Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 02 octobre 2014 à Poitiers
par Camille Quirier-Leleu

Survie à 3 ans du carcinome hépatocellulaire traité par chimioembolisation par Dc Beads

COMPOSITION DU JURY

Présidente : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Monsieur le Professeur Jean Pierre TASU
Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN
Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Florian CHARIER

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie – radiothérapie **(en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)**
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie **(surnombre jusqu'en 08/2016)**
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation **(en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)**
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOTCatherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

A mon Maître, Juge et Présidente de thèse

Madame le Professeur Christine Silvain
Professeur d'Hépato Gastro Entérologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse,

Merci de m'avoir fait partager vos connaissances au cours de ma formation d'interne.

Veuillez recevoir l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître, Juge et Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Florian CHARIER
Docteur en Hépatologie et Gastro Entérologie

Merci Florian d'avoir dirigé cette thèse, ça a été un honneur et un plaisir.

C'est une fierté d'avoir été ton interne, d'avoir travaillé dans cette bonne humeur et à tes côtés ces dernières années. Celles-ci ont été riches d'enseignement, je t'en suis très reconnaissante.

J'espère avoir été à la hauteur pour cette première direction de thèse.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jean Pierre TASU

Professeur de Radiologie et Imagerie médicale

Je vous remercie pour votre contribution à ce travail.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Veuillez recevoir ici toute ma gratitude et mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN

Professeur en Anatomie et Cytologie Pathologiques.

Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail et la reconnaissance de votre enseignement.

Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre INGRAND,

Professeur de Biostatistiques et d'informatique médicale

Je vous remercie de la disponibilité dont vous avez fait preuve à l'égard de notre travail.

Vos conseils avisés ont grandement contribué à sa réussite.

Je suis sensible à l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma respectueuse considération.

Je dédie cette thèse

A Adrien,
Merci de m'avoir supportée, soutenue, encouragée et souvent remise à ma place! Merci pour Cette vie pleine de rebondissements qui n'a pas toujours été simple, c'est le moins qu'on Puisse dire! J'attends la suite avec impatience…
Avec tout mon amour.

A ma maman,
T'écrire tout ce que je ressens serait trop long à dire en 3 lignes, merci d'avoir été là et d'être Toi, tout simplement. Cette réussite aujourd'hui, je te la dois aussi. Ta présence m'honore, tu Es mon exemple, ma fierté, mon réconfort. Que ta vie soit belle avec Bertrand.
Ne sois jamais loin.

A mon petit frère chéri« Francesco », dit Zouzou
Tu es le verre à moitié plein quand je suis celui à moitié vide, tu es le Schtroumpf rêveur Quand je suis le Schtroumpf à lunettes. De nous deux, tu es celui qui a toujours le moral et le Sourire. Je ne te l'ai pas souvent dit mais mon enfance aurait été fade sans toi. Je vous Souhaite plein de bonheur à Viviane et toi, dans l'attente de renouveler ces moments De plaisir passés à vos côtés.

A mes quatre grands-parents, Granny, Nany, Papi et Papilou,
Quelle chance j'ai d'avoir pu profiter autant de vous toutes ces années, merci d'être là. Les souvenirs de ces vacances passées auprès de vous sont juste merveilleux. Puissiez-vous Etre encore présents pour les futurs moments de ma vie si importants à mes yeux.

A Béatrix, ma tante et marraine chérie,
Je te souhaite le plus grand des bonheurs comme tu le mérites et ne t'arrêtes jamais de Sourire, celui-ci te va si bien !

A Alice et Mathilde mes cousines préférées,
Que j'aimerais voir plus souvent ! Vous avez tant embelli mes vacances, merci. Vous m'êtes Précieuses toutes les deux!

A mon papa,
Que ces dernières années ont séparé. Tu m'as manqué.

A Marie Claude et Bruno, Yvette, Mathilde et Jocelin, Aurélien et Isoline, Blandine et Kévin, Danièle et Bernard.

A mes compagnons de route et néanmoins amis, Anne, Nico, Coco, Anne-Lise, Agathe, Boris, Antoine et Marius… Merci pour ces moments délicieux, merveilleux, ces longues soirées, Riches en émotions, en éclats de rire, en potins et parfois en pleurs dont certaines ne sont que Trous de mémoire! C'est une fierté que j'éprouve de vous avoir comme amis.
Ces 10 ans passés n'auraient pas eu la même saveur sans vous à mes côtés. Merci…
Et vous aussi ne soyez jamais loin !

A Mélodie et Sébastien,
Pour tous ces moments passés ensemble, toujours autour d'une bonne bouteille! Merci pour L'honneur que vous m'avez fait d'être le témoin de votre si beau mariage. Et enfin merci à toi Mélodie, ma graine de paparazzi, le FFA 2015 n'a qu'à bien se tenir!

A Amélie…
Ma voisine et désormais amie d'IPECO! Une joie pour moi de t'avoir rencontrée et suivie Jusque-là. Merci pour ces dîners passés en compagnie d'un certain Thomas Fersen et ces Mercredis soirs sportifs! Tu seras toujours ma ….. de lion, Mélie. Vous formez maintenant une Belle famille avec François et bienvenue à Louise et Victoire!

….et Camille,
La plus cool des colocataires et ma cuisinière en chef! A l'heure où j'écris ces mots tu as Encore ton ventre rond mais ça ne devrait plus être long, vous ferez des parents formidables Romain et toi. C'est un honneur d'être votre amie.

A Emeline et Caroline,
Merci de vos amitiés qui me sont chères.

A mes amis d'enfance Fanny, Noémie, Sabrina, Ugo, Mickael, Florent, Jean-Charles, Amandine…
J'attends avec impatience de nouvelles soirées à vos côtés.
Merci pour votre présence et tous ces souvenirs partagés.

A Sofia, Benoit, Romain, Quentin, Alexandre, Coralie, Rayan, Anaïs, Benjamin, Clémence,…
Vous ferez tous d'excellents médecins j'en suis sûre.
J'ai beaucoup de chance de vous avoir eu comme co-internes, merci.

A Amandine,
Mon coup de foudre amical de l'internat, tu es brillante et pétillante même si tu es (était) Blonde ! Je vous souhaite une vie, à Youssef et toi, aussi merveilleuse que toi ma poule.

A mes chefs Laura, Pauline, Paul Arthur, Philippe, Carine, Marc, Thierry, David, Mr Beauchant, Mr Beau,
Vous avez tous été, d'une façon ou d'une autre et à votre manière, un modèle pour moi.
Grâce à vous, l'hépato gastro entérologie est devenue un plaisir à exercer.

A mon co-interne thésard Guillaume,
Pour ton travail et ta motivation, merci.

A toute l'équipe paramédicale et secrétaires du H6,
Certains et certaines, m'ont étonnée, soutenue, écoutée, voire franchement exaspérée mais Merci de votre patience à mon égard.

A toute l'équipe paramédicale du service de Réanimation du Centre Hospitalier D'Angoulême,
Merci pour ce souvenir et ces moments mémorables passés parmi vous.

A Olivier, Charles, Sylvie et Arnaud, merci pour votre enseignement.
Merci Christophe pour cette leçon d'humanisme.

A Myriam et Dominique,
Ainsi qu'à toute l'équipe paramédicale du service de Néphrologie du Centre Hospitalier d'Angoulême, merci.

A Michel, Remi, Isabelle, Catherine et Christine, et à toute l'équipe du service de Gastro Entérologie du Centre Hospitalier de Niort, qui m'ont accueillie comme « bébé interne ».

A Elise,
Pour ta patience, ta disponibilité et ta gentillesse.

A Pauline, Lorraine, Damien, Céline,…
Et tous ceux qui ont jalonné mes études, de près ou de loin et qui les ont rendues que plus Belles.

A Jacky,
Tu as été un second papa pour moi et tu m'as accueillie comme ta fille sans différence,
Tu m'as beaucoup appris.
Je ne pensais que pas ton absence serait difficile…
Merci d'avoir été là, je ne t'oublierai pas.

Et à tous ceux que j'ai omis…merci. J'ai beaucoup de chance.

ANNEXE

Principales études référentes sur la CE Dc Beads

Auteurs/Année	Design/Suivi	Objectif	Survie	Tolérance	Population principale
Varela, 2007	Phase II, prospective, 17,6 mois	Efficacité/Tolérance	1 an: 92,5% 2ans: 88,9%	Pas d'ATB, 10 PES, 2 abcès/ 1 décès, 1 dissection	n = 27 VHC Child Pugh A/B
Malagari, 2007	Prospective, 32 mois	Survie/Réponse tumorale	1 an: 97% 2 ans: 91% 18 mois: 94% 30 mois: 88%	ATB, 9,8% PES, 1 abcès, 1 cholécystite, 1 rash cutané, 4,2% complications majeures	n = 71 VHB Child Pugh A/B
Poon, 2007	Prospective	Tolérance		ATB ? 11,4% effets indésirables sévères (IHC, rupture CHC, UGD, RVO, péritonite, pleurésie) 0 décès, 77% PES	n = 35 VHB Child Pugh A/B
Malagari, 2007	Prospectif, 9 mois	Survie/Réponse tumorale	9 mois: 98,3%	ATB, 1 abcès, 0 décès, 1 cholécystite soit 3,2% complications sévères	n = 62 VHB Child Pugh A/B/C
Reyes, 2009	Phase II, prospective, randomisée, 14,5 mois	Survie/Réponse tumorale/Tolérance	OS: 26 mois, PFS: 13 mois 1 an: 65% 2 ans: 55%	2 décès non liés à la procédure, 1 pancréatite, 1 rupture de CHC	n = 20 Child Pugh A
Ferrer, 2010	Prospective, DEB adriamycine vs CEL	Survie/Réponse tumorale/Tolérance	3 ans: 55,3% NS	Pas d'ATB, 18% PES, 1 alopécie, 1 myélotoxicité	n = 72 VHC Child Pugh A/B
Malagari, 2010	Prospectif, DEB vs embolisation	Survie/Réponse tumorale/ TTP/RFS	6 mois: 100% 9 mois:97,5% 12 mois: 85,3% TTP: 10,6mois RFS 6m: 7,3%, 12m: 45,7% S	ATB, 80,4% PES NS, 19,5% complications sévères (IHC, cholécystite, pleurésies, érythème) 0 décès	n = 84 Child Pugh A/B
Danashekaran, 2010	Rétrospectif	Survie/Mortalité liée au traitement	DEB: 403j CEL: 114j S 6m: 71% 1an: 58% 2ans: 48%	6,6% complications NS	n = 71 VHC Child Pugh A/B/C
Sadick, 2010	Rétrospectif, 30 mois	Survie/Tolérance	5mois: 83% 1an: 57% 2 ans: 42% 30 mois: 42%	1 thrombose porte, pas d'EI majeur	n=24 VHB/OH Child Pugh A/B
Lammer, 2010	Prospectif, phase II, DEB versus CEL	Réponse tumorale/Tolérance		24.7% PES Complications majeures 20.4% DEB vs 30.6% CEL S 1 alopécie, 8 décès	n = 212 virus/OH Child Pugh A

ATB : antibiotiques PES : syndrome post embolisation IHC : insuffisance hépato cellulaire RVO : rupture de varices oesophagiennes UGD : ulcère gastro-duodénal
OS : overall survival PFS : progression free survival DEB : CE Dc Beads TTP : time to progression RFS : recurrence free survival
S : significatif NS : non significatif

Martin, 2011	Prospective, 18 mois	Survie	OS: 14,2 mois 1 an: 75% PFS: 13 mois	ATB, 4% complications majeures, 3 pancréatites, 1 infection urinaire, 5 hémorragies (RVO et UGD) 3% décès	n=118 VHB/VHC Child Pugh A/B
Malagari, 2011	Prospectif	Tolérance selon taille Dc Beads		ATB, 1,2% décès, 13,08% complications hors PES, 6 abcès (3 > 6cm), IHC, ascite, pleurésie, 86% PES NS	n = 237 VHB Child Pugh A/B
Recchia, 2011	Prospectif, 14 mois	Tolérance/Survie globale/PFS/RFS	RFS: 13,2mois OS: 18,4 mois TTP: 24 mois NS	ATB pas de décès ni complications majeures DEB>TACE	n = 35
Wiggermann, 2011	Rétrospectif, 8 mois, DEB épirubicine vs CEL	Survie sans progression (décès)	OS:651j S 1an: 70%	pas d'ATB, 6 complications majeures (2 abcès) NS 21% PES	n = 44 Child Pugh A
Malenstein, 2011	Prospective, contrôlée, randomisée, phase II DEB vs CEL	Pharmacologie/Tolérance		Pas d'ATB, 26 PES	n = 30 VHB VHC Child Pugh A/B
Malagari, 2012	Prospective	Survie 5 ans	OS: 43,6 mois 1 an: 93,6% 3 ans: 62% 5 ans: 22,5%	Pas d'ATB, 1,2% décès (abcès/sepsis), 4,6% IHC, 5,8% cholécystite, 1,2% pleurésie, 73% PES	n = 173 VHB VHC
Song, 2012	Rétrospective, 18 mois	Survie/Tolérance	TTP:11,7mois OS: 32,2 mois 6 mois: 93% 1 an: 88% 18mois: 88% NS	0 décès, 4% dilatation VB NS	n = 129 VHB Child PughA/B
Burrel, 2012	Rétrospectif, 24,5 mois	Survie	1an: 89,9% 3 ans: 66,3% 4ans: 54,2% 5ans: 38,3% OS: 48,6mois	Pas d'ATB, 10 complications majeures (dont 1 dissection artérielle et 1 pancréatite)	n = 104 VHC Child Pugh A
Kalva, 2012	Rétrospectif	Survie sans progression/Tolérance/ Survie globale	PFS: 5,1 mois OS: 13,3 mois	ATB, 0 décès, 16% douleurs, 1 insuffisance rénale aigüe	n = 80 alcool Child Pugh A/B

ATB : antibiotiques PES : syndrome post embolisation IHC : insuffisance hépato cellulaire RVO : rupture de varices oesophagiennes UGD : ulcère gastro-duodénal
OS : overall survival PFS : progression free survival DEB : CE Dc Beads TTP : time to progression RFS : recurrence free survival
S : significatif NS : non significatif

Skowash, 2012	Rétrospectif	Survie/Complications	OS: 25,1 mois 1an: 66,7% PFS: 22mois TTP: 24,1 mois	Pas d'ATB, 2,3% complications majeures(rupture CHC, IHC et abcès) 0 décès, 4,7% complications mineures	n=50 VHB/VHC Child Pugh A/B/C
Song, 2013	Rétrospectif, 616jours	Réponse Dc Beads après échec TACE	TTP: 235 jours	Pas d'ATB, 70% PES	n = 10 VHB Child Pugh A/B
Sellers, 2013	Rétrospectif	Facteurs pronostics de survie	Facteurs pc= AFP, CHC infiltrant, ascite, albumine, encéphalopathie, INR, ECOG, MELD, Child Pugh. Analyse multivariée: AFP>9, ECOG>0, CP B/C	Pas d'ATB	n = 135 VHC Child pugh A/B/C
Prajapati, 2013	Rétrospectif		OS : 13.5mois	EI 30.2%, PES 23.8%, 0 décès	n = 121 BCLC C
Malagari, 2013	Rétrospectif, 63 mois	Survie sans/après récidive	5 ans: 62,2% RFS: 8,9% délai récidive 18 mois		n = 45 VHB Child Pugh A/B
Nicolini, 2013	Rétrospectif, 35 mois, DEB vs CEL	Tolérance/Survie après transplantation hépatique	Survie après TH: 73,9 mois NS RFS 3 ans: 87% vs 61% S	Pas de complications majeures, PES identique	n = 38 VHC
Huang, 2014	Méta analyse 7 études, DEB vs CEL	Survie	Survie 1 an et 2 ans DEB>CEL Survie 6 mois et 3 ans DEB = CEL	PES identique dans les 2 groupes, ASAT moins élevées dans groupe DEB	n = 700
Sacco, 2014 (in press)	Prospectif, 26,8 mois, DEB vs CEL	Toxicité, Tolérance	RFS: 12,8 mois NS Survie 2 ans: 86,8% NS	ATB, 1 IHC (DEB), 59% PES, 2,9% complications majeures, CEL = importante cytolyse S	n = 67 Child Pugh A/B

ATB : antibiotiques PES : syndrome post embolisation IHC : insuffisance hépato cellulaire RVO : rupture de varices oesophagiennes UGD : ulcère gastro-duodénal
OS : overall survival PFS : progression free survival DEB : CE Dc Beads TTP : time to progression RFS : recurrence free survival
S : significatif NS : non significatif EI : effet indésirable TH : transplantation hépatique

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS....1
INTRODUCTION....2
Surveillance....3
Diagnostic....4
Etiologies....5
Stratégies thérapeutiques....8
Traitements curatifs....9
Destruction percutanée : techniques d'ablathermie....11
Traitements palliatifs....12
Traitements endo-vasculaires....13
Radiothérapie stéréotaxique....17
Chimiothérapies systémiques....18
Evaluation de la réponse tumorale....21
La chimioembolisation : traitement palliatif du CHC....22
Historique....22
Définition de la CE Dc Beads....22
Principe....22
La Chimioembolisation sélective avec Dc Beads....23
Présentation....23
Mécanisme de chargement des microsphères d'embolisation Dc Beads....24
Posologie de doxorubicine....24
Données pharmacocinétiques....25
Sélection de la taille des billes....26
Efficacité Dc Beads....27
Tolérance....29
Dc Beads et chimioembolisation lipiodolée....29
Dc Beads et embolisation....31
Dc Beads et radioembolisation....31
Dc Beads et transplantation hépatique....31
Dc Beads et chirurgie hépatique....32
Dc Beads et RFA....32
Dc Beads et antiangiogéniques....32

ETUDE 34
Objectif 34
Patients et Méthodes 34
Caractéristiques des patients 34
Indications 35
Procédure CE Dc Beads 35
Tolérance 36
Evaluation 36
Survie 36
ANALYSE STATISTIQUE 38
RESULTATS 39
Survie globale 42
Facteurs prédictifs de survie 43
Analyse multivariée 55
Survies sans récidive, jusqu'à transplantation et sans progression 55
Tolérance 56
DISCUSSION 58
Survie 58
Facteurs pronostics de survie 58
Tolérance 61
CONCLUSION 63
BIBLIOGRAPHIE 64

LISTE DES ABREVIATIONS

ABM = Agence de Biomédecine

AFP= Alpha foetoproteine

AUC= Aire sous la courbe

BCLC= Barcelona Clinic Liver Classification

CE Dc Beads= Chimioembolisation aux particules Dc Beads

CEL = Chimioembolisation lipiodolée

CHC = Carcinome hépatocellulaire

HAS = Haute Autorité de Santé

HTP = Hypertension portale

NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease

PES = Syndrome post embolisation

RFA = Radiofréquence

VHB = Virus hépatite B

VHC = Virus hépatite C

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 6ème cancer par ordre de fréquence dans le monde et son incidence augmente chaque année (749 000 nouveaux cas)[1]. Il est la 3ème cause de mortalité par cancer (692 000 décès par an) dans le monde. En France, son incidence annuelle est de 12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme[2]. Il représente à l'heure actuelle plus de 90% des cancers primitifs du foie et constitue ainsi un véritable problème de santé publique mondial.[1]

Le pronostic du CHC est sombre avec une survie globale à 5 ans de 8,6%[3]. En 2002, la classification Barcelona Clinic Liver Disease, a été mise au point et est largement utilisée pour les décisions thérapeutiques. Elle propose une classification pronostique du CHC en 5 stades facilitant ainsi la prise en charge thérapeutique[4].Pour les stades 0 et A, les patients porteurs de CHC peuvent bénéficier d'un traitement curatif tel que la transplantation hépatique, la chirurgie ou la radiofréquence. A l'inverse, ceux porteurs d'un CHC au stade C seront traités par sorafenib et les CHC stade D ne peuvent bénéficier que d'un traitement symptomatique.

Pour les cancers dits intermédiaires, stade B de la classification BCLC, la chimioembolisation intra artérielle reste le traitement de première ligne[5].

Longtemps utilisée, la chimiothérapie lipiodolée non sélective a montré une augmentation de la survie comparée au traitement symptomatique[6]. Les différents protocoles de chimiothérapie intra artérielle ont pourtant une tolérance médiocre avec des effets indésirables importants[7]. C'est dans ce contexte qu'une nouvelle procédure de chimiothérapie intra artérielle, dite sélective, par Dc Beads a montré des résultats intéressants, notamment sur la survie dans le traitement du CHC[8], avec une meilleure tolérance, et semble une bonne alternative à la chimiothérapie lipiodolée[9]. Depuis, plusieurs études ont confirmé l'efficacité des Dc Beads, et ce, essentiellement au sein de populations de malades porteurs d'un CHC sur hépatopathie virale[8,10]. Nous n'avons à l'heure actuelle que peu de recul sur l'efficacité à 3 ans des Dc Beads dans des cohortes de patients porteurs d'une cirrhose éthylique.

Surveillance

Le développement de programmes de surveillance et la détection précoce du CHC a permis d'augmenter le nombre de patients cirrhotiques éligibles à un traitement curatif c'est-à-dire pour les très petits CHC de stade 0 ou A de la classification BCLC et ainsi d'en réduire la mortalité[5]. Elle est recommandée pour tous les patients cirrhotiques et pour les patients infectés par le VHB non cirrhotiques[5].

Le rythme de la surveillance a longtemps fait l'objet de controverses. A partir de données de la littérature, qui avaient montré que le délai médian de doublement du volume tumoral était de 200 jours[11], les consensus d'experts recommandent actuellement de surveiller tous les 6 mois. En 2007, des recommandations japonaises avaient proposé une surveillance tous les 3 mois[12] alors qu'une seule étude randomisée, française, en 2011, comparant deux programmes de surveillance de 3 et 6 mois n'avait pas montré de différence significative en terme de dépistage et de prévalence des petits CHC< 3cm[13]. Inversement, la comparaison de cohortes surveillées tous les 6 ou 12 mois montrait une différence en faveur de la surveillance semestrielle à la fois sur l'évolution du CHC et la survie[14].

L'imagerie de référence est la réalisation d'une échographie hépatique, mieux tolérée et acceptée par le patient, dont la sensibilité est estimée de 60 à 80% et la spécificité, supérieure à 90%[15]. Le marqueur biologique le plus communément utilisé est l'AFP dont la sensibilité diagnostique est estimée autour de 60%. Sa valeur plasmatique est corrélée à la taille tumorale notamment pour des taux > 200ng/mL[15]. Mais l'utilisation combinée de l'échographie hépatique et du dosage de l'AFP n'augmente pas le taux de détection du CHC[5] et le dosage de l'AFP semestriel n'est donc plus recommandé par l'EASL[1].

Des données récentes ont suggéré que le dépistage périodique n'est pas bien appliqué[16] puisqu'une étude américaine a rapporté une surveillance effective de seulement 20% dans une cohorte de 178 patients cirrhotiques. Parmi les 80% de patients non surveillés, 39% avaient une hépatopathie ou une cirrhose non reconnue, 38% n'étaient pas suivis de façon conforme aux recommandations et seulement 3% des patients n'appliquaient pas cette surveillance malgré les recommandations[16].

Diagnostic

Le diagnostic repose préférentiellement, chez les patients cirrhotiques, sur des techniques non invasives. La biopsie écho-guidée semble apparaître comme étant le gold standard, mais le risque de faux négatifs d'environ 30%[17] et d'hémorragie per ou post procédure poussent les experts à préférer d'autres méthodes[5]. Actuellement, et selon les recommandations EASL 2011, tout nodule > 1cm dépisté au cours de la surveillance, doit bénéficier d'une imagerie complémentaire par TDM 4 phases ou IRM à la recherche d'une cinétique vasculaire typique à savoir une hypervascularisation au temps artériel et un wash-out au temps portal, Figure 1. Ceci n'est valable que chez les patients avec cirrhose sous-jacente. Dans le cas inverse, la preuve histologique par ponction biopsie hépatique doit alors être apportée[17]. Une surveillance semestrielle détecte près de 75% des CHC à un stade potentiellement curable[13].

