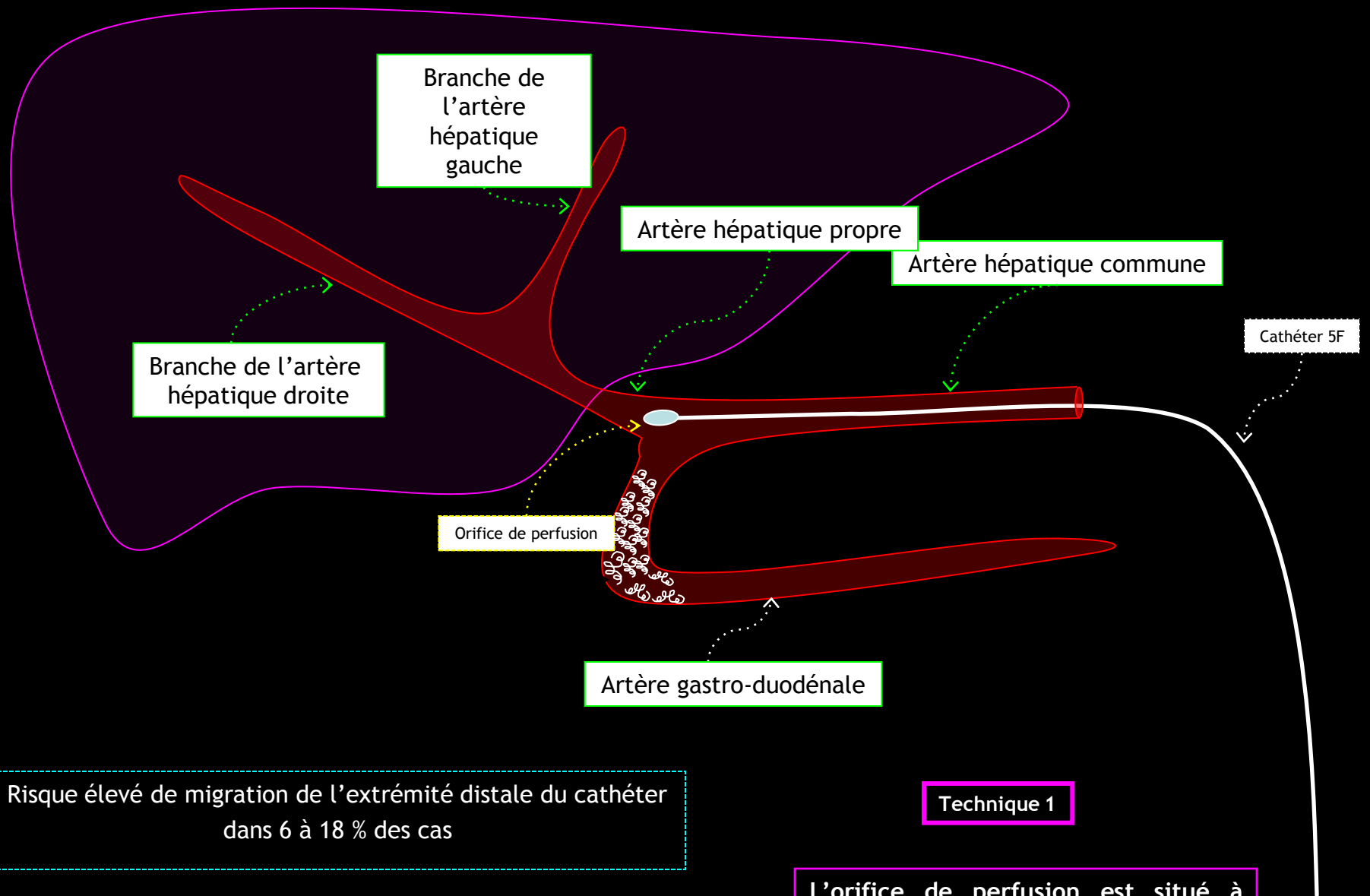
Les principales complications sont le déplacement du cathéter (7%), l'occlusion de l'artère hépatique (6%) et la thrombose du cathéter (5%).

Pose du cathéter par voie artérielle fémorale
relié à une chambre sous cutanée en FID

3 techniques
de pose des cathéters







Cette technique ne doit plus être utilisée

L'orifice de perfusion est situé à l'extrémité du cathéter qui est positionné à l'origine de l'artère hépatique propre. Le cathéter n'est pas fixé.