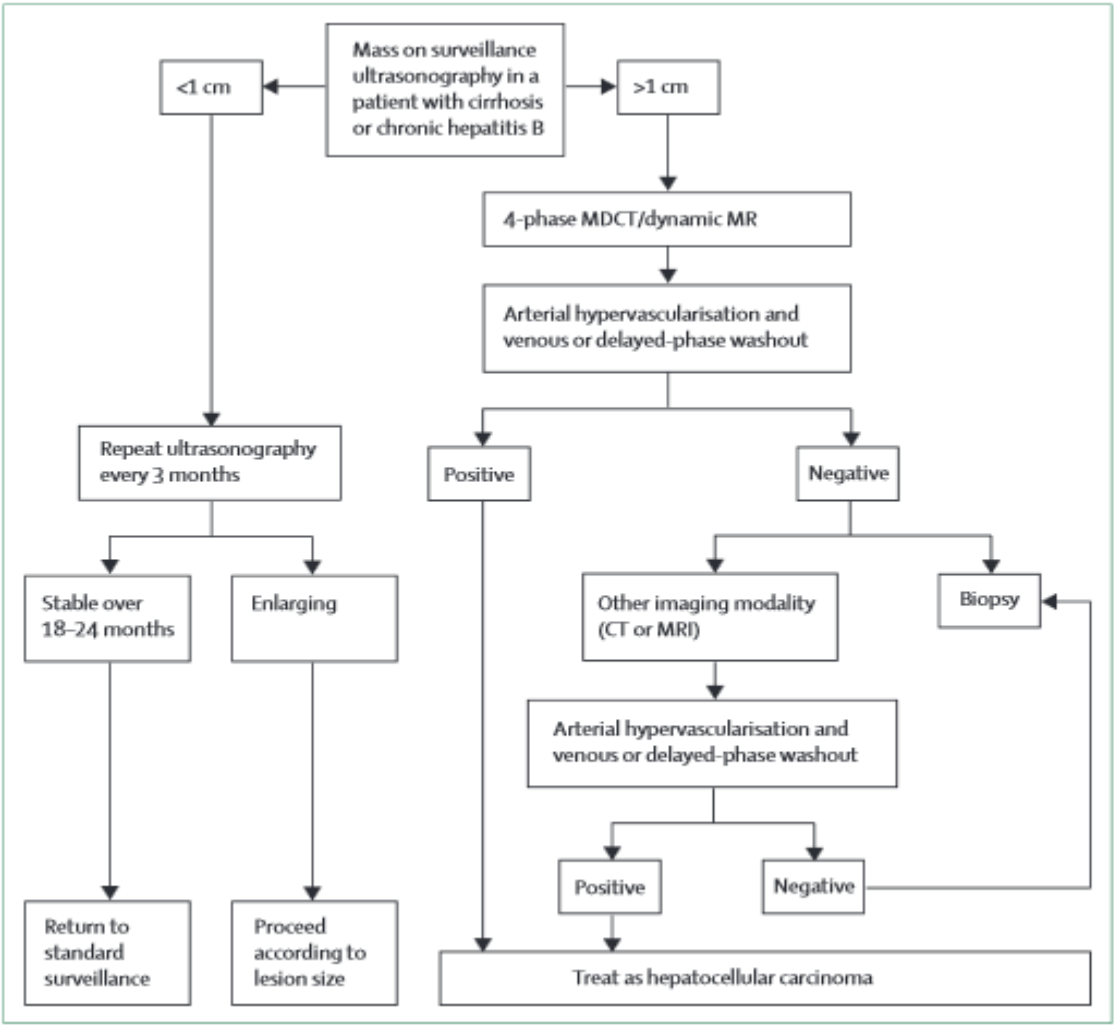

Figure 1. Algorithme diagnostic du CHC d'après Bruix 2011[5]

Etiologies

Dans la majorité des cas, le CHC se développe au sein d'un foie de cirrhose qui elle-même complique une maladie hépatique chronique sous-jacente (75 à 90% des patients) telle qu'une infection par l'hépatite B ou C, une hépatopathie alcoolique, une hémochromatose ou encore une stéatopathie non alcoolique liée au syndrome métabolique[18]. La cirrhose, quelque soit sa cause augmente le risque de CHC de 2 à 6% tous les ans[19].

Hépatite B

On compte environ 400 millions de personnes ayant une hépatite B chronique dans le monde, avec une prévalence 4 fois plus élevée en Asie et en Afrique et un risque multiplié par 100 chez les patients porteurs d'une hépatite B versus les patients non infectés[17]. L'histoire naturelle varie selon la localisation géographique. Soixante pour cent des cirrhoses se développent sur hépatite chronique B en Asie contre 20% dans les pays occidentaux[1]. La probabilité de développer une cirrhose sur VHB est de 20% à 5 ans. Un des principaux facteurs de risque d'évolution vers la cirrhose est la réplication virale avec une charge virale > 20 000UI/mL[20].

Les autres facteurs de risque de CHC sur hépatopathie virale B sont : le sexe masculin, les antécédents familiaux de CHC, la consommation d'alcool, l'exposition à l'aflatoxine, un taux élevé d'ALAT, la co-infection avec le VIH et/ou le VHD/VHC, le génotype (A, B recombinant) et la mutation de la région Basal Core Promoter (BCP) du virus. La mutation dans la région dite precore du virus est, en revanche, associée à un risque moindre de survenue du CHC[21].

Certaines études ont montré que le risque de CHC est 100 fois plus important chez les patients porteurs d'une infection chronique VHB que chez les patients non infectés [20]. De plus, le risque augmente en fonction du statut de l'infection. Il est de 0,26% à 0,6% tous les ans en cas d'infection chronique latente, de 1% en cas d'hépatite active et jusqu'à 3% en cas de cirrhose. Cependant, le VHB est un virus à ADN, doté d'une reverse transcriptase qui, par intégration de son propre ADN au génome humain peut favoriser le développement d'un CHC sans cirrhose sous-jacente[22.]

L'AASLD recommande une surveillance particulière de dépistage du CHC en cas d'infection par le VHB par la réalisation d'une échographie doppler hépatique chez les

hommes dès 40 ans, les femmes dès de 50 ans, les malades avec une histoire familiale de CHC, tous patient cirrhotique et ceux nés en Afrique dès l'âge de 20ans[5].

Hépatite C

On estime à 170 millions le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite C et à 350 000 le nombre de décès en lien avec le virus dans le monde[23]. Après une primo infection, approximativement 75 à 85% des patients développeront une infection chronique, dont 20% évolueront vers la cirrhose au cours des 20 années suivant la contamination[24]. Les principaux facteurs prédictifs de progression de fibrose sur hépatopathie virale C rapportés sont : la consommation élevée d'alcool (>50g/j), la co-infection VIH, un taux de CD4 < 200/mm3, le sexe masculin et l'âge au moment de la contamination < 25 ans[25,26,27]. De plus, la co-infection virale B et C, par une action synergique de la carcinogénèse[28] est un facteur majeur de CHC avec des taux d'incidence, rapportés par une méta analyse, variant de 22 à 73%[29]. Chaque année, dans le monde, environ 22% des CHC sont imputables à une infection virale chronique C[30] tandis que l'incidence annuelle du CHC sur cirrhose virale C est de 1 à 4%[31]. La cirrhose virale C représente la première cause de CHC en Europe[32]. L'absence de réponse virologique soutenue est un des principaux facteurs prédictifs de développement d'un CHC[32] mais l'obtention de celle-ci ne protège pas complètement de la survenue d'un CHC et impose la poursuite d'une surveillance[31]. En effet, une étude japonaise rétrospective[33], multicentrique, avait rapporté un taux d'incidence du CHC de 11%, 10 ans après obtention d'une réponse virologique soutenue au décours d'un traitement par interféron. Les autres facteurs de risque identifiés étaient l'âge, le taux d'ASAT et de plaquettes[33]. Concernant le génotype, des études récentes ont suggéré une augmentation significative du risque de développer un CHC pour les patients porteurs du génotype 1b[34].

Alcool

En France, selon les données de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2011, la consommation d'alcool a fortement chuté jusqu'au début des années 2000 mais est restée stable depuis, avec 8.8 millions de consommateurs réguliers. Ces dernières années, un nouveau type de consommation alcoolique s'est répandu, surtout aux USA et en Europe, appelé le « binge drinking », défini par l'Institut National sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme de Bethesda (Maryland, USA), comme la consommation de plus de 5 verres d'alcool chez l'homme et plus de 4 verres chez la femme en 2 heures[35]. Aux USA, ce

binge drinking augmente de 17% par an et par personne, touchant préférentiellement les 18-25 ans, avec une prévalence de 22,7% chez les hommes et 7,2% chez les femmes[36]. La fréquence répétée de ces épisodes d'ivresse aigüe augmente le risque d'alcoolisme chronique, mais aussi le risque de fibrose hépatique et de cirrhose[35] par la production de cytokines inflammatoires (TNF α)[35]. On estime à 32% la proportion de « binge drinkers » chez des patients cirrhotiques[37].

La consommation excessive d'alcool représente la 2ème cause de CHC en Europe après les hépatopathies virales[38] et 25% des décès sur cirrhose alcoolique et/ou CHC dans le monde selon les données 2011 de l'Organisation Mondiale de la Santé. Deux facteurs de risque principaux de CHC ont été rapportés par une équipe espagnole en 2013[38], au cours d'une étude prospective sur 450 patients cirrhotiques, à savoir un âge supérieur à 55 ans et un taux de plaquettes inférieur à 125 000/mm^3. L'incidence annuelle du CHC sur cirrhose alcoolique Child Pugh A ou B était alors estimée à 2,6% quand les patients cumulaient 1 de ces facteurs de risque contre 4,5% avec les 2[38].

Dans une autre étude prospective, italienne[39], les auteurs avaient rapporté une association significative entre une consommation d'alcool > 60g/j et la survenue d'un CHC, sans différence entre les hommes et les femmes. En revanche, l'ancienneté de l'addiction et l'âge de début de la consommation alcoolique n'étaient pas associés à un sur risque de CHC[39]. Une autre étude italienne[40] a rapporté aussi une association significative entre la survenue d'un CHC et la consommation d'alcool, avec un OR de 5,5 (95%, 3,1- 9,7), notamment pour des doses > 80g/j, et ce, même en l'absence de cirrhose[40].

Syndrome métabolique

Approximativement, 15 à 50% des CHC sont dits idiopathiques, soutenant l'existence de facteurs de risques autres que ceux sus-cités. Des études récentes ont suggéré que la NAFLD, une entité qui regroupe la stéato-hépatite non alcoolique et la stéatose, pouvait être associée à ces CHC « idiopathiques »[18]. Dans une étude japonaise prospective de 382 patients porteurs d'une NAFLD, le taux d'incidence du CHC à 5 ans était de 7.6%[41]. Une méta analyse en 2012 a rapporté une mortalité liée au CHC de 0 à 3% au sein de populations de patients avec NAFLD/NASH (avec ou sans cirrhose)[42]. L'obésité, le diabète et l'hypercholestérolémie sont maintenant des facteurs de risque reconnus et indépendants de

CHC mais dont la coexistence chez un même patient augmente le risque de CHC[43,44]. Concernant l'obésité, le taux de mortalité par cancer sur CHC serait 5 fois plus élevé chez les hommes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 40kg/m^2 [45] tandis que le risque de CHC chez le patient diabétique serait augmenté par 3 et, par 37 en présence d'une co-infection par le VHC[46].

Stratégies thérapeutiques

Algorithme BCLC

La classification validée et actuellement recommandée par les panels d'experts (EASL 2012 et AASLD 2010) est la Barcelona Clinic Liver Cancer[4]. Développée en 1999, elle a été finalisée en 2003 avec la définition du stade BCLC 0 concernant les « très petits » CHC uniques de moins de 2cm et la chimioembolisation pour les CHC de stade intermédiaire. Elle divise les patients avec CHC en 5 stades pronostiques, en fonction du statut tumoral, de la fonction hépatique et du performans status du patient, permettant de guider la prise en charge thérapeutique[47], Figure 2.

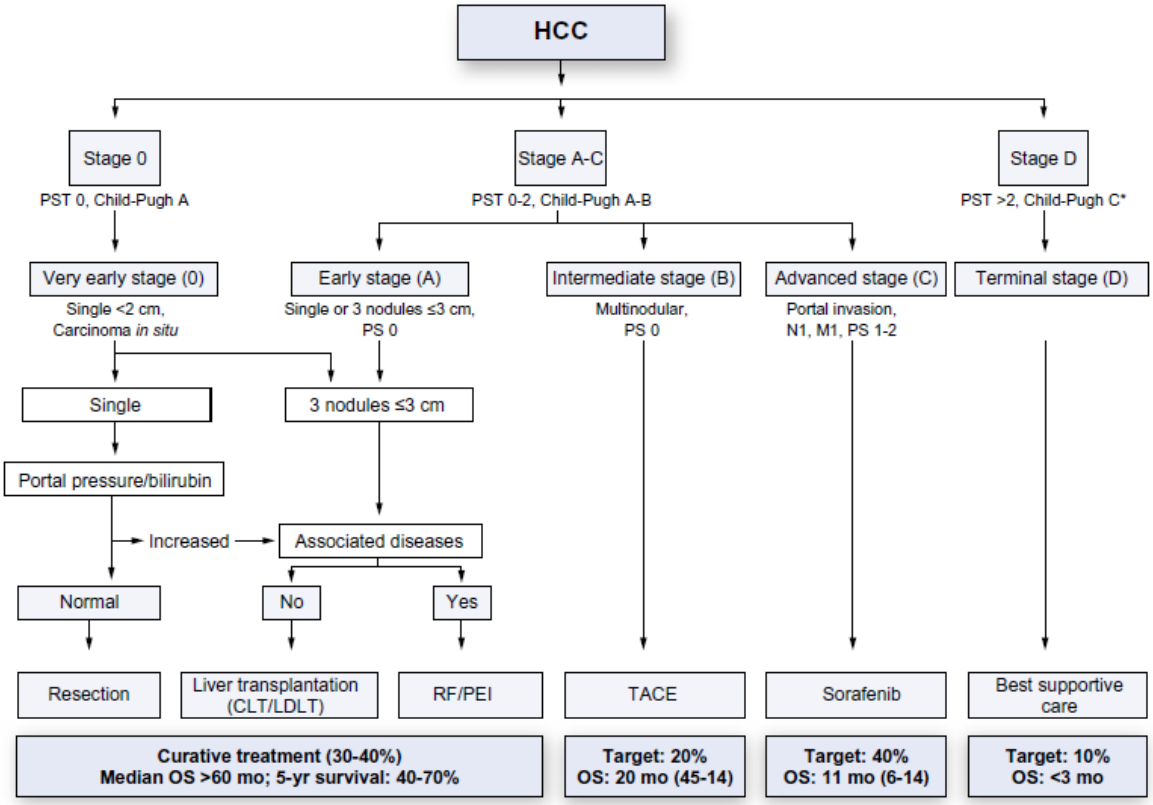

Figure 2.Classification BCLC. EASL Guidelines 2012

Traitements curatifs

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est considérée comme le traitement de première ligne pour les CHC sur cirrhose, permettant à la fois d'enlever la tumeur et de redonner une fonction hépatique normale. Dans les années 1990, la sélection de candidats optimaux qui remplissaient les critères de Milan proposés en 1996 par Mazzaferro, soit, un nodule unique < 5cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm, sans invasion portale ni envahissement métastatique à distance, a montré un taux de survie à 5 ans ≥ 70% et un taux de récidive inférieur à 20%[48]. En France, c'est l'Agence de Biomédecine qui a pour mission la répartition des greffons suivant les règles médicales et éthiques en vigueur. Or, il existe une progression croissante du nombre d'inscrits sur liste de transplantation hépatique pour CHC, avec une augmentation de 23,5% du taux de nouveaux inscrits en 5 ans. En effet, selon les données de l'ABM, le nombre de malades inscrits début 2013, était de 1104 contre 941 au début de l'année 2012, soit une progression de 17,3%. Actuellement, le système d'accès à la greffe est gouverné, pour chaque patient inscrit, par le score national foie, établi par l'Agence de Biomédecine, mais dont la politique actuelle évalue mal la sévérité du CHC qui peut être très hétérogène. Ainsi, depuis peu, de nouvelles règles d'attribution des greffons ont été mises en place, en prenant notamment en compte, le risque de récidive du CHC post transplantation[49]. Mis au point en 2012 et adopté au plan national pour la sélection des candidats à la greffe en 2013, un nouveau score composite, le score AFP[50] a permis d'affiner les critères de Milan, intégrant à la fois le nombre et la taille de la tumeur, mais aussi le taux d'alpha foeto-protéine. Ainsi, un score ≤ 2 autorise un accès à la greffe avec les points liés à la maladie, tandis qu'un score > 2 est prédictif d'un risque de récidive post greffe > 50% limitant un accès immédiat à la greffe.

Le principal facteur limitant est le délai d'attente de la greffe, et la mise au point du MELD (Model for End-stage Liver Disease), score pronostic calculé à partir de trois variables objectives (INR, créatinine et bilirubine totale) et facteur prédictif de survie à 3 mois[51], donne la priorité aux malades les plus graves une fois inscrits sur liste. La sortie de liste du patient liée à la progression tumorale ou l'aggravation de la cirrhose reste problématique et le bénéfice sur la survie après transplantation hépatique d'un traitement néo-adjuvant n'est pas évident dans la littérature[52]. Compte tenu de l'absence d'études randomisées contrôlées et malgré le faible niveau de preuves, il est recommandé de traiter les patients inscrits sur

liste par traitement local lorsque le délai d'attente est supérieur à 6 mois[1].

Concernant l'impact de la CEL sur la récidive post transplantation hépatique, les études prospectives contrôlées manquent. Majno *et al*, ont montré que le down staging des tumeurs de plus de 3 cm et la nécrose totale du nodule analysée sur l'explant était associés à une meilleure survie sans récidive à 5 ans dans le groupe des patients qui avaient eu une CEL lipiodolée[53]. Si un down staging est obtenu, une transplantation hépatique pourra être proposée car la survie et la récidive sont identiques à celles de patients transplantés, répondant initialement aux critères de Milan[54]. Cependant, selon le thésaurus national de cancérologie digestive, la place du down staging dans la stratégie de transplantation n'est pas validée.

La mortalité péri opératoire de la transplantation hépatique est estimée < 3%[55] et la mortalité dans l'année qui suit la transplantation hépatique est estimée ≤ 10%[1].

Chirurgie hépatique

La résection hépatique du CHC ne s'envisage que dans un contexte curatif et reste le traitement choix du CHC sur cirrhose pour les CHC uniques sur foie cirrhotique compensé avec une survie estimée selon les séries à plus de 60% à 3 ans[56]. En Europe et aux USA, la résection hépatique est réservée aux patients avec un CHC unique, de moins de 2cm, ayant une fonction hépatique préservée (Child Pugh A), sans signe d'hypertension portale définie par un gradient de pression hépatique supérieur > 10 mmHg ou la présence de varices œsophagiennes ou une splénomégalie associée à une thrombopénie < 100 000 plaquettes/mm^3 [57]. En pratique, une sélection sur ces critères aussi restrictifs ne permet une prise en charge chirurgicale que dans moins de 10% des cas[58] et il a été montré que la résection chirurgicale améliorait aussi la survie à 3ans en cas de CHC multinodulaire ou d'hypertension portale (73%)[58]. Les critères de Milan, proposés initialement pour la sélection de candidats à la greffe, sont utiles pour proposer également la chirurgie sous réserve d'une fonction hépatique préservée. Effectivement, l'étude des patients traités par hépatectomie et qui entraient dans les critères de Milan a montré une survie à 5 ans variant de 45%[59] à 69% bien que le taux de récurrence reste fréquent[60]. Ces chiffres de survie à 5 ans sont comparables à ceux après transplantation hépatique.

La mortalité post opératoire est < 5%, et est significativement plus élevée chez les patients cirrhotiques que chez les patients sans hépatopathie sous-jacente (8,6% vs 1%)[61]. Le risque de récidive post opératoire affecte plus de 70% des patients à 5 ans[62].

En l'absence d'étude validée, un délai de 2ans a été arbitrairement défini pour séparer la récurrence précoce, liée au CHC initialement traité, et la récurrence tardive, plutôt liée à l'apparition de *novo* de tumeurs[55]. Aucun traitement néo adjuvant ou adjuvant n'a fait la preuve de son efficacité pour prévenir ce risque et n'est donc pas recommandé en pratique clinique[55].

Les facteurs prédictifs de survie après résection chirurgicale sont : la taille de la tumeur, le nombre de nodules et la présence de lésions microsatellitaires[63,55]. De plus, une résection anatomique selon Couinaud avec une marge de sécurité de 2cm, est associée à une meilleure survie qu'une marge de 1cm[64,65]. Portolani a montré, quant à lui, que l'envahissement vasculaire microscopique (MVI) était un facteur prédictif de récidive après chirurgie et était un reflet du potentiel métastatique de la tumeur[66]. Ainsi, dans le sous-groupe des patients entrant dans les critères de Milan, la survie à 5 ans chez les patients MVI- était la même que la greffe tandis que la résection hépatique semble moins efficace chez les patients MVI+[66].

La résection tumorale soumet le patient au risque de décompensation de la cirrhose en post opératoire[67]. Ce risque est majoré en cas d'hépatectomie droite versus gauche, et le volume du foie restant doit représenter au moins 40% du volume hépatique total[68].

Destruction percutanée : techniques d'ablathermie

La radiofréquence est une méthode de destruction physique des tumeurs intra abdominales, dont le principe repose sur un courant électrique alternatif entraînant un échauffement des tissus aboutissant à une nécrose de coagulation. Cette technique peut s'effectuer soit par voie per cutanée sous échographie ou TDM, soit par voie chirurgicale[69]. La radiofréquence est indiquée en première ligne chez les patients BCLC A qui ne sont pas candidats à une transplantation hépatique[5]. Une méta analyse a confirmé la supériorité de la radiofréquence sur l'alcoolisation percutanée, technique longtemps employée, basée sur l'injection intra tumorale d'alcool et responsable d'une déshydratation cellulaire. Le taux de nécrose complète et la survie étaient significativement plus élevés dans le groupe RFA versus alcoolisation[70] pour les tumeurs ≥ 2cm. Une nécrose complète du nodule est observée dans presque 100% des cas pour des petits CHC de moins de 2 cm[71]. La survie globale estimée à 5 et 10 ans est de 60% et 27%[71]. Le taux de réponse obtenu diminue lorsque la taille de la lésion à traiter augmente et la radiofréquence n'est alors plus recommandée pour des nodules de CHC de diamètre supérieur à 5cm[72]. Les facteurs prédictifs associés à la survie

sont la taille et le nombre de nodules, le Child Pugh, l'âge et l'absence de traitement anti viral[73]. Les principales contre-indications à la radiofréquence sont :le nombre de nodules supérieur à 3 ou 5 selon les auteurs, la taille de plus de 5 cm ou les nodules proches du hile hépatique, les troubles de la coagulation (plaquettes < 50 000/mm^3 ou TP < 50%), le sepsis, la grossesse ou un score de Child C avec ascite[71].