Branche de
l'artère
hépatique
gauche

Artère hépatique propre

Artère hépatique commune

Branche de l'artère
hépatique droite

Cathéter 5F

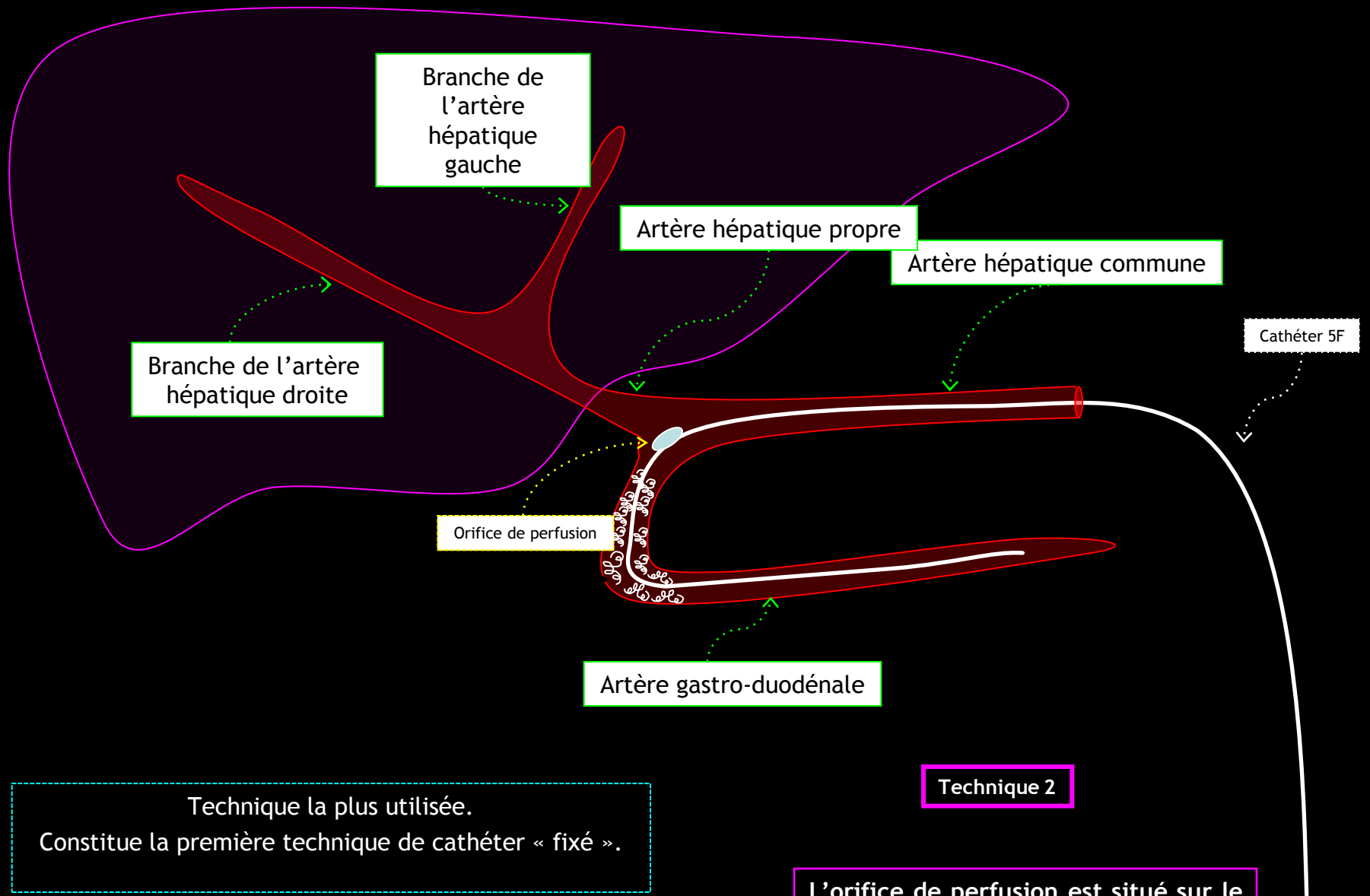
Orifice de perfusion

Artère gastro-duodénale

Technique la plus utilisée.
Constitue la première technique de cathéter « fixé ».