La récente technique d'ablation percutanée par micro-ondes appartient, comme la RFA, aux techniques d'ablathermie, et repose sur l'utilisation de la chaleur comme agent physique de destruction des cellules tumorales[74]. La fréquence des ondes utilisées et la chaleur produite (160° à 180°) au contact de l'aiguille sont beaucoup plus élevées que celles utilisées par la radiofréquence[75]. Les principaux avantages à utiliser cette technique d'ablathermie sont : la moindre sensibilité au refroidissement par les vaisseaux à proximité de la cible traitée (heat sink effect)[76,77] et une plus grande rapidité du traitement[78]. Une étude prospective italienne, publiée en 2014, rapporte, chez 42 patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire de taille médiane de 25mm, des taux de survie globale à 2 ans et sans récidive, de 79% et 55% respectivement. Le taux de réponse radiologique complète à 3 mois était de 94%. Il n'y avait pas de décès lié à la procédure et la morbidité totale était de 24%[79].

Zhang *et al*, ont montré, rétrospectivement, une efficacité comparable entre la radiofréquence et les micro-ondes pour le traitement de nodules de CHC de taille moyenne de 5cm sur la survie à 1 et 2 ans (91 et 81% versus 90 et 81,6%) avec des profils de tolérance similaires[80].

Traitements palliatifs

Les traitements palliatifs du CHC ont pour objectif d'améliorer la survie et de maintenir une meilleure qualité de vie possible sans avoir le projet de guérir le patient. Initialement réservés aux CHC avancés, ces traitements peuvent parfois être proposés pour les CHC stade 0 ou A de la classification de BCLC en cas de contre-indications au traitement curatif[81]. Un des enjeux essentiels est donc de s'assurer de l'absence de possibilité d'un traitement curateur avant de se tourner vers un traitement palliatif.

Traitements endo-vasculaires

Depuis les années 1980, la prise en charge thérapeutique du CHC a vu naître plusieurs techniques endo vasculaires pour lesquelles le niveau de preuve dans la littérature est très variable[82], Figure 3.

Embolisation artérielle

L'embolisation est une technique médicale qui consiste à injecter dans un vaisseau de manière sélective un agent occlusif, ou embole (50 à 120µm selon les types de particules), sans injection de chimiothérapie dans le but d'arrêter un flux sanguin, de ralentir ce flux et/ou de dévasculariser le tissu irrigué par ces vaisseaux[82]. L'embolisation intra artérielle a été le premier traitement local qui a montré son efficacité dans le traitement du CHC avancé avec une survie pouvant aller jusqu'à plus de 50% à 9 mois dans la littérature[83]. C'est ainsi que l'équipe de Bruix montra, en 1998, que l'embolisation intra artérielle sans chimiothérapie comparée au groupe contrôle (soins de support), était associée significativement à une évolution moindre de la tumeur (57% versus 77% à 1 an $p<0,005$). Il n'y avait en revanche pas d'augmentation significative de la survie entre les 2 groupes au terme du suivi de 24 mois ($p=0,72$)[84].

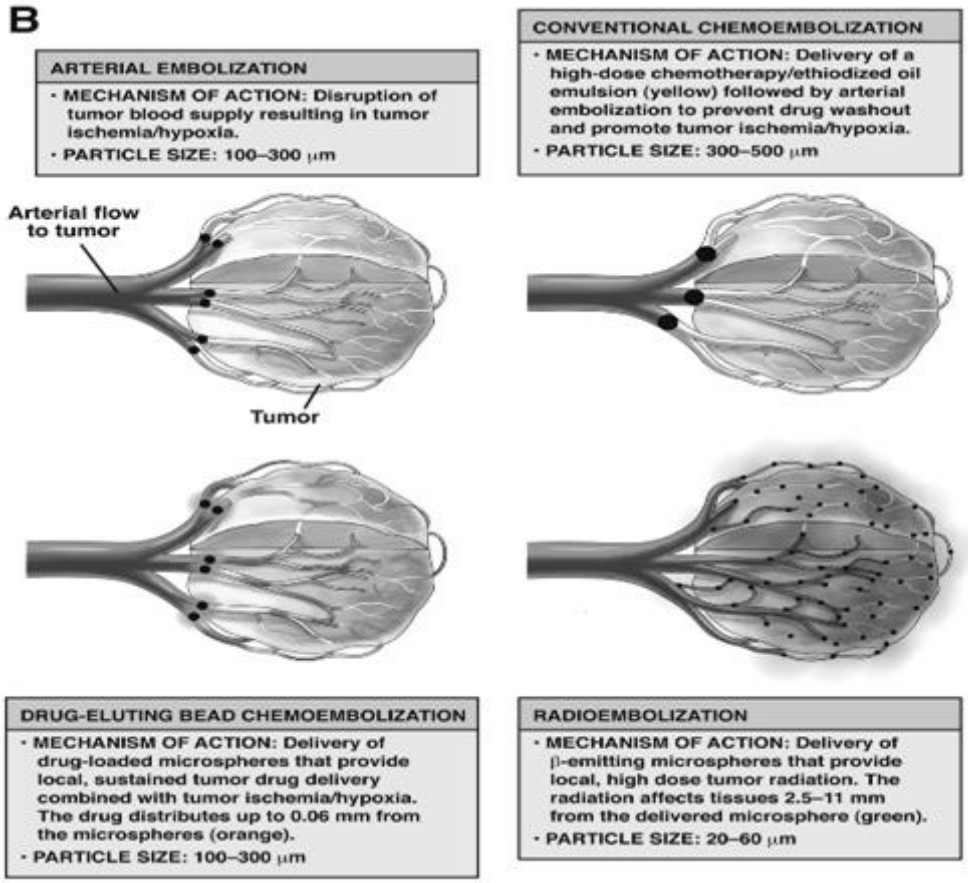

Figure 3.Différents mécanismes d'action des techniques de traitements endo-vasculaires, d'après Salem, 2013[85].

Chimioembolisation

La chimioembolisation est considérée comme le traitement standard des patients porteurs d'un CHC de stade intermédiaire (stade B) selon BCLC avec une fonction hépatique préservée Child ≤ B7, en bon état général et avec une maladie tumorale exclusive. Cette technique endo-vasculaire permet une réponse tumorale partielle dans 15 à 55% des cas et une amélioration de la survie jusqu'à 46 mois environ[54,86].

La CEL vise à associer l'injection par voie artérielle d'un agent cytotoxique (chimiothérapie) et d'un agent embolisant afin d'obtenir une obstruction artérielle et de fait, une nécrose tumorale en amont. Différentes molécules de chimiothérapie ont été testées telles que la doxorubicine, l'adriamycine, la mitomycine C, l'épirubicine, la cisplatine ou la mitoxantrone et il n'a pas été démontré de supériorité de l'une par rapport aux autres[7].

Les contre-indications absolues habituellement retenues sont : la cirrhose décompensée (Child Pugh ≥ 8) avec ictère, encéphalopathie, ascite, syndrome hépato-rénal, thrombose porte, tumeur extensive avec envahissement > 50% du volume hépatique, insuffisance rénale (clairance créatinine ≤ 30 mL/min), contre-indication technique (fistule artério veineuse non embolisable, par exemple). Les contre-indications relatives sont : l'âge ≥ 70/80 ans, la taille du CHC ≥ 10cm, des co-morbidités (maladie cardio-pulmonaire), des varices œsophagiennes stade ≥ 2, un obstacle sur les voies biliaires ou une anastomose bilio digestive et une thrombose tumorale d'une branche portale[3].

La démonstration de son efficacité repose sur deux grandes études en 2002, européenne et asiatique, l'une menée par l'équipe de Llovet[87] et l'autre, menée par Lo *et al*[88]. Dans la première étude, la survie était significativement meilleure dans le groupe chimioembolisation comparée au groupe soins de confort, avec des taux de survie à 1 et 2 ans, de 82 et 63%, et de 63 et 27% respectivement (p=0,009). Par ailleurs, la survie était meilleure dans le sous-groupe de malades chez qui on avait observé une réponse objective, définie par la présence combinée d'une réponse complète et d'une réponse partielle radiologique[87]. La deuxième étude, randomisée, contrôlée, est celle menée dans une population asiatique par Lo *et al*[88], au cours de laquelle les auteurs ont montré une différence significative de la survie en faveur du groupe traité versus soins de confort (survie à 1, 2 et 3 ans de 57, 31 et 26% versus 32, 11 et 3% p=0,002)[88]. Plus récemment, une étude asiatique rétrospective, chez 129 patients avec un petit CHC sur cirrhose virale B essentiellement, avec un diamètre médian de 2,4cm, de stade BCLC 0/A, a rapporté une survie globale à 1, 5 et 10 ans, de 91, 63 et 49% avec une survie sans progression de 33,8 mois[89]. Ces résultats sont confirmés par une étude prospective, dans laquelle Bargellini rapporte des taux élevés de survie à 1, 2 et 3 ans, de 90,9, 86,1 et 80,5%, chez 67 patients traités pour un CHC de bon pronostic BCLC 0 et A[90].

Bien qu'une amélioration de la survie ait été démontrée avec la chimioembolisation versus traitement symptomatique, des études randomisées comparant CEL versus embolisation seule ont rapporté des résultats contradictoires. Llovet *et al* ont montré au travers de leur méta analyse, un allongement de la survie en faveur de la chimioembolisation[6] tandis que trois autres études dont deux méta analyses d'essais contrôlés, randomisés, ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les deux traitements en termes de survie[7,91,92]. Cependant, dans l'étude de Morse *et al*, la CEL était

significativement associée à une meilleure survie sans récidive (5,1 versus 3,2 mois) et une meilleure survie jusqu'à progression (7,4 versus 5,9 mois)[92].

La tolérance est variable selon la technique utilisée, avec jusqu'à 80% de syndromes post embolisation, fréquemment associés à une cytolyse aigüe et transitoire, 7,5% de décompensations hépatiques, 4,6% de complications ischémiques responsables d'abcès spléniques ou hépatiques, de cholécystites aigües ou de sténoses biliaires[7]. Des cas d'hémorragie digestive sur ulcère gastroduodénal post CEL ont également été décrits avec un taux moyen de 3% ainsi que des défaillances rénales jusqu'à 1,8%[7]. Le taux de mortalité liée au traitement varie de 0 à 10% dans une méta analyse de 18 essais contrôlés randomisés[91].

L'évaluation de la réponse tumorale est réalisée habituellement à un mois de la CEL et les séances peuvent être réitérées[86] notamment en cas de réponse partielle avec persistance de nodules hypervasculaires ou d'apparition de nouveaux nodules. Il n'existe, à l'heure actuelle pas de recommandation quant aux modalités et au nombre de cures de CEL préconisées[93]. Kim *et al* ont montré que la progression tumorale ou le recours à plus de 3 CEL dans les 6 premiers mois, étaient des facteurs prédictifs de non réponse au traitement par CEL[93]. Paradoxalement, d'autres patients nécessiteront au moins 3 séances pour obtenir une meilleure réponse radiologique. Récemment, un score pronostic, le ART-score, a été mis au point et proposé afin de guider la décision thérapeutique après réalisation d'une première séance de CEL, et avant toute nouvelle cure[94]. Il se compose de la réponse radiologique tumorale, de l'augmentation du taux d'ASAT ≥ 25% et de l'augmentation du score de Child. Il permet ainsi de définir des sous-groupes de patients chez qui la réalisation d'une nouvelle séance notamment avant les 2ème, 3ème et 4ème séances serait associée à une meilleure survie globale (0-1,5 points ; 23,7 mois et ≥ 2,5 points ; 6,6 mois, $p < 0,001$). Un ART score ≥ 2,5 identifie ainsi les patients avec un pronostic plus sombre et qui ne profiteraient pas d'une nouvelle séance[94]. Néanmoins, certains auteurs discutent son applicabilité et sa généralisation, ce qui nécessite plus d'études afin de le valider[95].

Radioembolisation

La radioembolisation dans le cadre du traitement du CHC inopérable, a été décrite la première fois en 1986[96]. Le principe repose sur l'administration de microsphères radioactives de 20 à 30 µm via l'artère hépatique, délivrant ainsi à la tumeur de fortes doses de rayonnement de manière sélective[97]. Cette technique requiert plusieurs étapes : une

artériographie hépatique permettant d'évaluer la vascularisation du foie, une scintigraphie de perfusion hépatique marquée au technétium 99 à la recherche d'éventuels shunts hépato-pulmonaires (un shunt supérieur à 20% est une contre-indication) et une IRM ou une TDM avec volumétrie tumorale pour le calcul de la dose à délivrer[98]. L'Yttrium 90 est l'élément radioactif qui émet le rayonnement. Compte tenu de la très petite taille des microsphères, cette technique est rendue possible en cas de CHC avec thrombose porte, car l'effet embolique est nul ou très faible[85]. Récemment, Salem *et al*, dans une étude prospective chez 291 patients, ont rapporté une survie de 17 mois chez des patients Child A, avec ou sans thrombose porte, traités par radioembolisation à l'Y-90, contre 8 mois chez des patients Child B[99]. Ces résultats ont été confirmés en 2011 par une étude multicentrique, avec une survie globale de 12,8 mois chez 325 patients. Les facteurs prédictifs indépendants tels que le BCLC, l'ECOG, l'AFP, la fonction hépatique, le nombre de nodules (< 5) et la présence de localisations extra hépatiques étaient significativement associés à la survie[100]. Cependant, et selon les dernières recommandations européennes du CHC, la radioembolisation ne doit pas être considérée comme un traitement validé et standardisé du CHC au stade intermédiaire BCLC B[1]. Actuellement, cette technique est utilisée en France dans le cadre de protocoles. Des études de phase III sont en cours afin de déterminer exactement la place de la radioembolisation dans le traitement du CHC, comme le protocole SARAH, essai multicentrique, prospectif et randomisé qui compare deux bras de traitement, l'un par radioembolisation Y-90, l'autre par sorafenib. Pour certaines équipes, en particulier américaines, la radio embolisation se place en parallèle de la CEL, en cas de grosse masse tumorale (>5 cm) et ou de thrombose portale[85].

Radiothérapie stéréotaxique

Il n'existe pas de consensus quant aux indications de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du CHC[1]. En pratique, les indications rejoignent celles de la radiofréquence et cette technique doit donc être discutée en cas de contre-indication aux traitements ablathermiques. Il s'agit d'une technique de radiothérapie fractionnée qui irradie à fortes doses, de façon très sélective, un volume cible de très petite taille. La phase d'irradiation est précédée d'un repérage de la tumeur grâce à l'implantation de grains d'or au sein et en périphérie de la tumeur[101]. La radiothérapie stéréotaxique a montré des résultats intéressants en terme de contrôle tumoral jusqu'à 82%, dans une étude rétrospective de 2010[102]. Ces résultats ont été confirmés par une étude prospective menée chez 102 patients porteurs d'un CHC multifocal dont 12% étaient métastatiques. La survie

globale était de 17 mois avec un contrôle local de la tumeur de 87% à 1 an (dont 11% de réponse complète et 44% de réponse partielle)[103].

Chimiothérapies systémiques

Le CHC reste l'un des cancers les plus chimiorésistants[1]. Depuis 30 ans, plusieurs molécules ont été testées dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé, stade C de la classification BCLC. L'arrivée des thérapies ciblées a amélioré la prise en charge de ces patients[1]. Seul le sorafenib a prouvé un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie, bien que faible, principalement dans deux essais contrôlés, randomisés[104,105].

Sorafenib

Le sorafenib est un inhibiteur de tyrosine kinase, à métabolisme hépatique, qui a un mécanisme d'action double, anti angiogénique et anti prolifératif[106]. Deux essais contrôlés, randomisés et une méta analyse ont montré un allongement de la survie significatif de 30% avec un profil de tolérance acceptable[107].

Dans l'essai SHARP, de phase 3, multicentrique, randomisé, conduit par l'équipe de Llovet *et al* en 2008, les patients porteurs d'un CHC avancé traités par sorafenib ont montré une augmentation significative de la survie globale de 3 mois versus placebo (10,7 mois versus 7,9 mois, p<0,001). Les taux de survie à un an étaient de 44% dans le groupe traité contre 33% dans le groupe placebo. Cet effet persistait après ajustement des facteurs pronostics. La durée médiane de la survie sans progression radiologique (5,5 versus 2,8 mois, p<0,001) ainsi que la stabilité du CHC au plan radiologique (43% versus 32%, p<0,002) étaient significativement plus élevées que dans le groupe placebo[104].

Dans l'étude asiatique de l'équipe de Cheng, vaste essai multicentrique de phase 3, randomisé, la survie globale des patients sous sorafenib était de 6,5 mois contre 4,2 mois dans le groupe placebo (p=0,014). Le taux de survie globale à 6 mois était de 53,3% dans le groupe sorafenib contre 36,7% dans le groupe placebo. Les patients inclus étaient plus graves que dans l'essai SHARP avec des performans status 1-2. Il n'y avait pas de différence en terme de tolérance entre les deux groupes[105].

Shen *et al*[108], ont récemment montré, dans une méta analyse qui incluait 1462 malades avec un CHC avancé, une diminution du taux de mortalité (HR 0,71, p<0,001) et de progression tumorale (HR 0,61, p<0,001) en faveur du groupe sorafenib versus placebo. En

analyse de sous-groupes, cet effet ressortait quelque soit l'étiologie de la cirrhose sous-jacente, le performans status, le stade BCLC, le taux des enzymes hépatiques, le taux de bilirubine et d'alpha foetoprotéine. Seul le sous-groupe qui avait reçu un traitement local auparavant ne montrait pas de différence. En revanche, le groupe traité présentait significativement plus d'effets secondaires et plus graves, à type de syndrome main-pied, de diarrhée, d'hypertension artérielle et d'asthénie[2].

Actuellement, les experts recommandent l'utilisation du sorafenib pour les CHC Child Pugh A, avec un performans status 1-2, avec envahissement portal ou localisations secondaires extra hépatiques. En France, le sorafenib a obtenu l'AMM en Juillet 2006 dans le cadre du traitement du carcinome rénal, avant de voir son AMM étendue au traitement du CHC en Octobre 2007 (HAS). L'indication chez les patients avec un Child Pugh B n'est pas consensuelle et doit être discutée au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire. En effet, certains résultats ont montré que la survie globale était meilleure lorsque le score de Child < 6. De même, les patients avec un score de Child > 8 présentaient un taux plus élevé de décompensation cirrhotique obligeant l'arrêt du sorafenib[106].

Nouvelle molécules

Actuellement, d'autres molécules à visée anti-angiogéniques font l'objet de nombreux essais[109]. Récemment, dans l'essai de phase III **SUN**, le sunitinib, un autre inhibiteur des tyrosines kinases, n'a pas montré de supériorité en terme de survie globale par rapport au sorafenib (7,9 mois versus 10,2 mois, p = 0,001), avec un taux de complications plus fréquemment rapporté dans le groupe sunitinib (à la dose de 50mg/j), menant à un arrêt précoce de l'étude[110]. L'essai **BRISK FL** de phase III, comparant l'efficacité du brivanib, un anti VEGFR, au sorafenib, en première ligne du traitement du carcinome hépatocellulaire, a rapporté une survie globale de 9,5 mois contre 9,9 mois respectivement, sans différence significative entre les deux molécules. Le contrôle tumoral, le temps jusqu'à progression et le taux de réponse objective étaient équivalents dans les deux groupes. Les taux d'arrêt en raison d'effets secondaires étaient de 33% pour le sorafenib et de 43% pour le brivanib[111]. Enfin, le linifanib, un anti VEGF et PDGF, est moins efficace que le sorafenib en termes de survie globale en première ligne du traitement du CHC comparé au sorafenib, 9.1 mois versus 9.8 mois respectivement (essai de phase III **LIGHT).** Les résultats de l'étude **SEARCH**, de phase III randomisée, en double aveugle, qui évalue l'efficacité de l'erlotinib, un inhibiteur de EGFR, en traitement de première ligne, en association ou non au sorafenib

dans le traitement du carcinome hépatocellulaire ne sont pas encore publiés. L'essai **EVOLVE** randomisé, en double aveugle, contre placebo, en cours, évalue l'efficacité et la tolérance de l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR en seconde ligne, chez des patients atteints de CHC en échec du sorafenib. Enfin l'essai **RESORCE**, actuellement en cours, est une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique évaluant le regorafenib chez des patients atteints de carcinome hépato-cellulaire après traitement par sorafenib, Figure 4.

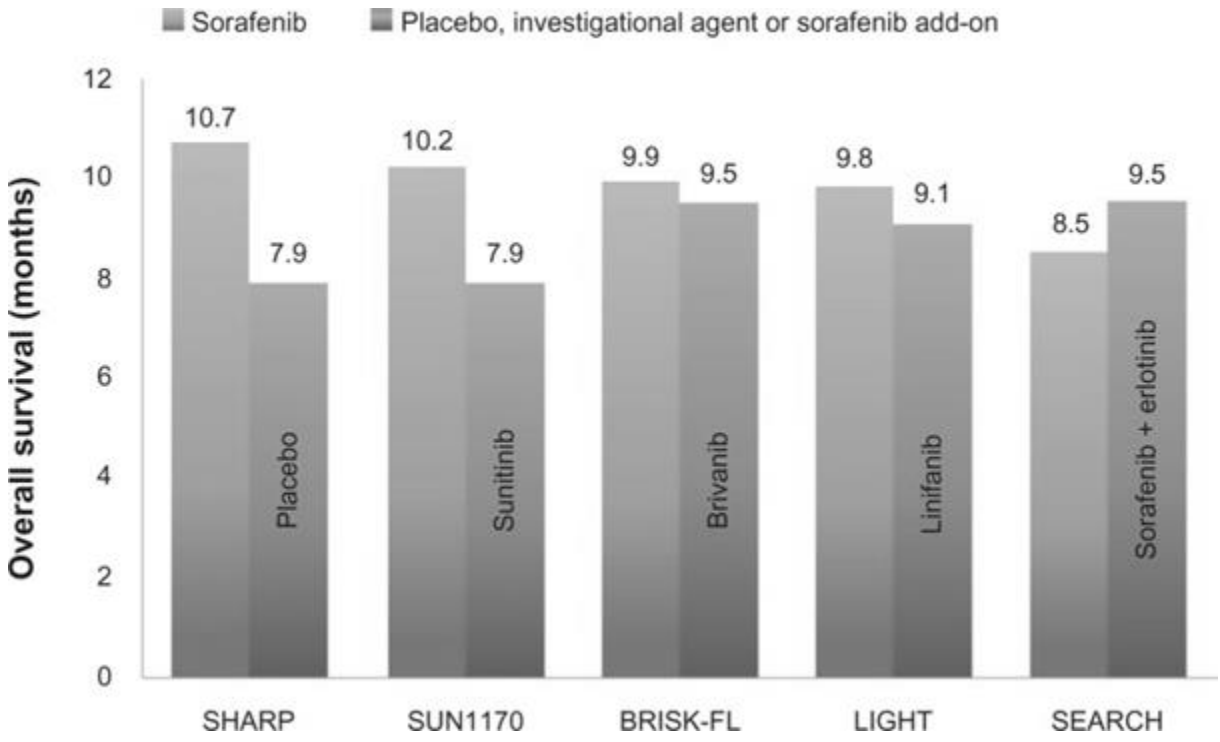

Figure 4. Survie globale des patients avec carcinome hépatocellulaires avancés, essais de phase III, d'après Welcker et al[109].

Le lenvatinib, un inhibiteur des tyrosines kinases est également en cours d'étude versus sorafenib, dans un essai de phase III, randomisé.

Enfin, le tivantinib, un inhibiteur de c MET est aussi en phase III dans une étude (**METIV**), en double aveugle, randomisée contre placebo, visant à évaluer la survie globale chez des patients porteurs d'un CHC qui présentent une surexpression de cMET, un récepteur des tyrosines kinases[112].

Evaluation de la réponse tumorale

Les critères mRECIST ont été spécifiquement développés pour permettre une évaluation pertinente des CHC traités par sorafenib ou des traitements loco régionaux. Classiquement, en cancérologie, il existe 4 possibilités pour définir la réponse au traitement : réponse complète, réponse partielle, stabilité ou progression. Ces critères mRECIST ont été proposés par la conférence de Barcelone en 2000[113] et se focalisent sur les dimensions des parties viables des lésions cibles, c'est-à-dire prenant le contraste après injection de produit de contraste au temps artériel. Ce concept de viabilité est plus évident depuis l'avènement de la chimioembolisation puisqu'une dévascularisation de la tumeur peut être observée au décours de la procédure, et ce, même en l'absence de diminution de la taille[114]. Les critères dits « EASL » correspondent à une surface calculée en multipliant par 2 les deux plus grands diamètres de la partie viables de la tumeur (mesure dite bidimensionnelle)[113]. Mais la définition floue et peu pratique de ces critères limitent leur utilisation. Les critères RECIST, eux, tendent à sous-estimer le taux de réponse car ils ne prennent pas en compte la nécrose tumorale. Les critères mRECIST ont donc repris le principe des critères EASL mais selon une mesure unidimensionnelle, plus simplifiée[113]. Un travail rétrospectif a comparé en 2011, la réponse tumorale évaluée selon les critères RECIST et mRECIST chez 53 patients traités par sorafenib[115]. Les patients classés en stabilité tumorale selon RECIST avaient un pronostic différent selon la classification mRECIST. Des études ont montré que selon les critères mRECIST, le taux de réponse globale était corrélé à la survie[116]. Ces critères ont été approuvés par l'EASL et l'AASLD[117], Tableau 1. Il est actuellement recommandé par les experts une évaluation de la réponse au traitement à un mois, par une imagerie type TDM ou IRM[1].

Tableau 1. Les critères RECIST et mRECIST pour l'évaluation de la réponse tumorale, d'après Lencioni et al[117].

RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = 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	PD = 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

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI, Journal of the National Cancer Institute; HCC, hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

La chimioembolisation : traitement palliatif du CHC

Historique

Historiquement, c'est en 1974 qu'un Français, Doyon, a décrit l'embolisation de l'artère hépatique comme traitement du CHC à l'aide de particules de gélatine comme agent d'embolisation[118]. Puis en 1983, Yamada *et al*, ont comparé chez 120 patients atteints de CHC multinodulaire la survie à un an, qui était de 44% dans le groupe chimioembolisation contre 28% dans le groupe chirurgie[119]. En 1994, l'équipe de Bronowicki *et al,* a comparé la survie dans 2 bras de patients atteints de CHC et a montré une différence significative entre le bras traité par chimioembolisation et le bras non traité (survie à 1 an 64% versus 18%, à 2 ans 38% versus 6%)[120].

Définition de la CE Dc Beads

La chimioembolisation est une technique de radiologie interventionnelle qui consiste en l'injection via un cathéter, d'un agent anti cancéreux couplé à un vecteur (lipiodol ou microsphères). Lorsque le vecteur est le lipiodol (on parle alors de chimiothérapie lipiodolée), l'injection d'une particule d'embolisation complète la procédure, ce qui assure une occlusion artérielle. Au cours d'une CE Dc Beads, les microsphères servent à la fois de vecteur et de particules d'embolisation et aucun autre matériel d'embolisation n'est utilisé sauf en cas de complications, à visée hémostatique par exemple (particules de gélatine).

Principe

Le principe de la chimioembolisation est double et inclus la dévascularisation du CHC par occlusion vasculaire, responsable d'ischémie, et le relargage de la molécule de chimiothérapie au plus près de la tumeur limitant ainsi les toxicités liées à l'injection intra artérielle directe de chimiothérapie. La vascularisation du CHC est majoritairement artérielle (90-100%), assurée par l'artère hépatique, comparativement au foie non tumoral dont la vascularisation est essentiellement veineuse via le tronc porte[121,122]. Illustration 1.

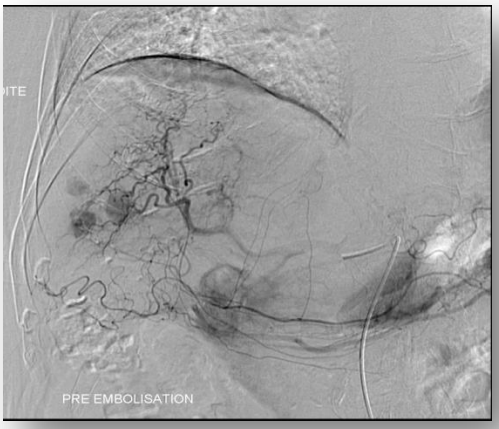

Illustration 1 :

A gauche : 3 nodules de CHC du foie droit repérés au cours de l'artériographie par le blush vasculaire permettent l'identification des artères nourricières avant l'injection des Dc Beads.

A droite : disparition du blush vasculaire après CE Dc Beads.

La Chimioembolisation sélective avec Dc Beads

Présentation

Depuis 2003, des particules calibrées appelées Dc Beads commercialisées en Europe par le laboratoire Biocompatibles (Farhnam, Royaume Uni) ont été proposées : il s'agit de billes qui ont la possibilité d'être chargées avec des molécules, notamment de chimiothérapie[123]. Elles se présentent sous la forme de flacons de 10 ml contenant 6 ml de solution salée physiologique, tamponnée et stérile, et 2 ml de microsphères colorées en bleu de taille 100-300µm, 300-500µm, 500-700µm ou 700-900µm.

Les Dc Beads sont des microsphères d'embolisation à libération de médicament, notamment de doxorubicine, une anthracycline, plus communément utilisée dans le traitement des cancers du foie, ou d'irinotecan, utilisé dans le traitement des métastases hépatiques du cancer du côlon[123]. Ces microsphères, dotées d'une structure microporeuse, sont faiblement compressives et élastiques, c'est à dire déformables dans le cathéter tout en reprenant leur forme initiale à la sortie du cathéter. Elles sont susceptibles d'être chargées et de libérer de façon contrôlée des doses élevées de doxorubicine[124].

Mécanisme de chargement des microsphères d'embolisation Dc Beads

Les microsphères Dc Beads sont non résorbables et constituées d'un polymère de polyvinyle alcool (PVA) modifié par des groupements sulfonates SO_3^- pouvant, par conséquent, fixer des molécules chargées positivement comme la doxorubicine sous sa forme chlorhydrate. L'interaction électrostatique entre ces deux espèces de charges opposées constitue le mécanisme de chargement des microsphères d'embolisation Dc Beads[125]. Le temps de chargement des microsphères à la doxorubicine varie de 20min à 2h en fonction du diamètre des billes[126]. Une fois chargées de la molécule, les Dc Beads subissent une légère diminution de leur taille pouvant atteindre 20% quand elles sont chargées à 25 mg/ml. Après chargement, le mélange reste stable, c'est-à-dire sans dégradation de la doxorubicine pendant 7 jours. Ces microsphères délivrent de façon préférentielle la molécule dans un environnement ionique favorable tel que le plasma[124]. Ainsi, le chargement des microsphères est reconstitué dans de l'eau pour préparation injectable puis elles sont mélangées dans le produit de contraste non ionique avant injection. Les profils de libération montrent que le médicament n'est pas libéré dans l'eau alors qu'il l'est lentement dans le sérum physiologique et le plasma. Le besoin d'un milieu ionique pour mener l'élution confirme que le mécanisme d'échange d'ions constitue le facteur principal qui contrôle la libération de la doxorubicine depuis les microsphères d'embolisation Dc Beads[127,123].

Posologie de doxorubicine

Les doses actuelles de traitement recommandées sont de 37,5mg par mL de microsphère et de 150mg par traitement[9]. Dans une étude de phase I, il n'a pas été observé de toxicité limitante en termes de dose, notamment à 150mg. De plus, la dose utilisée n'était pas associée à une meilleure réponse objective, basée sur les critères radiologiques RECIST[128]. Du fait d'un métabolisme hépatique et d'une sécrétion par les voies biliaires, il est recommandé de réduire la dose de doxorubicine à 50mg/m^2 si le taux de bilirubine est compris entre 1,5 et 2 mg/dL. Au-delà de 3mg, la chimioembolisation est contre indiquée[129].

Données pharmacocinétiques

Des études précliniques *in vitro* à partir de modèles animaux comme le porc ou le lapin[130,122] ont permis de montrer les caractéristiques pharmacocinétiques de cette technique, confirmées ensuite par des études chez l'homme. Le rationnel de la technique par Dc Beads repose sur :

- une distribution à la fois intra tumorale et péri tumorale de la molécule. En effet, dans une étude *in vivo* conduite chez l'homme par Namur *et al*[131], des concentrations quasi similaires de doxorubicine étaient détectées à proximité des billes en intra tumoral, 8h après la procédure, [Dox]=5,40µM, et plus à distance (600µm), en périphérie des nodules de CHC, [Dox]=4,95µM. Une occlusion vasculaire des nodules de CHC examinés sur foies explantés, était notée dans presque 60% des cas, à une distance moyenne de 4.9mm de la tumeur environ. Ainsi, les Dc Beads chargées de doxorubicine étaient retrouvées dans un périmètre moyen de 5mm autour de la tumeur, distance où se développent habituellement les nodules filles microsatellites des CHC de taille inférieure à 5cm[131].

- des concentrations plus élevées au sein de la tumeur, avec un relargage lent et contrôlé de la doxorubicine jusqu'à plusieurs semaines. Dans cette même étude de Namur *et al*, les auteurs ont montré la présence de doxorubicine jusqu'à un mois après la chimioembolisation[131]. Dans une autre étude de Namur, plus ancienne, à partir d'un modèle porcin, 43% et 89% respectivement de la dose initiale de doxorubicine étaient relargués à J28 et J90 de la chimioembolisation[130]. Enfin, Poon *et al*, ont montré que seulement 15% de la dose totale de doxorubicine est éliminée 24h après la chimioembolisation Dc Beads tandis que la doxorubicine couplée au lipiodol l'était totalement en 4heures[128]. De plus, la concentration de doxorubicine est significativement plus élevée au sein du tissu nécrotique suggérant une meilleure diffusion de la chimiothérapie après embolisation[131].

- un moindre passage systémique comme l'ont montré Poon *et al*. Le pic de concentration plasmatique de doxorubicine par Dc Beads chargées initialement avec 150mg était 17 fois plus faible que la concentration de doxorubicine lorsque celle-ci est couplée au Lipiodol avec 50mg, ([Dox]=52,8ng/mL versus [Dox]=900ng/mL] respectivement)[128], limitant ainsi ses effets indésirables systémiques, notamment sa

cardiotoxicité[132]. Dans une étude de Hong menée sur le lapin[122], la concentration plasmatique de doxorubicine était significativement plus basse (70 à 85%) chez les animaux traités par Dc Beads que chez les animaux ayant reçu une injection intra artérielle de doxorubicine. La concentration maximale de doxorubicine au sein de la tumeur était atteinte à J3 post de la CE Dc Beads[122]. Enfin, la première étude clinique chez l'homme a été conduite en 2007 par Varela *et al,* chez 27 patients cirrhotiques Child Pugh A porteurs d'un carcinome hépatocellulaire multifocal. La concentration maximale de doxorubicine et l'AUC étaient significativement plus basses dans le groupe Dc Beads que dans le groupe CEL (p=0,001)[133].

Sélection de la taille des billes

La taille des microsphères Dc Beads s'étend de 100 à 900 µm et sont calibrées pour pouvoir contrôler le niveau d'occlusion et la répartition dans le réseau vasculaire. Poon *et al,* dans leur étude[128], avaient utilisé des billes de 500-700 µm de diamètre et noté que le choix de celles-ci reposait sur le fait que les billes de plus large diamètre relarguaient plus lentement la doxorubicine.

Les effets de la taille des microsphères a été étudié in vitro et sur des modèles animaux : Lewis a montré une [C_{max}] de doxorubicine 15 fois plus élevée dans le groupe billes de diamètre 100-300µm que dans le groupe avec billes 700-900 µm[134]. Namur *et al* ont montré qu'à J28 de la CE Dc Beads, la [C_{max}] de doxorubicine plasmatique était de 22,5mg/mL et de 4mg/mL à J90 pour les petites billes (100-300 µm) contre 15mg/mL et 7mg/mL pour les grandes billes(700-900 µm) respectivement[130].

La taille des Dc Beads influence aussi le type et l'étendue des lésions histologiques comme le confirme l'étude anatomopathologique de foies explantés après CE sélective[134] puisqu'il avait été suggéré que les microsphères de diamètre inférieur à 200µm pénétraient plus au cœur de la tumeur[131]. Les billes de petit diamètre (100-300 µm), responsables d'une occlusion plus distale, sont souvent associées à une pan nécrose de coagulation du tissu tumoral et péri tumoral adjacent (jusqu'à 600 µm)[130], à la présence d'un infiltrat inflammatoire composé de polynucléaires neutrophiles, à une fibrose périportale et à une vascularite. Les billes de plus grand diamètre (700-900 µm), également du fait d'un relargage plus lent, ne s'accompagnent que d'une nécrose localisée de l'artère hépatique avec peu de lésions sur le tissu hépatique adjacent non tumoral[134].

De plus, il est démontré que la doxorubicine diffuse beaucoup mieux dans le tissu nécrotique, ce qui potentialise son action anti tumorale[134,132]. Enfin, la nécrose tumorale est à son maximum (proche de 100%) à J7 de la CE Dc Beads, dans une étude sur lapin (Hong *et al*)[122].

Concernant les complications liées à la CE, il a été montré que les billes de petite taille (100-300 µm) n'étaient pas associées à une augmentation du taux de complications[135].

Efficacité Dc Beads

Survieglobale

La première étude clinique chez l'homme à avoir montré son efficacité en termes de survie globale est celle menée par Varela *et al*[133]. Chez 27 patients porteurs d'une cirrhose Child Pugh A d'origine virale avec un CHC non résécable, la survie à 1 et 2 ans était de 92,5 et 88,9%[133]. Dans des travaux plus récents, en 2012, Kalva *et al*, chez des patients sélectionnés cirrhotiques Child Pugh A/B, ont montré une survie globale de 13,3 mois[136]. Du fait d'un recul sur le traitement plus long, des études récentes grecque, espagnole et allemande, ont évalué des taux de survie à 1, 3, 4 et 5 ans, dans des populations de patients avec un CHC sur cirrhose d'origine essentiellement virale, variant de 66 à 93,6%, de 62 à 66,3%, de 45,7 à 54,2% et de 22,5 à 38,3% avec une survie globale variant de 25,1 à 48,6 mois[8,10,137]. En 2013, Malagari rapportait une survie meilleure à 5 ans de 62,2% chez des patients considérés en réponse complète après une chimioembolisation Dc Beads[138].

Les facteurs prédictifs de survie, selon ces études, sont : le Child (A versus B), un taux d'AFP < 200 ou 500 ng/mL, l'absence d'ascite, le score OMS, la taille du CHC (≤4 ou 5 ou 6 cm), le nombre de nodules, le caractère hypervasculaire de la tumeur, le traitement concomitant par sorafenib, une embolisation segmentaire associée, l'obtention d'une réponse complète initiale et d'une réponse objective ou encore le grade de différenciation tumorale. Le nombre de séances de chimioembolisations, pour Malagari *et al*, n'était pas associé à la survie globale (p=0,455)[10] tandis que l'étude de Kalva *et al*, montrait qu'un nombre > 2 procédures par Dc Beads était significativement associé à une meilleure survie (26,8 mois versus 11,4 mois p=0,01)[136]. L'impact d'une thrombose porte sur l'efficacité de la CE Dc Beads est débattu. Dans l'étude de Dhanasekaran, la présence d'une thrombose porte (cruorique ou tumorale) n'avait pas d'impact significatif sur la survie (p=0,35) ni sur la décompensation de la cirrhose post procédure dans le groupe Dc Beads[139].

Survie sans progression

Dans l'étude de Kalva, la survie médiane sans progression d'une cohorte de patients cirrhotiques alcooliques Child Pugh A/B avec un CHC uni ou multifocal, n'était que de 5,1 mois[136] alors que Song *et al*, rapportaient une survie médiane sans progression de 11,7 mois chez des patients majoritairement BCLC B[140]. Dans cette dernière étude, en analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de progression tumorale étaient le taux d'AFP (cut off à 200ng/mL), le stade BCLC et le traitement par Dc Beads[140].

Survie sans récidive

Peu d'études font état de la survie sans récidive après chimioembolisation Dc Beads. En 2013, Malagari *et al*, dans un travail rétrospectif, ont rapporté un taux de survie sans récidive à 5 ans de 8,9%, chez des patients avec un CHC sur cirrhose Child Pugh A ou B, BCLC B, considérés en réponse complète après Dc Beads. Le délai médian de survenue de la récidive était de 18 mois[138]. Cette même équipe avait trouvé, en 2009, un taux de récurrence de 7,3% à 6 mois et de 45,7% à 1 an[141]. Une étude prospective de phase II a montré, en 2011, une survie sans récidive de 13,2 mois[142], confirmant les résultats de l'étude de Sacco *et al*, qui ont rapporté une survie sans récidive de 12,8 mois[143].

Réponse tumorale

Dans l'étude de Varela, le taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), évaluée par TDM à 6 mois, était de 75% et après un suivi médian de 27,6 mois[133]. Ce travail a ensuite été confirmé par l'étude monocentrique de Malagari, dans laquelle 62 patients cirrhotiques avec un CHC unique avaient montré, après un maximum de 3 séances de chimioembolisation Dc Beads, à 9 mois de suivi, un taux de réponse complète de 12,2% et un taux de réponse objective de 80,7%[144]. En 2012, Song *et al* ont observé un taux de réponse complète de 40% et un taux de réponse partielle de 60%, soit une réponse objective dans 100% des cas, selon les critères mRECIST, chez 10 CHC en échec de traitement par CEL[145]. Une autre évaluation de la réponse tumorale peut se faire en fonction de l'histologie. Ainsi, 77% des nodules de CHC traités par Dc Beads présentaient une nécrose complète lors d'une analyse anatomopathologique de foies explantés[146].

Tolérance

Des études récentes ont rapporté un profil de tolérance acceptable pour les procédures de CE Dc Beads. La majorité des effets indésirables rapportés sont considérés comme mineurs et constituent le syndrome post embolisation (hyperthermie, douleurs abdominales, asthénie, nausées) d'évolution très souvent favorable et aussi fréquent que pour les CEL (jusqu'à 86%)[140,139,9].

Le taux de mortalité à 30 jours, rapporté dans la littérature, varie de 0 à 3,7%[133]. Une étude prospective de phase II a rapporté deux cas de décès sur 20 patients, survenus dans les 30 jours post Dc Beads, sans lien avec la procédure selon les auteurs[147].

Le taux de complications sévères liées au traitement varie jusqu'à 19,5% dans l'étude de Malagari *et al*[141]. Ces complications décrites étaient des cas d'insuffisance hépatocellulaire aigüe, de rupture tumorale, d'épanchement pleural, de rupture de varices œsophagiennes, d'ulcère gastro duodénal et de péritonite bactérienne[135,133,148]. Il n'y a pas eu de décès lié à la procédure. Certains centres utilisent en routine une antibioprophylaxie qui encadrent les séances de CE Dc Beads[133] mais peu d'études ont confirmé le bénéfice de cette attitude[149]. D'autres complications, plus rares ont été rapportées : un cas d'alopécie après 2 séances de Dc Beads a été décrit par Ferrer *et al*[150] en 2010, 1 cas de myélotoxicité dans PRECISION V[9] et 1 dans l'étude de Ferrer[150].

Dc Beads et chimioembolisation lipiodolée

L'équipe de Lammer (PRECISION V)[9] a comparé pour la première fois en2009, la chimioembolisation Dc Beads et la chimioembolisation lipiodolée. Il s'agissait d'une étude internationale, prospective, multicentrique, randomisée, portant sur une cohorte de 212 patients cirrhotiques Child Pugh A/B avec un CHC non curable répartis en 2 groupes, l'un recevant une CE Dc Beads et l'autre une CEL. Il n'y avait pas de différence significative en terme de réponse tumorale selon les critères EASL à 6 mois (p=0,11) entre les deux groupes. Cependant, en analyse en sous-groupes, pour les patients aux stades les plus avancés de leur cirrhose et/ou de leur CHC (Child Pugh B, ECOG 1, atteinte bilobaire et CHC récurrent), les Dc Beads montraient une supériorité statistiquement significative pour les taux de réponse objective (p=0,038) tout comme la tolérance au traitement avec une réduction significative de la cytolyse hépatique ou des effets indésirables liés à la doxorubicine (p=0,0001)[9].

Concernant la survie à 1 et 2 ans, des études rétrospectives, comme celle l'équipe de

Dhanasekaran ou de Wiggermann, ont objectivé la supériorité des Dc Beads versus CEL (58 à 70% et 48% respectivement dans le groupe Dc Beads, versus 31 à 55% et 12% dans le groupe CEL p=0,016)[139,151]. Une méta-analyse de 2013, portant sur 700 patients, confirme ces résultats avec des survies à 1 et 2 ans significativement plus élevées dans le groupe Dc Beads (p=0,007). Il n'y a en revanche pas de différence pour les survies à 6 et 36 mois (p=0,72)[152].

Concernant le taux de réponse objective, les données sont contradictoires. Huang *et al* rapportent un taux de réponse objective plus élevé dans le groupe Dc Beads (p=0,0004)[152],tandis que 3 études, une prospective de phase II[153], et deux rétrospectives[151,154] n'ont pas montré de bénéfice en faveur du groupe Dc Beads.

Par ailleurs, une étude coréenne rétrospective de 2012, a montré, dans une population de patients porteurs d'un CHC sur cirrhose virale B, une supériorité en faveur des Dc Beads sur la progression du CHC (7,6 mois versus 11,7 mois, p=0,018)[140].

Le meilleur taux de réponse induit par les Dc Beads est probablement lié à leurs propriétés pharmacocinétiques avec une concentration de doxorubicine plus élevée et persistante au sein de la tumeur contrairement au lipiodol qui est plus rapidement éliminé[145] Figure 5.

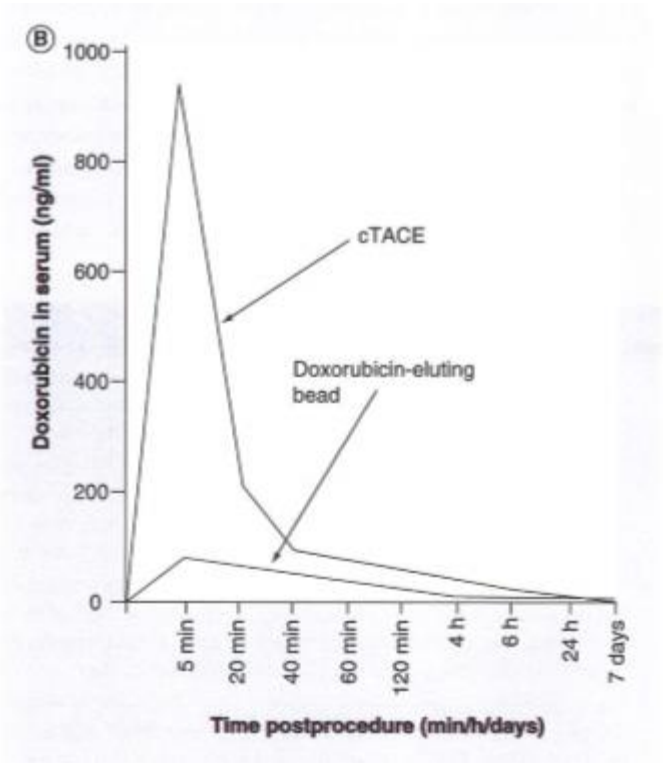

Figure 5. Concentration intra artérielle de doxorubicine en fonction du temps au cours d'une CEL (cTACE) et d'une CE Dc Beads. D'après Lewis *et al*[123].