Technique 2

L'orifice de perfusion est situé sur le versant latéral du cathéter à l'origine de l'artère hépatique propre. Le cathéter est fixé au sein de l'artère gastro-duodénale



Branches de l'artère
hépatique
gauche

Artère hépatique propre

Artère hépatique commune

Branches de l'artère
hépatique droite

Cathéter 5F

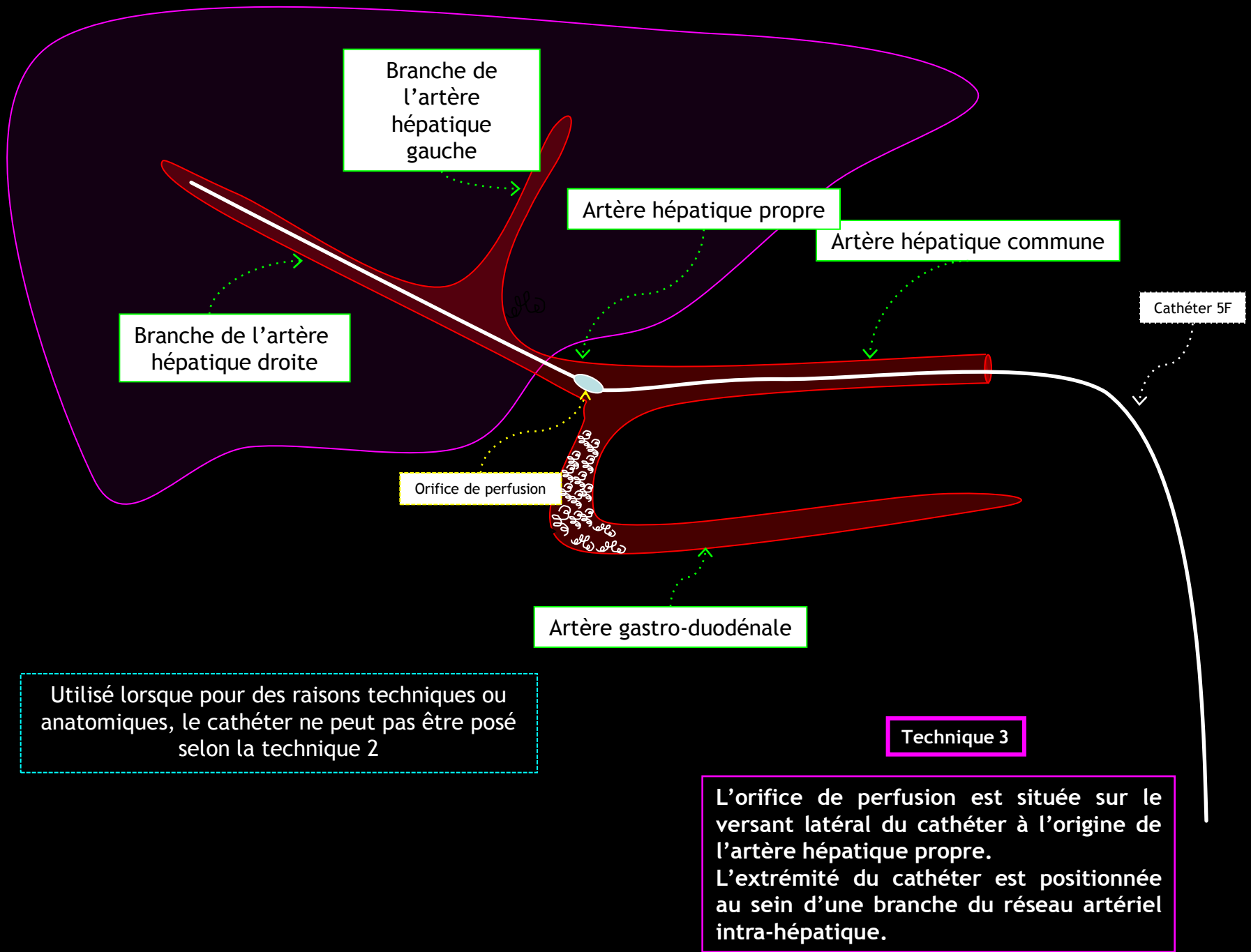
Orifice de perfusion

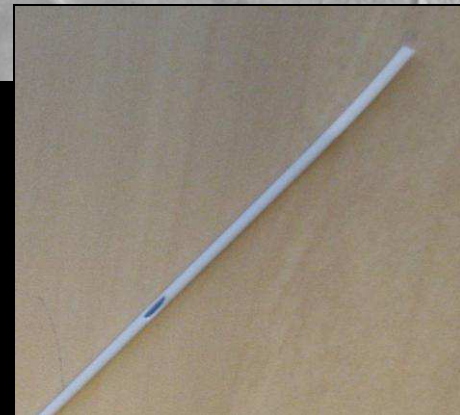
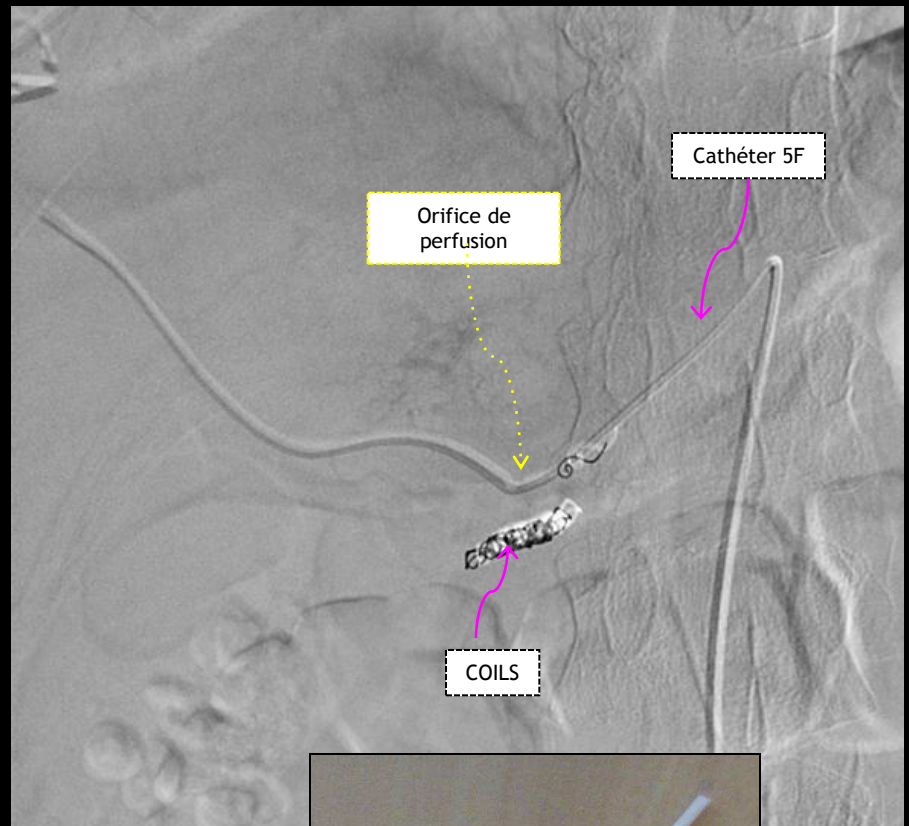
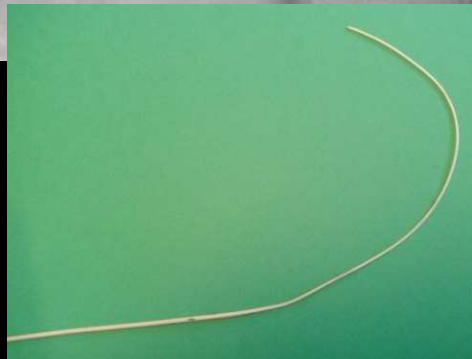
Artère gastro-duodénale

Utilisé lorsque pour des raisons techniques ou anatomiques, le cathéter ne peut pas être posé selon la technique 2

Technique 3

L'orifice de perfusion est située sur le versant latéral du cathéter à l'origine de l'artère hépatique propre.
L'extrémité du cathéter est positionnée au sein d'une branche du réseau artériel intra-hépatique.





La technique 3 est, avec la technique 2, le meilleur moyen d'assurer une stabilité du cathéter de CIAH. Sa position très distale au sein du foie, comparativement à la technique 2 n'engendre pas de troubles de perfusion. Il n'existe pas de retentissement de la position du cathéter sur la réponse tumorale.