Concernant la tolérance aux traitements, les données de la littérature sont controversées. Il n'y a globalement pas de différence entre les deux techniques comme le montrent Huang *et al*[152], notamment pour le syndrome post embolisation. Une perturbation des bilans hépatiques est fréquemment observée dans les jours qui suivent une chimioembolisation[152] et l'augmentation des transaminases est significativement moins élevée dans le groupe Dc Beads[152,90,153,143].

Dc Beads et embolisation

La valeur ajoutée d'un agent de chimiothérapie aux particules d'embolisation a été montrée au travers d'essais contrôlés, randomisés[155]. Un essai contrôlé randomisé récent de 87 patients comparant les Dc Beads avec l'embolisation à l'aide de particules de polyvinyle alcool sans chimiothérapie, a montré deux fois moins de récidives à 1 an et un délai médian de survie jusqu'à progression plus long dans le groupe Dc Beads (42,4 versus 36,2 semaines, p = 0,008). Le taux de réponse tumorale était significativement plus élevé dans le groupe Dc Beads versus embolisation seule à 9 et 12 mois (p = 0,04 et p = 0,006). Il n'y avait pas de différence à 6 mois et la survenue d'effets indésirables était identique dans les deux groupes[141]. De la même façon, alors que 77% des CHC traités par Dc Beads montrent une nécrose complète au plan histologique sur foies explantés, seulement 27% étaient nécrotiques après une embolisation seule[146].

Dc Beads et radioembolisation

Les études manquent, mais actuellement, un essai prospectif randomisé contrôlé visant à comparer la CE Dc Beads versus radioembolisation (TRACE), est en cours.

Dc Beads et transplantation hépatique

Une des limitations à la transplantation hépatique dans le CHC, est liée à la durée d'attente après inscription sur liste, exposant au risque d'évolution de la tumeur et donc de sortie de liste. Ce risque est estimé à 7,2% à 6 mois et 37,8% à 12 mois[63]. La chimioembolisation trouve sa place essentiellement en pré-transplantation dans le traitement des patients inscrits, dont le délai d'attente est estimé supérieur à 6 mois[5]. Nicolini *et al*, ont montré des taux de survie globale à 3 ans après transplantation hépatique de 73,9%, chez des patients qui avaient eu une CE Dc Beads en pré greffe. Le délai médian de récidive était de 17 mois et concernait 18,4% des patients greffés. Enfin, la survie sans récidive était significativement plus élevée dans le groupe de patients Dc Beads que dans le groupe CEL en pré greffe (87,4% versus 61,5%, p = 0,049)[52]. En analyse multivariée, l'absence

de traitement par Dc Beads avant transplantation hépatique était un facteur prédictif de récidive post transplantation hépatique[146].

La chimioembolisation trouve son intérêt également dans le down staging de la tumeur. En effet, l'objectif du down staging est de sélectionner les patients porteurs d'un CHC initialement exclus des critères de Milan mais dont le risque estimé de récidive post transplantation est faible[54]. Ainsi, la chimioembolisation est le traitement de première intention pour le down staging des CHC, suivie par la radiofréquence, la radioembolisation et la chirurgiehépatique[107] et permet un taux de succès du down staging jusqu'à 77%[156,157].

Cependant, la chimioembolisation Dc Beads expose à des complications vasculaires post transplantation hépatique comme de l'œdème, de la fibrose intimale, des thromboses ou encore de la nécrose, sans incidence en terme de survie à 10 mois[158]. Des cas de dissection intimale, pouvant conduire à la perte du greffon, ont également été rapportés avec la CEL[159].

Dc Beads et chirurgie hépatique

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué Dc Beads et chirurgie.

Dc Beads et RFA

Une étude pilote, prospective, simple bras, a montré une action synergique de la CE Dc Beads couplée à la radiofréquence[160]. Vingt patients ont été traités initialement par radiofréquence. Une imagerie était réalisée 2 heures plus tard, et ceux chez qui persistait une prise de contraste traduisant la persistance d'un résidu tumoral, ont bénéficié dans les 24 heures suivant la RFA, d'une CE Dc Beads. Soixante pour cent des patients étaient considérés en réponse complète à l'évaluation de contrôle, avec une très bonne tolérance du traitement. Seuls quelques cas de syndrome post embolisation modérés ont été observés.

Dc Beads et antiangiogéniques

Récemment, dans un étude rétrospective, Pinter *et al*, ont montré dans une cohorte de patients avec un CHC avancé (BCLC C) défini par un ECOG 1-2, un Child Pugh A ou B, un envahissement vasculaire ou des métastases extra hépatiques, traités soit par sorafenib (n=63) soit par chimioembolisation (lipiodolée ou Dc Beads n=34), l'absence de différence entre les deux traitements en termes de survie globale (9,2 mois dans le groupe

chimioembolisation versus 7.4 mois dans le groupe sorafenib, p=0,37) et de survie médiane sans progression. Seul le Child Pugh, en analyse univariée, était associé à une meilleure survie[161].

La combinaison de ces deux traitements fait l'objet de plusieurs études en cours. Bien que l'utilisation concomitante de ces deux traitements ne soit pas associée à une augmentation des effets indésirables, son efficacité reste à prouver[107]. Le rationnel physiopathologique de cette stratégie repose sur l'élévation du VEGF et d'autres marqueurs pro-angiogéniques au décours d'une chimioembolisation, secondaire à l'hypoxie induite[162]. Ce phénomène serait ainsi pro-carcinogène. C'est sur ces données que plusieurs études, bien que contradictoires ont été publiées. L'équipe de Pawlik a rapporté les résultats de son étude de phase II portant sur 35 patients (64% BCLC C). Ils étaient traités par 2 séances de CE Dc Beads en moyenne et le traitement par sorafenib avait été débuté une semaine avant, pour une durée médiane de 71 jours. Le contrôle de la maladie était de 100% et le taux de réponse objective de 58% selon les critères EASL. Soixante-dix-sept pour cent des patients ont rapporté une toxicité de grade 3 ou 4 au cours de l'étude, essentiellement des cas d'asthénie, d'anorexie ou de cytolyse hépatique[163]. Dans une méta analyse publiée en 2014, recensant les résultats de 17 études, les auteurs montraient une supériorité de la bithérapie chimioembolisation (lipiodolée et Dc Beads) + sorafenib versus chimioembolisation seule (Dc Beads ou lipiodolée) sur la survie sans progression qui variait de 7 à 9 mois (HR 0,76, p<0,001). Il n'y avait pas de différence sur la survie globale qui variait de 12 à 27 mois (HR 0,81, p = 0,06)[164].

Les résultats préliminaires de l'essai de phase II SPACE incluant 307 patients sont en faveur de la bithérapie sur le critère de jugement principal, temps jusqu'à la progression, avec un HR=0,797 (p=0,072), pour un risque α prédéfini de 0,15, mais pas sur la survie globale ni sur le temps jusqu'à impossibilité de traiter ; HR=0,89(p = 0,295) et HR=1,58 (p=0,999) respectivement, (d'après la communication orale de R. Lencioni abstract 154).

Un essai randomisé, en double aveugle de phase III (PRODIGE 16) évaluant la CE Dc Beads combinée au sunitinib à la dose de 37,5mg/j ou à un placebo chez des patients atteints de CHC Child Pugh A avec un score OMS ≤ 2, est en cours.

ETUDE

Objectif

L'utilisation des particules Dc Beads a été effectuée au CHU de Poitiers à partir de 2006.

Bien que ces dernières années, des études ont publié des résultats prometteurs concernant la CE Dc Beads, aucune étude actuelle n'évalue clairement la survie globale à 3 ans dans des populations de patients cirrhotiques d'origine éthylique. Ainsi, l'objectif de cette étude était d'évaluer la survie globale à 3 ans des patients porteurs d'hépatopathie alcoolique, traités par chimioembolisation par Dc Beads. Les objectifs secondaires étaient l'identification de facteurs pronostics de survie et la tolérance au traitement.

Patients et Méthodes

Caractéristiques des patients

Après analyse du registre informatique du département de radiologie interventionnelle du centre hospitalo-universitaire de Poitiers, l'ensemble des patients de plus de 18 ans, ayant eu une chimioembolisation sélective avec Dc Beads pour un CHC entre Juillet 2006 et Octobre 2013 a été recensé. Les patients ayant eu un traitement antérieur par chimioembolisation lipiodolée ou radiofréquence datant de moins de 12 mois ont été exclus, ainsi que ceux pour lesquels les chimioembolisations sélectives ont été réalisées à l'aide d'une autre particule d'embolisation que les DcBeads, et ceux pour lesquels des difficultés techniques ou l'absence de blush à l'artériographie ont rendu impossible le geste.

Pour chacun des patients, les données démographiques, biologiques et radiographiques ont été récupérées à partir de la base de données informatisées du CHU de Poitiers (Télémaque, CyberLab® et système d'archivage MacKesson® pour l'imagerie) et des archives de l'hôpital pour les données antérieures à 2009. Le diagnostic de CHC était retenu soit à partir des critères de Barcelone[5] soit à partir des données histologiques lorsque la biopsie hépatique avait été réalisée. Le calcul des scores BCLC et MELD a été fait rétrospectivement tout comme le recueil des données biologiques et la tolérance au traitement à partir des courriers et/ou du dossier médical.

Indications

L'indication de la chimioembolisation a été retenue au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'au moins un hépato gastro entérologue, un chirurgien hépatique, d'un radiologue et d'un oncologue. La chimioembolisation était indiquée quand le CHC ne relevait pas des critères de transplantation, de résection ou de radiofréquence, ou chez les patients inscrits sur liste de greffe hépatique quand le délai estimé d'attente était supérieur à 6 mois.

Procédure CE Dc Beads

Tous les patients ont reçu au moins une séance de chimioembolisation par Dc Beads. Sous anesthésie locale, un cathéter de 5F était inséré dans l'artère fémorale commune droite (ou gauche si nécessaire). Le tronc cœliaque, et, en fonction des données de l'imagerie hépatique réalisée avant la CE Dc Beads, l'artère mésentérique supérieure si besoin, étaient cathétérisés au moyen d'un cathéter. Une artériographie était alors réalisée par l'injection d'un produit de contraste non iodé. Dans un second temps, après identification, les artères segmentaires nourricières de la tumeur étaient cathétérisées, le plus fréquemment avec un microcathéter 2,8/3F (Progreat, Terumo) ou 2,3/2,8F si nécessaire (Rapid Transit, Codman). Les billes étaient chargées de doxorubicine à la dose de 37,5mg/mL. La procédure était réalisée avec des billes de tailles différentes appréciée par le radiologue, 100-300 µm, 300-500 µm ou 500-700 µm (Biocompatibles, UK) selon les recommandations du laboratoire Biocompatibles. La dose maximale utilisée de doxorubicine par patient était de 150mg par cure. Une fois le microcathéter en place, les billes étaient mélangées dans 8 à 15mL de produit de contraste et administrées à la vitesse de 0.5mL/min. La dose administrée était adaptée pour obtenir une dévascularisation complète de la lésion cible, sans dépasser 150mg. Aucun autre matériel n'était utilisé au cours de la procédure sauf en cas de saignement intra tumoral. Dans ce cas, des particules de gélatine résorbable (Gelfoam) étaient injectées pour emboliser l'artère nourricière. Si au cours de l'artériographie, le blush n'était pas visualisé, la chimioembolisation était réalisée via l'artère segmentaire nourricière qui alimentait la tumeur, repérée au préalable sur l'imagerie initiale. Si celle-ci n'était pas authentifiée sur l'imagerie, la procédure était contre indiquée et la patient, exclu de l'étude. En cas d'atteinte bilobaire, les différents nodules étaient traités au cours de la même séance, sans dépasser la dose maximale de doxorubicine. Si le

traitement local n'était pas total, un complément de chimioembolisation Dc Beads était effectué au cours d'une autre séance. En fin de procédure, une nouvelle angiographie était réalisée pour s'assurer de la disparition du blush.

Tolérance

La tolérance au traitement était évaluée par relecture des dossiers médicaux et infirmiers. Ont été rapportés notamment la douleur, les nausées et les vomissements. Le protocole de chimioembolisation prévoyait systématiquement une prophylaxie par antibiotiques (amoxicilline + acide clavulanique 1g 2/j 5 jours ou ofloxacine 200mg 2/j + métronidazole 500mg 3/j en cas d'allergie à l'association amoxicilline + acide clavulanique) afin de prévenir une surinfection de nécrose[7]. Nous avons également recueilli les complications per procédure.

Evaluation

Un contrôle radiologique a été effectué systématiquement un mois après la séance de chimioembolisation par TDM 4 phases ou IRM. Les critères de réponse retenus étaient ceux de l'EASL et de mRECIST.

La réponse complète correspondait à la disparition de tout rehaussement vasculaire au temps artériel de la lésion cible, la réponse partielle, à la disparition d'au moins 30% (mRECIST) ou 50% (EASL) des diamètres les plus longs de la partie viable de la lésion cible, la réponse stable, à l'absence des critères précédents et la progression, à une augmentation de la taille du rehaussement artériel de la lésion cible> 20% (mRECIST) ou 25% (EASL) ou/et à l'apparition de nouvelles lésions.

Le patient était considéré en progression lorsque de nouvelles lésions apparaissaient sur l'imagerie à M1 et en récidive lorsque qu'une imagerie montrait une nouvelle lésion ou alors un rehaussement de la lésion primitive alors que celle-ci avait été considérée en rémission complète à 1 mois.

Survie

Les taux de survie globale ont été examinés à partir de la date de la première CE Dc Beads, à 1, 2 et 3 ans puis en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de la cirrhose, du stade BCLC et du MELD, du Child Pugh, de la taille de la tumeur, du nombre de nodule, de l'AFP, du score AFP, de la prise de propranolol qui reflétait la présence d'une hypertension portale et de la réponse tumorale radiologique à M1 selon les critères radiologiques mRECIST et EASL.

Le score AFP a été calculé à partir des 3 variables ; alpha-foetoprotéine, nombre de nodules et diamètre du plus gros des nodules, Tableau 2.

Tableau 2. Score AFP, d'après Duvoux *et al*[165]

Variables	β coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter, *cm*			
≤3	0	1	0
3–6	0.272	1.31	1
>6	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1–3	0	1	0
≥4	0.696	2.01	2
AFP level, *ng/mL*			
≤100	0	1	0
100–1000	0.668	1.95	2
>1000	0.945	2.57	3

L'ensemble des éléments suivants a également été recueilli :

- La survie jusqu'à transplantation, définie comme l'intervalle de temps entre la 1ère CE Dc Beads et la transplantation hépatique.
- La survie sans récidive, définie par l'intervalle de temps entre l'obtention d'une réponse complète radiologique (1ère CE Dc Beads) et une récidive tumorale.
- La survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la 1ère CE Dc Beads et l'introduction du sorafenib ou le décès chez les patients n'ayant pu bénéficier du sorafenib.

Les patients greffés après CE Dc Beads ont été considérés exclus vivants, la date de la greffe correspondant à la date de sortie de l'étude.

Les autres prises en charges thérapeutiques qui ont pu faire suite à la CE Dc Beads, notamment : la chirurgie, les soins de confort, la surveillance, la radiothérapie stéréotaxique, la chimioembolisation lipiodolée, la radioembolisation, ont été rapportées.

ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et/ou pourcentage et comparées à l'aide d'un test du Chi2 ou de Fisher exact. Les variables quantitatives sont présentées par la médiane (minimum-maximum) ou la moyenne (écart type). Les courbes de survie ont été réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du Log Rank. L'analyse multivariée de la survie a été étudiée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels, le modèle de Cox. Les tests étaient significatifs pour un $p < 0.05$. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SAS version 9.3.

RESULTATS

Il s'agissait d'une étude de cohorte historique, menée de Juillet 2006 à Octobre 2013. Deux cent onze patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire ont eu une CE Dc Beads. Trente-neuf patients ont été exclus et 172 patients ont été analysés, Figure 6.

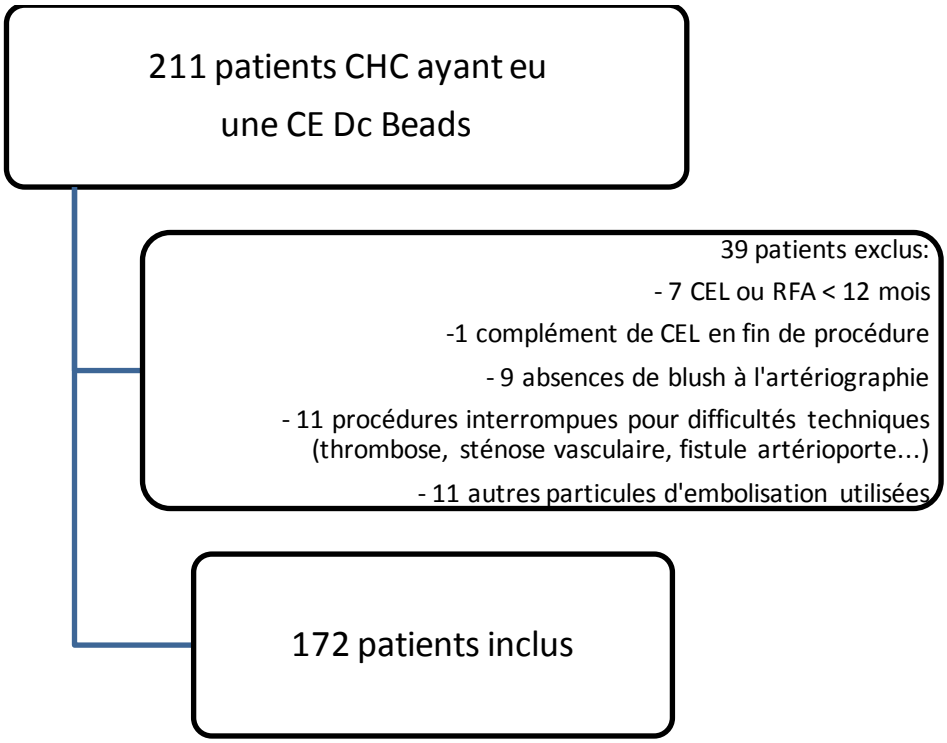

Figure 6. Flow Chart de l'étude

Les caractéristiques des patients à l'inclusion, à la date de la première CE Dc Beads, sont détaillées Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des patients à l'inclusion.

Patients n	172
Age années	66 ± 9,5
Sexe H/F (%)	149(86,6) / 23(13,4)
Foies non cirrhotiques n (%)	15 (8,7)
Cirrhoses n (%)	157 (91,3)
Virus	29 (18,5)
OH seul	86 (54,8)
NASH (+/- OH)	38 (24,2)
Autres (CSP/hémochromatose)	4 (2,5)
Inscrits sur liste n (%)	45 (26,2)
Anatomopathologie n (%)	43 (25)
Child Pugh A/B/C n	133/21/1
< B7 n (%)	133 (77,3)
≥ B7 n (%)	19 (11)
Meld	9,4 ± 3,5
BCLC A/B/C n (%)	62(36) / 106(61,6) / 4(2,4)
Propranolol n (%)	31 (18)
CHC ≥ 50mm n (%)	94 (54,7)
CHC < 50mm n (%)	77 (44,8)
Uninodulaire n (%)	101 (58,7)
Multinodulaire n (%)	71 (41,3)
Taux AFP (ng/mL)	240 ± 1045
> 200 n (%)	24 (14)
≤ 200 n (%)	140 (81,4)
Score AFP	
> 2 n (%)	50 (30,7)
≤ 2 n (%)	113 (69,3)
Nombre de CE DC Beads	259
Nombre de nodules traités /cure	1,6
Nombre de cures/patient	1,4

Parmi ces patients, 18 avaient des antécédents néoplasiques anciens, considérés en rémission (3 reins, 3 ORL, 2 poumons, 3 colons, 1 urothélial, 5 prostates, 1 lymphome). Pour le diagnostic de CHC, les critères de Barcelone ont pu être appliqués pour 129 patients et 43 biopsies hépatiques ont été effectuées pour obtenir le diagnostic. Deux cent cinquante-neuf séances CE Dc Beads ont été réalisées. Le nombre moyen de nodules traités par séance était de 1,6.

Le temps de suivi médian à partir de la date de la 1ère CE Dc Beads était de 27 mois (2-81).

Survie globale

La survie à 1, 2 et 3 ans était de 82,8%, 58,3% et 38,8%. Sur les 71 décès survenus au cours du suivi, 66 étaient liés à la progression du CHC ou à une complication de la cirrhose et 5 n'étaient pas relatifs à l'hépatopathie (1 choc hémorragique sur ulcère gastroduodénal, 1 syndrome coronarien aigu, 1 choc anaphylactique, 1 accident vasculaire cérébral ischémique et 1 embolie pulmonaire). La survie globale était de 30 mois.

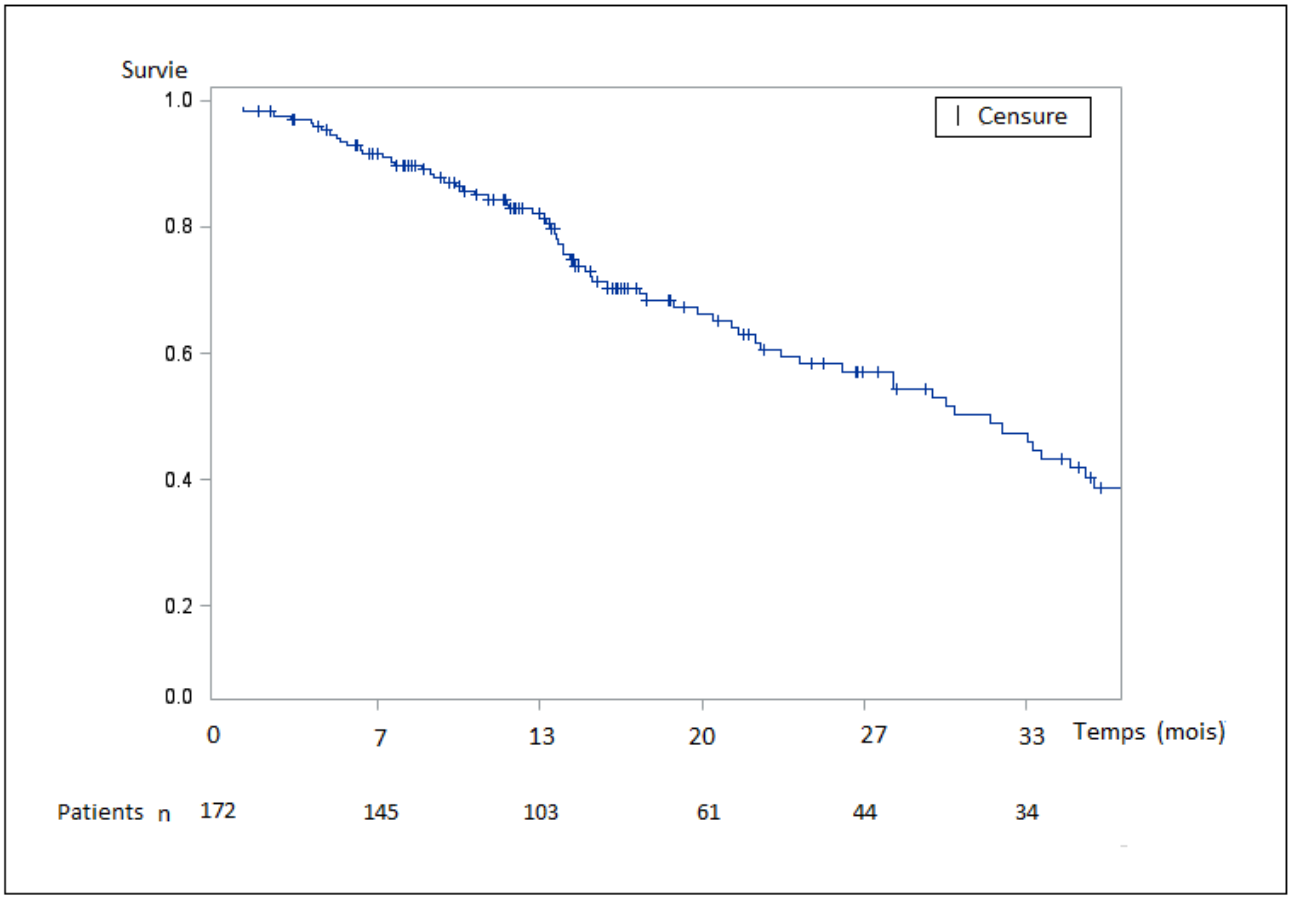

Figure 7. Courbe de survie globale à 3 ans

Facteurs prédictifs de survie

Survie selon l'âge

Chez les patients âgés de 65ans et plus, soit 88 patients, les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 79,8%, 55,3% et 37,6%. Il n'y avait pas de différence significative concernant la survie entre les patients ≥ 65ans et ceux < 65ans (p = 0,40).

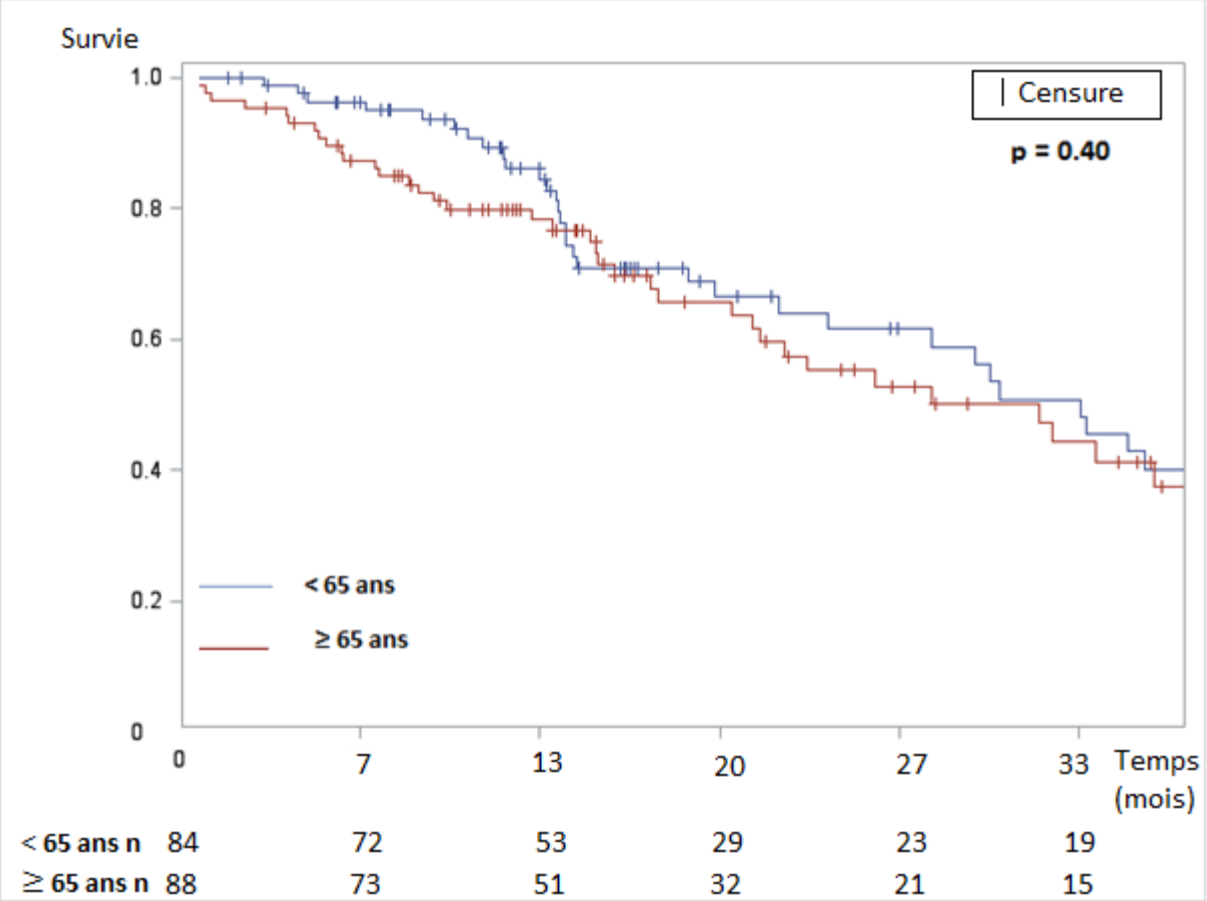

Figure 8. Courbes de survie selon l'âge

Survie selon le sexe

Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale entre les hommes et les femmes (p = 0,42). A 1 an et 3 ans respectivement, la survie était de 80,3% et 57,0% chez les femmes contre 83,3% et 33,8% chez les hommes.

Survie selon les étiologies

Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie entre les différentes étiologies : OH, NASH +/- OH, virus et foie sain (p = 0,30).

Survie selon le Child Pugh

Dix-neuf patients avaient un Child Pugh ≥ B7. Leurs survies à 1, 2 et 3 ans étaient de 69,2%, 52,8% et 26,4% contre 85,2%, 57,2% et 40,0% chez les patients < B7, sans différence significative entre les deux groupes (p = 0,29).

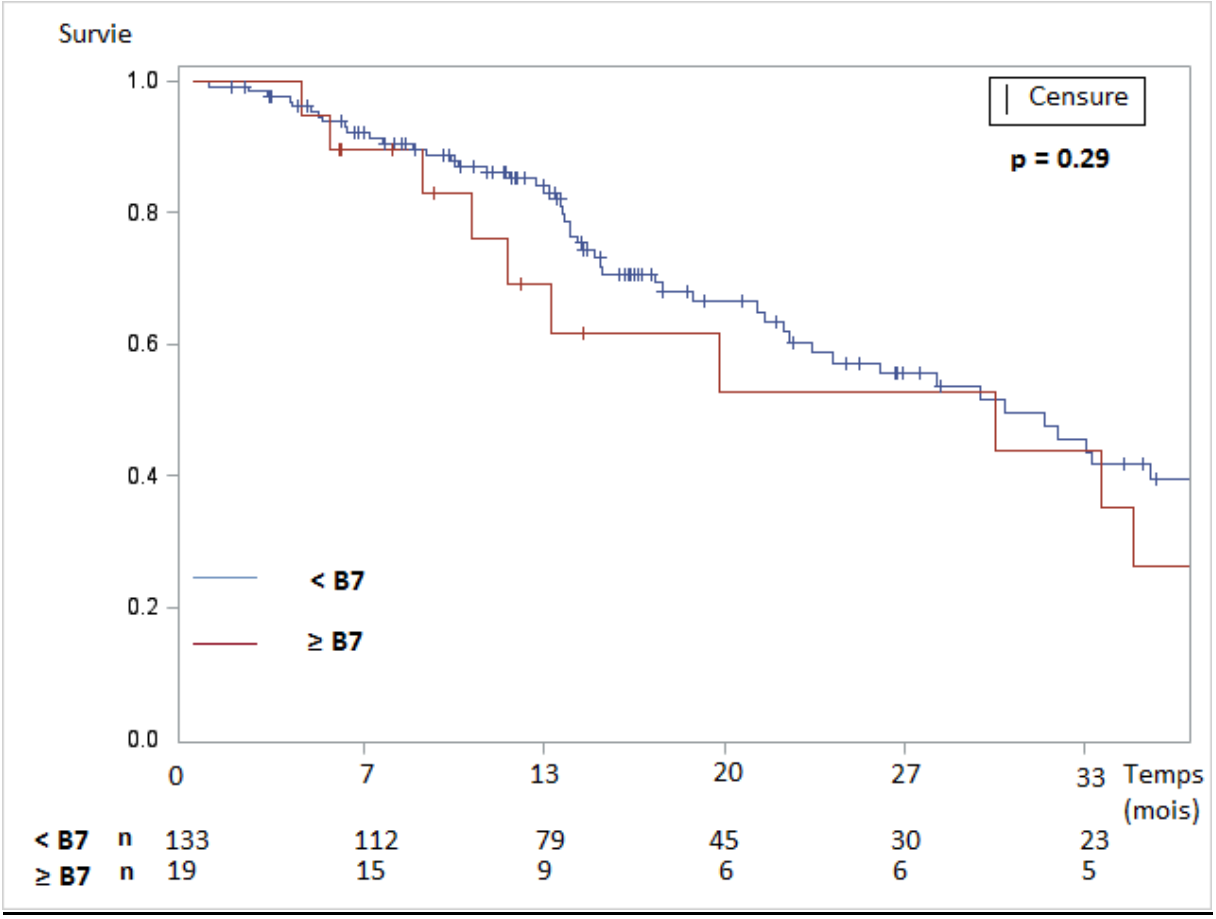

Figure 9. Courbes de survie en fonction du Child Pugh.

Survie selon le score BCLC

Les patients BCLC A ont été considérés comme non éligibles au traitement curateur du fait d'un âge trop avancé, d'une impossibilité technique pour la RFA ou du refus de certains, de la chirurgie ou de la transplantation. Soixante-deux patients étaient BCLC A versus 110 patients regroupés en BCLC B-C. Leurs survies globales à 1, 2 et 3 ans étaient de 89,2%, 70,0% et 53,7% et de 79,7%, 53,5% et 33,5% respectivement (p = 0,07).

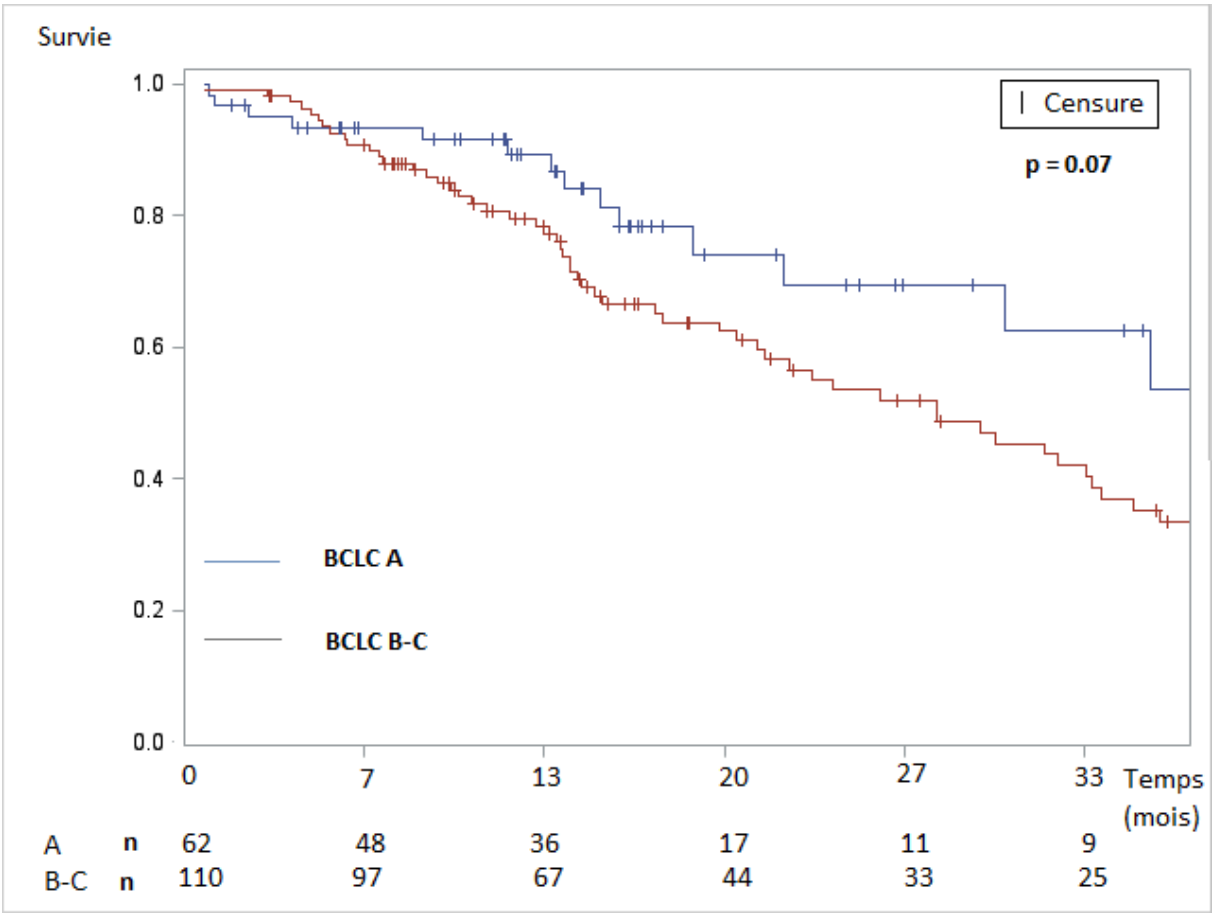

Figure 10. Courbes de survie en fonction du score BCLC

Survie selon le MELD

Vingt-cinq patients avaient un score de MELD ≥ 12 contre 123 qui avaient un score < 12. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes avec des survies à 1, 2 et 3 ans, de 86,3%, 64,0% et 25,6% et de 83,8%, 55,4% et 37,6% respectivement (p = 0,92).

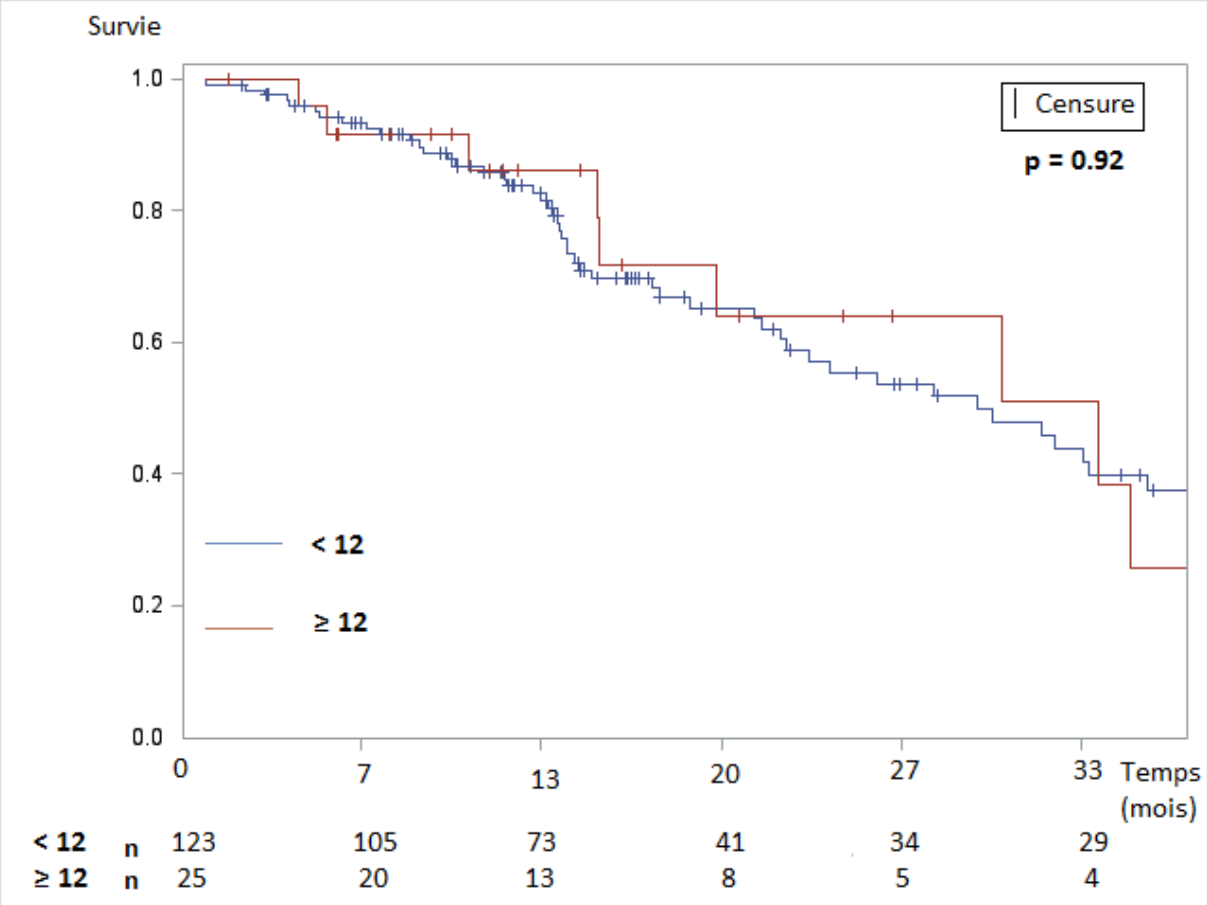

Figure 11. Courbes de survie selon le score MELD

Survie selon le taux d'AFP

Dans le groupe des patients avec un taux d'AFP > 200 ng/mL (24 patients), les survies à 1, 2 et 3 ans étaient de 78,0%, 38,4% et 15,4% versus 84,3%, 62,3% et 42,0% pour les 140 patients ayant un taux ≤ 200ng/mL. La différence entre les deux groupes était significative, p = 0,007.

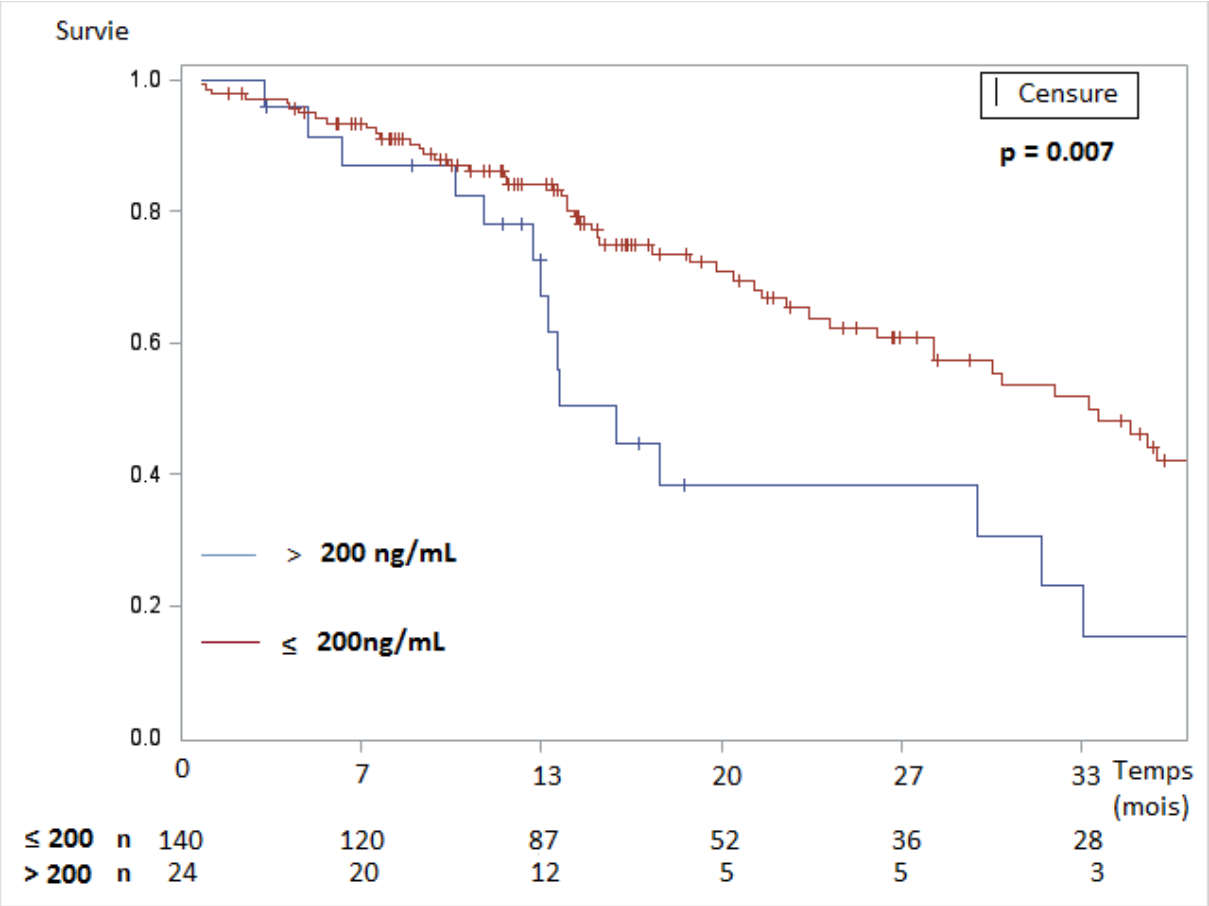

Figure 12. Courbes de survie selon le taux d'AFP

Survie selon le score AFP

Cent treize patients avaient un score AFP ≤ 2. Leur survie à 1, 2 et 3 ans étaient de 85,0%, 61,0% et 37,1%. Les survies des 50 patients ayant un score AFP > 2 étaient de 79,2%, 54,0% et 36,1% à 1, 2 et 3 ans respectivement. Il n'y avait pas de différence significative.

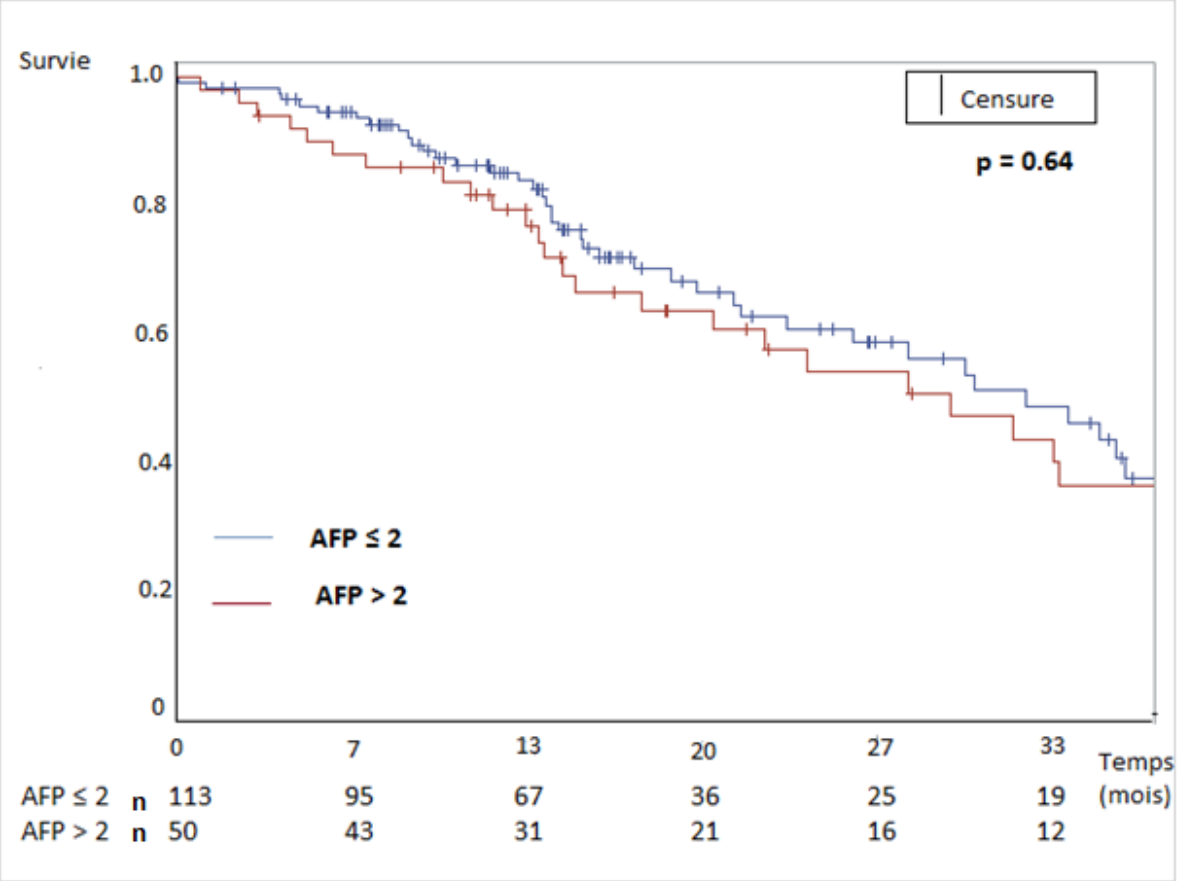

Figure 13. Courbes de survie selon le score AFP

Survie selon la réponse tumorale

EASL

Deux cent quarante-neuf réponses sur l'ensemble des CE Dc Beads ont pu être analysées. L'étude de la réponse globale des 249 CE Dc Beads montrait une réponse complète dans 65 cas (26,1%), une réponse partielle dans 97 cas (38,9%), une stabilité des lésions dans 42 cas (16,9%) et une progression du CHC dans 45 cas (18,1%). Dès la 1ère séance CE Dc Beads, 44 patients étaient en réponse complète et 128 patients ont été regroupés en réponse partielle, stabilité des lésions et progression. De même, les survies à 1, 2 et 3 ans étaient de 89,7%, 76,2% et 60,0% et de 80,4%, 52,4% et 32,8% respectivement (p = 0,01).