3. Radiothérapie Interne Sélective (SIRT)

Principes

Délivrer sélectivement une dose tumorale très importante d'irradiation, tout en maintenant une dose d'irradiation faible au niveau du tissu hépatique sain.

L'infusion via l'artère hépatique s'appuie sur l'hypervascularisation des tumeurs, permettant une sélectivité tumorale du traitement.

Utilise les microsphères SIR-Spheres® marquées à l' $^{90}\text{Yttrium}$

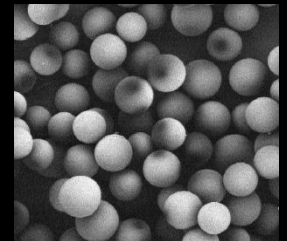
Diamètre approx. 30 μm (microns)

Demi-vie: 64 heures

Beta émetteur : 0.93 MeV

Périmètre d'irradiation : 2.5 mm dans les tissus, max 11 mm

Dose délivrée aux tumeurs : 100 - 1000 Gy



3. Radiothérapie Interne Sélective (SIRT)

Indication HAS

- Tumeurs primitives du foie non résécables
 - après échec ou contre-indication à la chimio-embolisation
- Tumeurs secondaires du foie non résécables
 - Métastases hépatiques du cancer colo-rectal
 - patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie dans un premier temps mais qui sont définitivement non résécables,
 - patients hyper-résistants
 - Métastases hépatiques des tumeurs endocrines
 - patients avec une extension hépatique « très » importante, un mauvais état général et non répondeur à la chimioembolisation

3. Radiothérapie Interne Sélective (SIRT)

Contre-indications

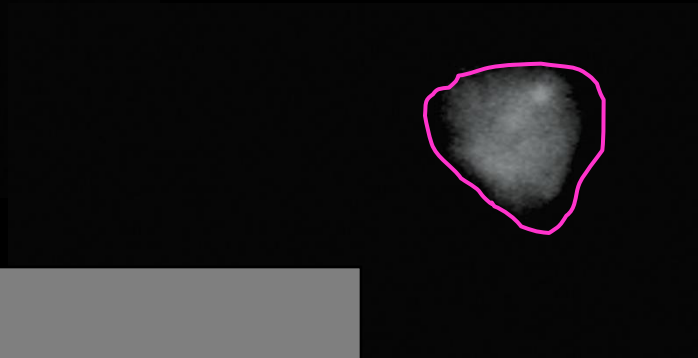
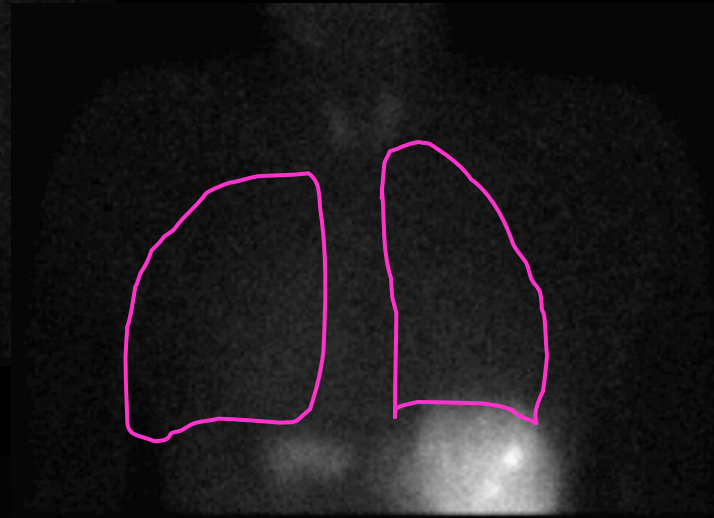
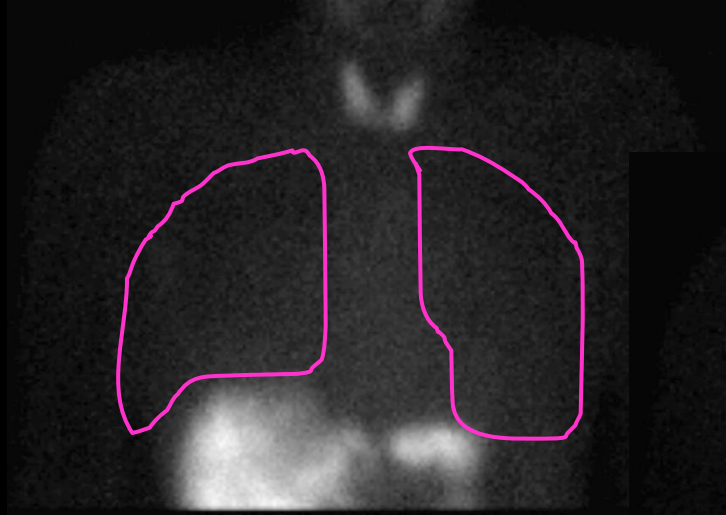
- Radiothérapie externe du foie antérieure
- ATCD de LIPIOCIS
- Ascite ou insuffisance hépatique clinique
- Épreuves fonctionnelles hépatiques anormales
- Anastomoses pulmonaires > 20 % du débit sanguin de l'artère hépatique
- Anomalie de l'anatomie vasculaire qui entraînerait un reflux significatif de l'artère hépatique vers l'estomac, le pancréas...