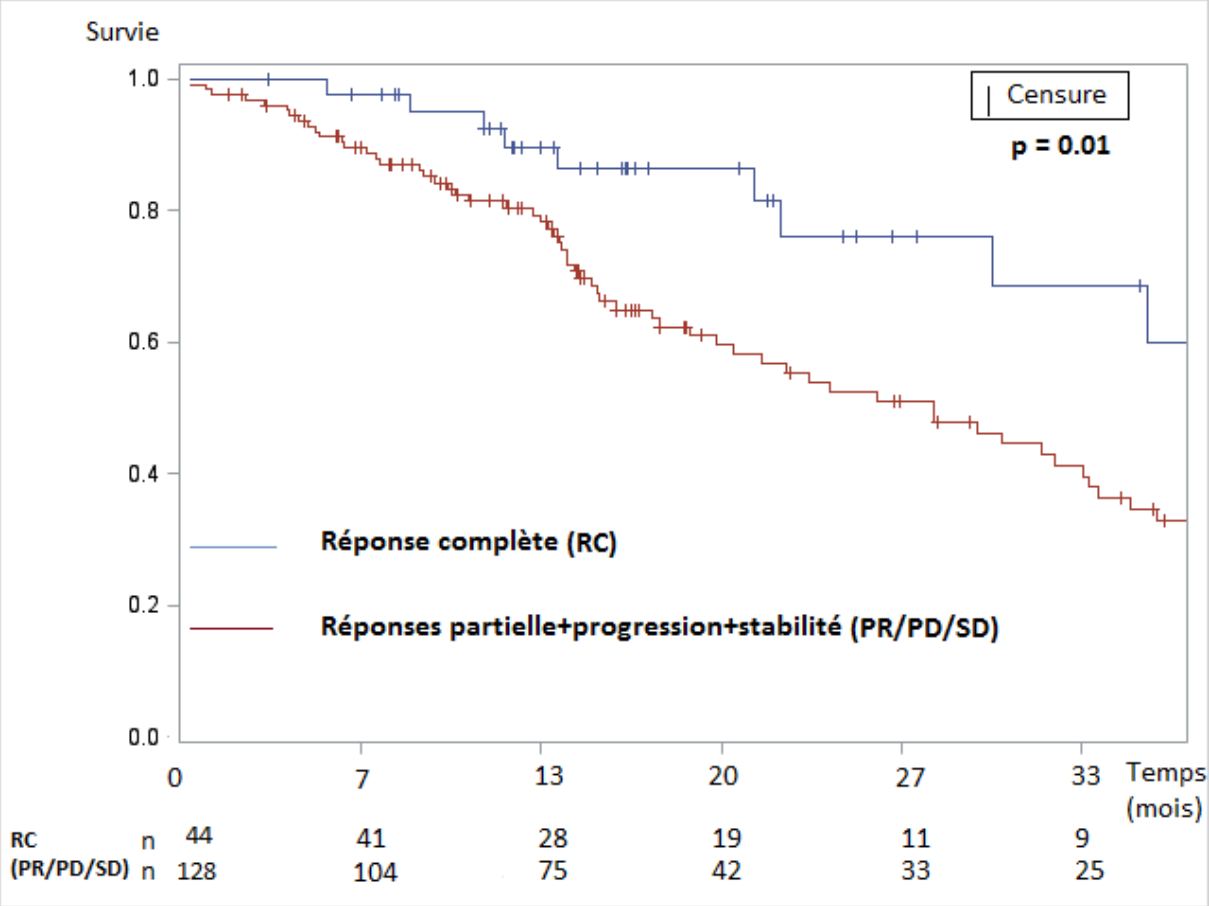

Figure 14. Courbes de survie selon la réponse radiologique de la 1ère CE Dc Beads (en fonction des critères EASL)

mRECIST

Deux cent quarante-neuf réponses sur l'ensemble des CE Dc Beads ont pu être analysées. L'étude de la réponse globale des 249 CE Dc Beads montrait une réponse complète dans 65 cas (26,1%), une réponse partielle dans 111 cas (44,6%), une stabilité des lésions dans 28 cas (11,2%) et une progression du CHC dans 45 cas (18,1%). Dès la 1ère séance CE Dc Beads, 44 patients étaient en réponse complète et 128 patients ont été regroupés en réponse partielle, stabilité des lésions et progression. Les survies à 1, 2 et 3 ans étaient de 89,7%, 76,2% et 60,0% et de 80,4%, 52,4% et 32,8% respectivement (p = 0,01).

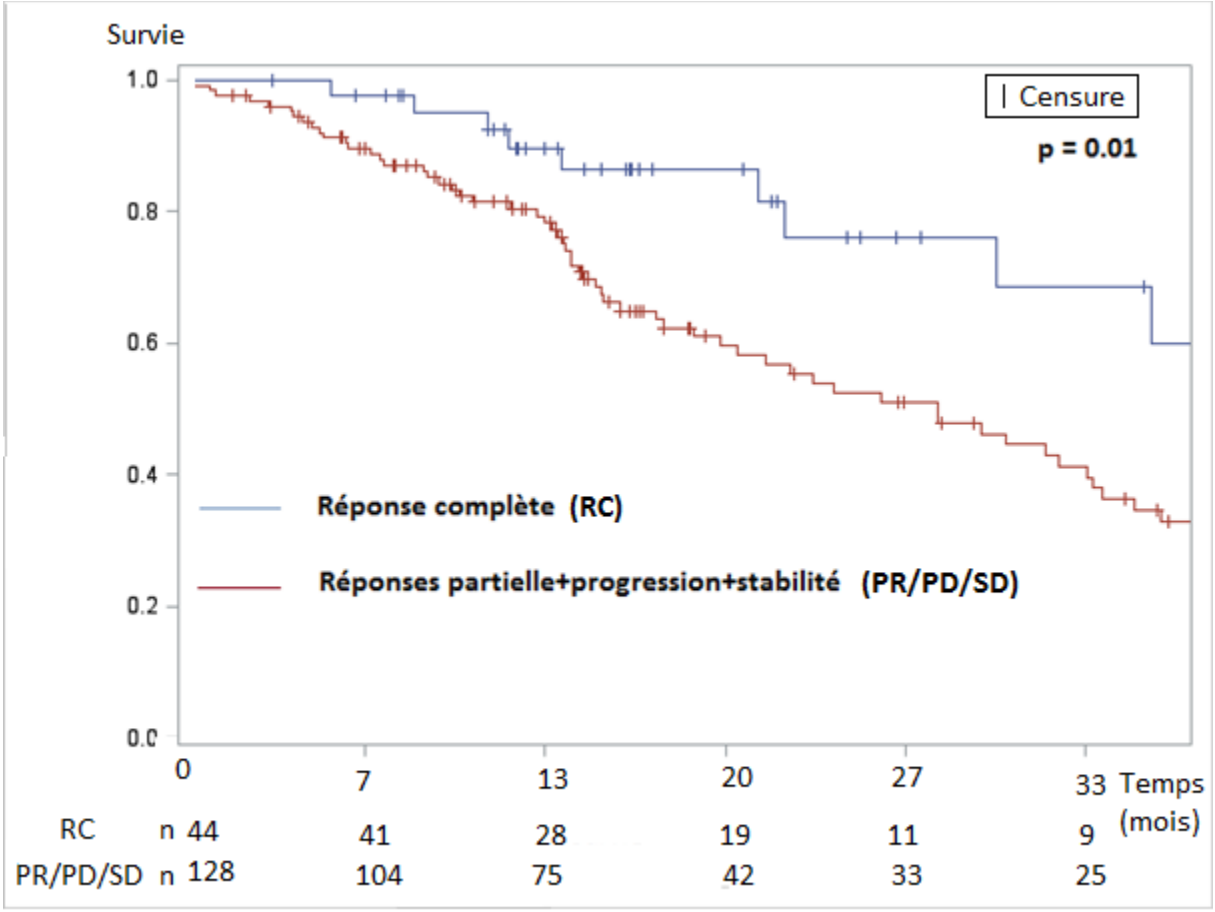

Figure 15. Courbes de survie selon la réponse radiologique à la 1ère CE Dc Beads (en fonction des critères mRECIST)

Survie selon la prise de propranolol

Lors de la 1ère CE Dc Beads, 31 patients prenaient du propranolol. Leurs survies à 1, 2 et 3 ans étaient de 82,6%, 50,1% et 25,1% contre 83,0%, 60,0% et 40,2% dans le groupe des patients qui n'étaient pas sous propranolol, sans différence significative entre les deux groupes (p = 0,58).

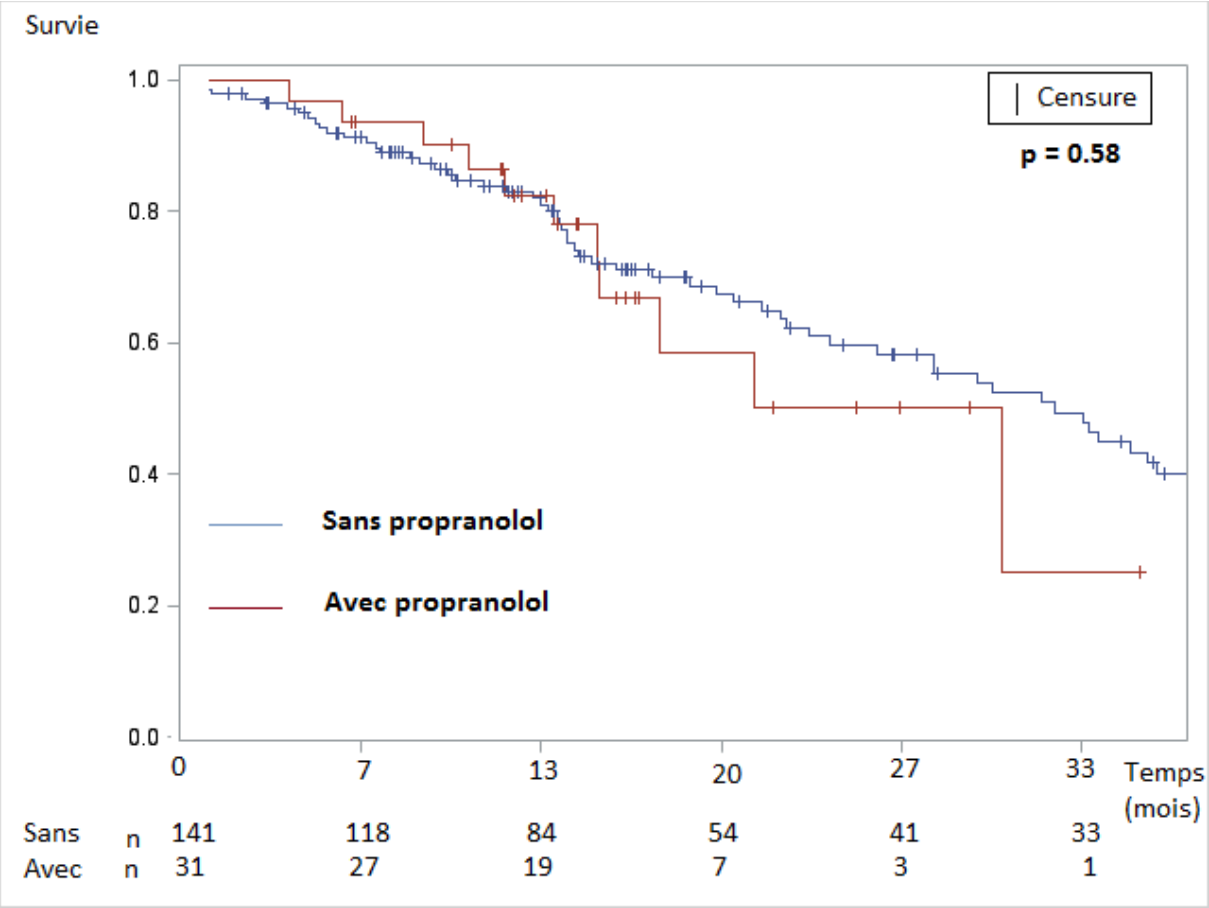

Figure 16. Courbes de survie en fonction de la prise de propranolol

Survie selon la taille tumorale

Les taux de survie pour les tumeurs de moins de 5 cm (77 patients) à 1, 2 et 3 ans, étaient de 88,5%, 71,4% et 50,2% versus 78,4%, 49,3% et 31,6% pour le groupe des tumeurs ≥ 5 cm (p = 0,02).

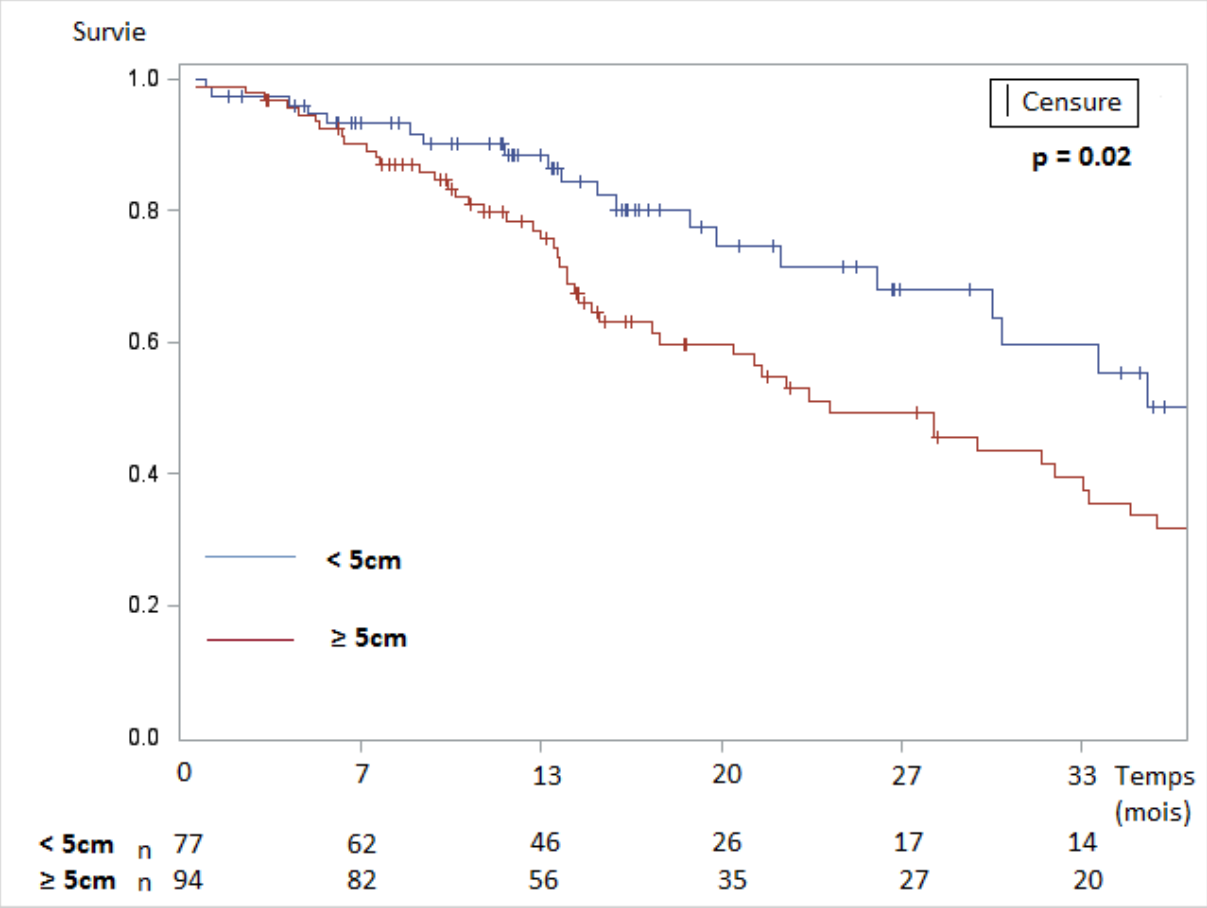

Figure 17. Courbes de survie selon la taille tumorale

Survie selon le nombre de nodule

Soixante et onze patients avaient un CHC multifocal, avec plus d'un nodule. Les survies globales étaient de 81,8%, 50,7% et 33,2% à 1, 2 et 3 ans contre 83,5%, 64,0% et 42,7% pour les patients avec un CHC uni-nodulaire (p = 0,16).

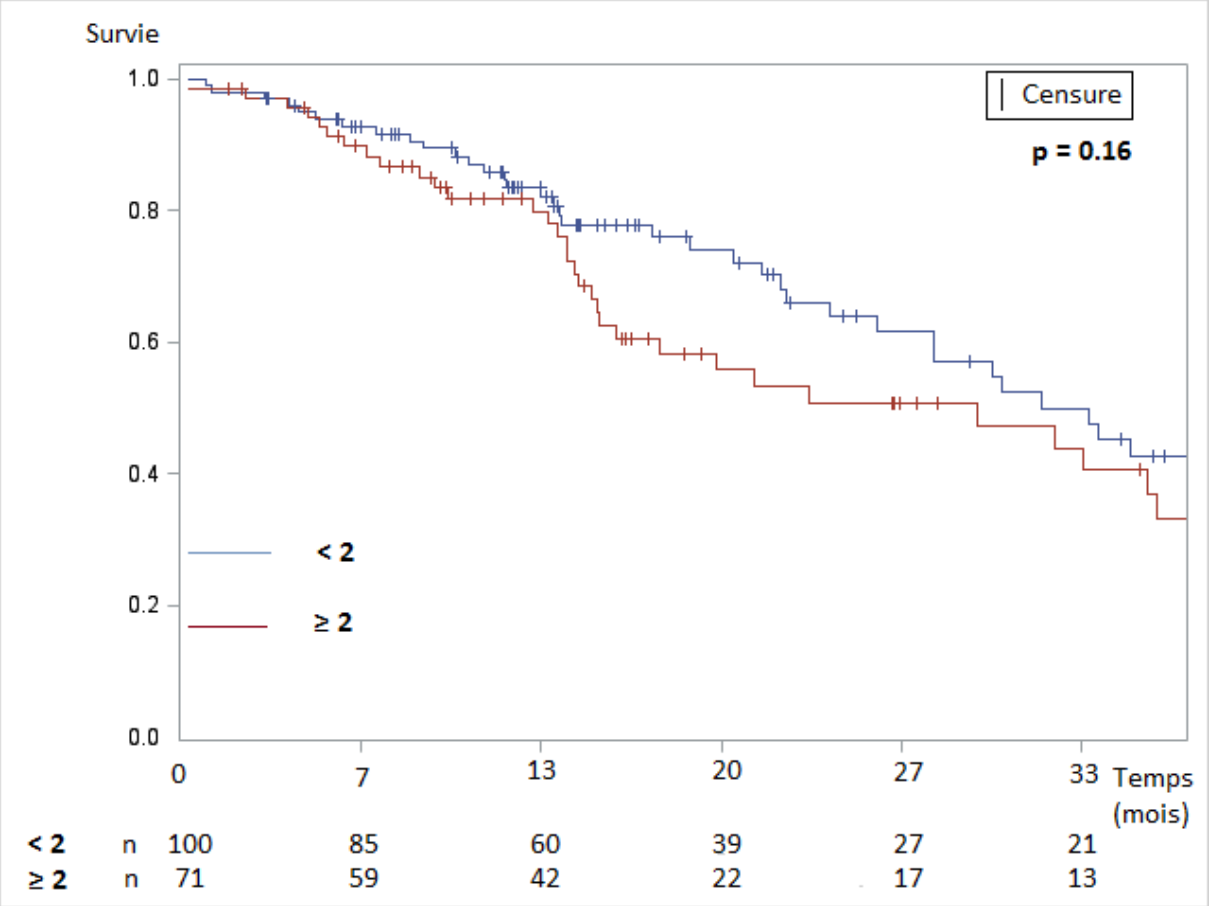

Figure 18. Courbes de survie en fonction du nombre de nodule(s).

Analyse multivariée

Tandis que l'analyse univariée a montré 3 facteurs pronostics de survie (taille tumorale, taux d'AFP et réponse radiologique initiale), après ajustement selon l'âge, l'analyse multivariée a permis de mettre en évidence deux facteurs pronostics favorables indépendants : la réponse complète radiologique initiale (mRECIST) à l'issue de la première cure et le taux d'AFP, Tableau 4.

Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de survie.

Facteurs	Analyse univariée (log rank) p	Analyse multivariée (modèle de Cox)		
		RR	95%CI	p
Absence de réponse complète mRECIST	0.01	2.4	1.1-5.0	0.023
AFP> 200ng/mL	0.007	2.0	1.1-3.7	0.021

RR Risque Relatif, CI Intervalle de Confiance

Survies sans récidive, jusqu'à transplantation et sans progression

Parmi les 44 patients en réponse complète après la première cure, 23 n'ont pas présenté de récidive et 21 (47,0%) ont récidivé. La médiane de survie sans récidive était de 7 mois (1-37). Sur les patients qui ont récidivé après leur 1ère cure de Dc Beads, 7 étaient en soins de confort, 1 a été traité par CEL, 1 patient a eu de la radiothérapie stéréotaxique puis une chirurgie, 1 a eu de la radiofréquence, 5 ont été mis sous sorafenib, 4 ont eu une surveillance seule, 1 a été greffé et 1est toujours sur liste d'attente de greffe. Sur les 21 patients qui ont récidivé, 11 sont décédés.

Quatre-vingt-quatre patients ont montré une progression du CHC et le délai médian jusqu'à progression, c'est-à-dire mise sous sorafenib ou survenue du décès était de 23 mois (19-30).

Enfin, sur 45 patients inscrits sur liste lors de la première CE Dc Beads, 25 ont été greffés dont 1 patient dont le down staging a été efficace, après un délai médian de 12 mois (2-30) après la 1ère cure.

Tolérance

Effets secondaires

Les effets secondaires de la chimioembolisation ont été marqués par le syndrome post embolisation associant douleurs, fièvre et nausées et qui apparaissaient au décours immédiat de la procédure. Les données concernant la tolérance au traitement étaient disponibles pour 249 cures. Il y a eu 67 (27,0%) plaintes douloureuses ayant nécessité un traitement antalgique, 24 (9,6%) syndromes fébriles, et 15 (6,0%) cas de nausées. Le syndrome post-embolisation a concerné 84 cures soit 33,7% CE Dc Beads.