1^{ère} phase : préparation (“work up”)

- Cathétérisme de l'artère hépatique par accès fémoral
- Identification des vaisseaux à destinée tumorale
- Occlusion prophylactique de tous les vaisseaux naissant de l'artère hépatique et à destinée extra-hépatique (Art. gastro-duodénale, gastrique droite, cystique, etc...)
- Injection de 150 MBq de macroagréats d'albumine marqués au ^{99m}Tec dans le micro-cathéter dans l'Art. hépatique
- Réalisation d'une scintigraphie de Perfusion
 - Acquisitions
 - FA/FP Abdomen
 - FA/FP Thorax
 - SPECT/CT



Evaluation du shunt hépato-pulmonaire

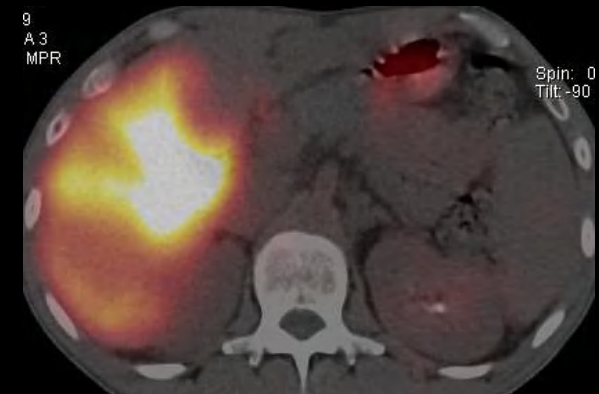
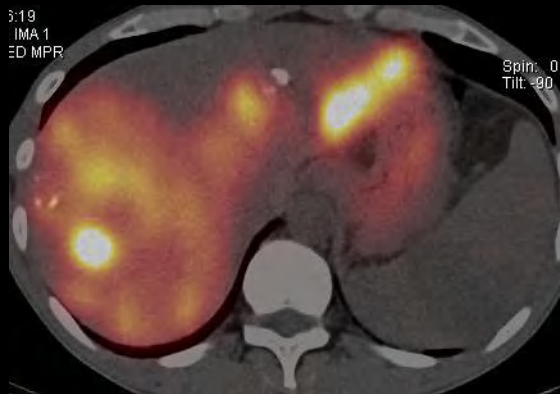


Adaptation de la dose en fonction:

- Volumes
- Shunt pulmonaire
 - < 10 % pas d'adaptation
 - 10 à 15 % dose moins 20 %
 - 15 à 20 % dose moins 40 %
 - > 20 % pas d'administration des Sphères

2^{ème} phase : traitement

- 1-3 semaines + tard
- Réévaluation angiographique des occlusions antérieures
- Injection de la dose de SIR-Sphères® au même endroit dans l'artère hépatique
- Etude scintigraphique optionnelle pour confirmer l'implantation



3. Radiothérapie Interne Sélective (SIRT)

Effets indésirables

- Syndrome post embolisation 20 à 50 %
- Injection non désirée
 - Pancréatite aigue
 - Ulcère gastro duodénal ou duodénal
 - Gastrite
 - Cholécystite
- Pneumopathie radique
- Hépatite radique
- Approche séquentielle par lobe si nécessaire pour la sécurité du patient

3. Radiothérapie Interne Sélective (SIRT)

Résultats

- Amélioration de la survie
- Downstaging
- Pré transplantation hépatique