Syndrome post embolisation et taille de billes

Le tableau 5 résume les PES dans les différents sous-groupes de patients en fonction de la taille des billes (248 données disponibles). Sept PES sont survenus chez des patients pour lesquels les données des billes sur les compte rendus de CE n'étaient pas exploitables.

Tableau 5. PES en fonction de la taille des billes

Taille billes (µm)	100-300	300-500	500-700	P
Nb PES /Nb cures (%)	2/7 (28,6%)	53/180 (29,4%)	22/61 (36,1%)	0,59

Nb = nombre

Syndrome post embolisation et taille tumorale

Le nombre de PES dans le sous-groupe des patients ayant une tumeur ≥ 5cm était de 51 (40,2%) sur les 256 données exploitables, contre 33 (25,6%) dans le groupe des tumeurs < 5cm (p = 0,013), Tableau 6. Trois cas d'alopécie modérée ont été recensés.

Tableau 6. PES en fonction de la taille du CHC

Taille du CHC (cm)	≥ 5	< 5	P
Nb PES / Nb cures (%)	51/127 (40,2%)	33/129 (25,6%)	0,013

Nb = nombre

Complications majeures

On trouvait 21 complications soit 8,1% sur les 259 séances de CE Dc Beads. Parmi les complications per-procédure, on notait : 1 dissection de l'artère hépatique gauche et 2 cas de saignement actif traités par embolisation au cours de la même séance. Parmi les complications survenues au décours de la cure, on recensait : 1 cas d'ulcère gastrique non hémorragique, 1 hématome du psoas iliaque droit sous anticoagulants drainé par voie chirurgicale, 1 défaillance hépatocellulaire avec décompensation œdémato-ascitique, 2 éruptions papuleuses urticariantes dont une géante à J1, résolutive sous anti histaminiques et corticoïdes, 2 abcès hépatiques, 3 cas de cholangite ischémique, 2 cas d'hématome au point de ponction, 1 cholécystite ischémique, 1 hémopéritoine à J7 traité par embolisation et 1 pancréatite aigüe sévère stade Balthazar D. Un patient a présenté à la fois un syndrome coronarien aigu avec modification de l'électrocardiogramme et élévation de la troponine sans anomalie à la coronarographie, un abcès hépatique et une cholécystite ischémique opérée à J9.

Un seul patient est décédé de ses complications, à savoir d'une défaillance hépatique 30 jours après la cure de CE. Le taux de mortalité lié à la CE Dc Beads était < 1%.

Quatorze de ces complications majeures sont survenues lors des CE Dc Beads avec des billes de taille 300-500 µm et 5 avec des billes plus grosses 500-700 µm sur un total de 241 données disponibles. Il n'y avait pas de différence significative en termes de complications majeures entre les deux groupes, Tableau 7.

Tableau 7. Complications majeures en fonction de la taille des billes

Taille billes (µm)	300-500	500-700	P
Nb complications/ Nb cures (%)	14/180 (7,8%)	5/61 (8,2%)	1

Nb = nombre

DISCUSSION

Survie

L'objectif de notre étude était d'évaluer la survie à long terme après traitement par CE Dc Beads chez des patients avec un CHC non résécable sur un nombre significatif de patients. Nous avons rapporté des taux de survie intéressants à 1, 2 et 3 ans, de 82,8%, 58,2% et 38,8%. Ces taux de survie sont un peu plus faibles que ceux des études référentes, de Burrel *et al*[8] et Malagari *et al*[10]. En effet , seules trois études, conduites par deux équipes différentes, se sont intéressées à la survie au-delà de 3 ans, notamment à 5 ans[8,10,138]. La première étude, espagnole, menée par Burrel[8], a rapporté des survies à 1, 3, 4, et 5 ans de 89,9%, 66,3%, 54,2% et 38,3%, avec une survie globale de 48,6 mois. Il s'agissait d'une étude rétrospective dont la durée de suivi était de 24 mois. A notre connaissance, la seule étude prospective qui se soit intéressée à la survie au-delà de 3 ans, publiée en 2012, a été menée par l'équipe de Malagari[10]. Elle a montré des survies à 1, 2, 3, 4 et 5 ans de 93%, 83,8%, 62,0%, 41,0% et 22,5%. La dernière étude en date, de 2013, également de Malagari[138], rétrospective, a montré une survie à 5 ans plus élevée, de 62,2%. Notre population est différente, composée majoritairement de patients cirrhotiques d'origine œnolique contrairement à toutes les autres études précédemment citées, dont les populations se composaient principalement de cirrhoses sur hépatopathies virales[137,140,138]. Cependant, l'étiologie de la cirrhose n'apparait pas comme un facteur prédictif de la survie dans notre étude.

Facteurs pronostics de survie

Le rôle de la chimioembolisation dans le traitement du CHC non résécable devient de plus en plus important et l'intérêt de la chimioembolisation hyper sélective reste en cours d'évaluation concernant la survie des patients. La pratique de cette technique, bien maîtrisée depuis plusieurs années dans notre centre, a permis d'identifier des facteurs pronostics associés à la survie chez un grand nombre de patients, comparable aux études faisant référence dans ce domaine.

Dans notre étude, les critères pronostics relatifs au CHC ont un impact significatif sur la survie. En effet, une AFP ≤ 200 ng/mL et la taille tumorale < 5cm étaient corrélées à une meilleure survie. Malagari *et al*, en 2013, ont montré que la taille (< 5cm) était associée à une meilleure survie sans récidive alors qu'elle ne l'était pas pour la survie globale[138]. Song *et al*[140],ont montré qu'une tumeur > 5 cm progressait plus rapidement qu'une tumeur

≤ 5cm. Martin et al, ont rapporté, chez des patients porteurs d'un petit CHC (≤ 5 cm) une survie à 2 ans de 56%[166]. Les mêmes auteurs ont également rapporté, en 2013, une meilleure réponse tumorale quand la tumeur n'excédait pas 4 cm[145]. De la même façon, le taux d'AFP ressort comme un facteur pronostic important à la fois pour la survie sans récidive (Malagari *et al*[138], pour une AFP < 500ng/mL), la survie sans récidive post transplantation hépatique (Nicolini *et al*[52], pour une AFP ≤ 70 ng/mL), la survie globale (Malagari *et al*[10], pour une AFP < 500ng/mL et Seller *et al*[167], pour une AFP > 9 ng/mL), la survie sans progression (Song *et al*[140], pour une AFP < 200ng/mL). Il semble clair désormais, que l'augmentation du taux d'AFP est corrélée au potentiel métastatique du CHC et au risque de progression tumorale[168]. Une étude prospective de 2012, portant sur 136 patients a montré que le taux d'AFP était un facteur pronostic indépendant de survie[168].

Compte tenu de ces résultats, cela a incité l'étude du score AFP, décrit par l'équipe de Duvoux *et al* en 2012[165]. Dans notre analyse, le score AFP ne ressort pas comme étant un facteur pronostic associé à la survie.

Un autre facteur pronostic associé à la survie est la réponse complète dès la première cure de CE Dc Beads avec les critères mRECIST ou EASL. L'explication de ce résultat est lié aux propriétés pharmacocinétiques des Dc Beads, c'est-à-dire à leur effet anti-tumoral au sein du nodule de CHC, puisque des études histologiques sur foies explantés ont rapporté jusqu'à 77% de nécrose tumorale après chimioembolisation[146]. Cette nécrose tumorale est visible au TDM avec la disparition du wash-in et du wash-out. D'autres études ont également conclu à un impact pronostic de la réponse radiologique à un mois : Herber *et al*[169] ont montré une bonne corrélation entre les données scannographiques post chimioembolisation et le degré de nécrose tumorale à l'analyse anatomopathologique. De fait, il a ensuite été suggéré et prouvé que la réponse radiologique initiale était corrélée à la survie globale[116,170,171,172]. A ce jour, il n'y a pas de recommandation quant au choix de l'outil d'évaluation (EASL ou mRECIST) de cette réponse radiologique. Dans notre étude, les résultats sont globalement similaires. Seul différait le nombre de patients en réponse partielle (plus nombreux avec mRECIST : 44,6% versus 38,9%) et en réponse stable (plus nombreux avec EASL : 16,9% versus 11,2%) sans différence significative entre les deux, mais probablement en lien avec des critères plus stricts pour les critères EASL, puisque la réponse partielle est définie par une diminution d'au moins 50% de la partie viable contre 30% pour mRECIST[115,113].

Au total, les trois éléments, valeur de l'AFP initiale ≤ 200ng/mL, réponse radiologique initiale et taille tumorale < 5cm ressortent comme des facteurs prédictifs de survie en analyse univariée.

En analyse multivariée, seules la réponse radiologique initiale et l'AFP sont significatives.

Les autres facteurs étudiés n'influencent pas la survie à long terme. Néanmoins, la survie semble moins bonne chez les patients BCLC B-C, bien que non significative (p=0,07), ce qui rejoint l'étude de Song *et al*[140].

Dans l'étude de Sellers *et al*[167],un score MELD > 10n'influençait pas la survie, ce qui est comparable à nos résultats. De la même façon, un Child Pugh < B7, qui reflète une fonction hépatique préservée, ne semble pas, dans notre étude, associée à une meilleure survie. Dans les études de Dhanasekaran *et al*[139], Sellers *et al*[167] ou Antoch *et al*[86], un score Child Pugh A est associé à une meilleure survie globale. Dans celle de Malagari *et al*[138], le Child Pugh est associé à une meilleure survie sans récidive. Ces données sous-tendent l'importance d'une fonction hépatique préservée sous-jacente avant la réalisation d'une CE Dc Beads. Finalement, nos résultats suggèreraient, eux, à l'instar de ceux de Lammer et al (PRECISION V)[9], que la CE Dc Beads est une technique efficace du carcinome hépatocellulaire même en cas de maladie tumorale avancée avec un Child Pugh ≥ B7, un MELD ≥ 12 ou un BCLC B ou C.

L'évaluation de l'impact de l'hypertension portale sur la survie post CE Dc Beads est intéressante car, à notre connaissance, peu évaluée dans la littérature. Seules les études de Malagari *et al*[10] et Sellers *et al*[167] s'y sont intéressées. Dans la première, l'absence d'une ascite détectable à l'imagerie était associée à une meilleure survie à 5 ans, uniquement en analyse univariée tandis que la deuxième a montré, en analyse multivariée, que l'absence d'ascite était prédictive d'une survie meilleure. L'HTP n'apparait pas comme un facteur prédictif de survie dans notre population, résultat qui ne semble pas surprenant compte tenu du caractère très sélectif sur lequel repose le principe de la CE Dc Beads. Inversement, seul un patient, initialement Child A6, a présenté une décompensation de cette HTP et une insuffisance hépato cellulaire dans les 30 jours qui ont suivi sa 2ème cure, avec syndrome hépato-rénal et infection du liquide d'ascite, responsable du décès. En 2010, Lewandowski *et al*[173] avait montré que l'HTP n'était pas un facteur prédictif de survie (HR 0,71 (0,33-1,53), p = 0,38) après CEL. Selon le même raisonnement, du fait de cette technique très sélective,

peu de complications liées à l'HTP préexistante sont attendues. Une étude rétrospective en 2011 avait mesuré le gradient de pression portale avant et après CEL chez 15 patients : il n'y avait pas de variation significative de la pression portale (13,1 mmHg versus 12,8 mmHg $p > 0,05$)[174].

Tolérance

Le taux de syndromes post-embolisation dans notre étude est de 33,7%, majoritairement traités médicalement et résolutifs en quelques jours. Ceux décrits dans la littérature varient de 9,8 à 86,0%[170,135] avec une toxicité systémique moindre[128]. Très probablement, cet effet peut s'expliquer par l'action locale et synergique induite par les billes avec la doxorubicine, responsables d'une ischémie maximale au cœur de la tumeur, sans dommage du tissu péri tumoral adjacent[175], la nécrose tumorale pouvant atteindre 100% dans les 7 à 14 jours post cure[134]. De plus, la bonne tolérance du traitement constatée au cours de l'étude peut s'expliquer aussi par un recrutement plus important de patients avec une fonction hépatique préservée (Child Pugh A et B). Seul un patient Child Pugh C a été inclus dans l'analyse. Dans notre centre, les petites billes (<500 µm) sont de plus en plus utilisées et, comme notre étude le conclue, la survenue de PES n'est pas associée à la taille des billes. L'absence de cause à effet entre la taille des Dc Beads et la survenue d'effets secondaires est maintenant démontrée par plusieurs auteurs tels que Martin *et al*[166] ou Malagari *et al*[135]. Inversement, la survenue de PES est plus fréquente chez les patients traités pour un CHC de taille ≥ 5 cm. En effet, plus le volume du CHC est important plus la nécrose sera étendue impliquant des phénomènes inflammatoires expliquant les syndromes post embolisation.

Le taux de complications majeures représente 8.6% et reste inférieur au plus fort taux de la littérature, décrit par Malagari *et al*[141]. Tous ceux constatés qu'ils soient survenus en per procédure ou au décours de la cure ont déjà été décrits auparavant. Trois patients ont développé un abcès sur nécrose hépatique malgré l'antibioprophylaxie, soit 1,6% des complications post CE Dc Beads, tous d'évolution favorable après traitement médical. Dans notre pratique courante, il est d'usage d'instaurer une antibioprophylaxie péri-interventionnelle, également employée par d'autres équipes, mais dont le bénéfice reste à démontrer[133]. Les premiers essais cliniques dans les années 70 ont montré que les effets indésirables les plus fréquents liés à la doxorubicine sont les nausées et les vomissements, tandis que d'autre effets rapportés étaient les rash cutanés ou l'alopécie[176], des effets

indésirables que nous avons aussi pu constater. De la même façon que pour le PES, la taille des billes n'a pas d'impact sur la survenue de ces complications majeures. Aucun cas d'épanchement pleural, de rupture tumorale, de myélotoxicité n'a été observé au cours de notre suivi.

Notre étude est intéressante car elle prend en compte des critères essentiels en cancérologie à savoir la survie sans récidive et sans progression qui manquent dans l'étude référente arrêtée trop précocement (PRECISION V[9]), ou dans les dernières études plus récentes. La récidive tumorale est peu étudiée dans la littérature de la CE Dc Beads. Notre étude trouve des taux de récidive de 47,0% avec un délai médian de survie sans récidive de 7 mois. En 2010, Malagari *et al*[141] ont montré des taux identiques de récidive à 45,7%, puis, la même équipe a rapporté, au cours d'une étude rétrospective en 2013 chez 45 patients, un délai médian de récidive plus élevé de 18 mois[138].

A l'instar de la survie sans récidive, la survie jusqu'à progression reste peu évaluée. La progression dans notre étude est l'évènement défini par la mise sous sorafenib ou la survenue du décès chez les patients n'ayant pu bénéficier du sorafenib. Nous avons rapporté une survie sans progression de 23 mois, supérieure à celles publiées, puisque celles-ci varient de 5,1 à 22 mois[147,166,136,137].

Cependant, notre étude a des limites : nous n'avons étudié la survie qu'à la date de la première CE sans prendre en compte les autres CE éventuelles. L'absence de donnée anatomopathologique post CE n'a pas permis d'évaluer plus exactement la corrélation entre la nécrose, la réponse radiologique et la survie. Enfin, les cures de CE ne sont pas toujours réalisées par le même opérateur, rendant sa reproductibilité plus aléatoire. L'utilisation de tailles de billes différentes, notamment pour celles de plus petit calibre pourrait être un facteur de confusion, car certains auteurs rapportent une efficacité meilleure avec les billes de taille < 300µm[134,141]. Enfin la durée de recul plus faible de l'étude nous oblige à être prudents quant à l'applicabilité et à la généralisation de ces résultats.

CONCLUSION

La chimioembolisation par Dc Beads est un traitement efficace, bien toléré. Nos résultats en termes de survie à 3 ans et de tolérance rejoignent ceux de la littérature mais au sein d'une cohorte plus importante, composée majoritairement de cirrhoses d'origine œnolique. Notre étude confirme l'impact des critères tumoraux sur la survie à 3 ans, en l'occurrence le taux d'AFP et la réponse tumorale après la 1ère cure, seuls facteurs prédictifs indépendants de survie en analyse multivariée. Ainsi, la mise en évidence de ces facteurs pronostics doit pouvoir aider à la décision lors des RCP pour sélectionner les meilleurs patients candidats à ce traitement, et notamment ceux potentiellement candidats à une greffe, la CE Dc Beads devenant alors un vrai « pont » vers la transplantation hépatique. Notre étude confirme ainsi l'efficience de cette procédure et nécessite cependant d'être confirmée par d'autres, avec un recul plus long notamment pour l'évaluation de la survie à 5 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Association For The Study Of The Liver & European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **56,** 908–943 (2012).

2. Belot, A. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev EpidemiolSantePublique* **56,** 159–175 (2008).

3. Raoul, J.-L. *et al.* Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat. Rev.* **37,** 212–220 (2011).

4. Llovet, J. M., Brú, C. &Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* **19,** 329–338 (1999).

5. Bruix, J., Sherman, M. & American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* **53,** 1020–1022 (2011).

6. Llovet, J. M. &Bruix, J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* **37,** 429–442 (2003).

7. Marelli, L. *et al.* Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *CardiovascInterventRadiol* **30,** 6–25 (2007).

8. Burrel, M. *et al.* Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterialchemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J. Hepatol.* **56,** 1330–1335 (2012).

9. Lammer, J. *et al.* Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *CardiovascInterventRadiol* **33,** 41–52 (2010).

10. Malagari, K. *et al.* Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *CardiovascInterventRadiol* **35,** 1119–1128 (2012).

11. Barbara, L. *et al.* Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* **16,** 132–137 (1992).

12. Makuuchi, M. *et al.* Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol. Res.* **38,** 37–51 (2008).

13. Trinchet, J.-C. *et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* **54,** 1987–1997 (2011).

14. Santi, V. *et al.* Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J. Hepatol.* **53,** 291–297 (2010).

15. Singal, A. *et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **30,** 37–47 (2009).

16. Singal, A. G. *et al.* Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. *Cancer Prev Res (Phila)* **5,** 1124–1130 (2012).

17. Forner, A., Llovet, J. M. &Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* **379,** 1245–1255 (2012).

18. Baffy, G., Brunt, E. M. & Caldwell, S. H. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J. Hepatol.* **56,** 1384–1391 (2012).

19. Trinchet, J.-C. Hepatocellular carcinoma in 2014: Current situation and future prospects. *DiagnInterv Imaging* (2014). doi:10.1016/j.diii.2014.04.005

20. Fattovich, G. *et al.* Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* **32,** 294–298 (1991).

21. McMahon, B. J. Chronic hepatitis B virus infection. *Med. Clin. North Am.* **98,** 39–54 (2014).

22. But, D.-Y.-K., Lai, C.-L. & Yuen, M.-F. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **14,** 1652–1656 (2008).

23. MohdHanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D. &Wiersma, S. T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* **57,** 1333–1342 (2013).

24. Seeff, L. B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* **36,** S35–46 (2002).

25. Di Martino, V. *et al.* The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* **34,** 1193–1199 (2001).

26. Poynard, T., Bedossa, P. &Opolon, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* **349,** 825–832 (1997).

27. Benhamou, Y. *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. *Hepatology* **30,** 1054–1058 (1999).

28. Hung, C.-H. *et al.* Role of viral genotypes and hepatitis B viral mutants in the risk of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and C dual infection. *Intervirology* **56,** 316–324 (2013).

29. Huang, X. & Hollinger, F. B. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *J. Viral Hepat.* **21,** 153–162 (2014).

30. Lavanchy, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin. Microbiol. Infect.* **17,** 107–115 (2011).

31. Marinho, R. T., Vitor, S. &Velosa, J. Benefits of curing hepatitis C infection. *J Gastrointestin Liver Dis* **23,** 85–90 (2014).

32. Cardoso, A.-C. *et al.* Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J. Hepatol.* **52,** 652–657 (2010).

33. Ikeda, M. *et al.* Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after sustained response to interferon. *J. Gastroenterol.* **40,** 148–156 (2005).

34. Lee, M.-H. *et al.* Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer* (2014). doi:10.1002/ijc.28753

35. Mathurin, P. &Deltenre, P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* **58,** 613–617 (2009).

36. Naimi, T. S. *et al.* Binge drinking among US adults. *JAMA* **289,** 70–75 (2003).

37. Parrish, K. M., Dufour, M. C., Stinson, F. S. &Harford, T. C. Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. *J. Stud. Alcohol* **54,** 450–456 (1993).

38. Mancebo, A. *et al.* Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **11,** 95–101 (2013).

39. Donato, F. *et al.* Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol.* **155,** 323–331 (2002).

40. Chiesa, R. *et al.* Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **9,** 213–216 (2000).

41. Hashimoto, E. *et al.* Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholicsteatohepatitis. *J. Gastroenterol.* **44 Suppl 19,** 89–95 (2009).

42. White, D. L., Kanwal, F. & El-Serag, H. B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10,** 1342–1359.e2 (2012).

43. Takuma, Y. &Nouso, K. Nonalcoholicsteatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J. Gastroenterol.* **16,** 1436–1441 (2010).

44. Marrero, J. A. *et al.* Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **42,** 218–224 (2005).

45. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* **348,** 1625–1638 (2003).

46. Davila, J. A., Morgan, R. O., Shaib, Y., McGlynn, K. A. & El-Serag, H. B. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* **54,** 533–539 (2005).

47. Llovet, J. M., Burroughs, A. &Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* **362,** 1907–1917 (2003).

48. Mazzaferro, V. *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* **334,** 693–699 (1996).

49. Clavien, P.-A. *et al.* Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* **13,** e11–22 (2012).

50. Duvoux, C. *et al.* c. *Gastroenterology* **143,** 986–994.e3; quiz e14–15 (2012).

51. Kamath, P. S., Kim, W. R. & Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* **45,** 797–805 (2007).

52. Nicolini, D. *et al.* Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* **19,** 5622–5632 (2013).

53. Majno, P. E. *et al.* Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann. Surg.* **226,** 688–701; discussion 701–703 (1997).

54. Pompili, M., Francica, G., Ponziani, F. R., Iezzi, R. &Avolio, A. W. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* **19,** 7515–7530 (2013).

55. Llovet, J. M., Schwartz, M. &Mazzaferro, V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* **25,** 181–200 (2005).

56. Fuster, J. *et al.* Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. *Ann. Surg.* **223,** 297–302 (1996).

57. Llovet, J. M., Fuster, J. &Bruix, J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* **30,** 1434–1440 (1999).

58. Ishizawa, T. *et al.* Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **134,** 1908–1916 (2008).

59. Yamamoto, J. *et al.* Effectiveness of hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: subgroup analysis according to Milan criteria. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **37,** 287–295 (2007).

60. Cha, C. H. *et al.* Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann. Surg.* **238,** 315–321; discussion 321–323 (2003).

61. Belghiti, J. *et al.* Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J. Am. Coll. Surg.* **191,** 38–46 (2000).

62. Sala, M. *et al.* High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl.* **10,** 1294–1300 (2004).

63. Roayaie, S. *et al.* A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **137,** 850–855 (2009).

64. Shi, M. *et al.* Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann. Surg.* **245,** 36–43 (2007).

65. Imamura, H. *et al.* Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J. Hepatol.* **38,** 200–207 (2003).

66. Portolani, N. *et al.* Microvascular Infiltration has Limited Clinical Value for Treatment and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* (2013). doi:10.1007/s00268-013-2426-6

67. Shirabe, K. *et al.* Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J. Am. Coll. Surg.* **188,** 304–309 (1999).

68. Farges, O. *et al.* Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann. Surg.* **237,** 208–217 (2003).

69. Lencioni, R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **52,** 762–773 (2010).

70. Germani, G. *et al.* Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocelullar carcinoma: a meta-analysis. *J. Hepatol.* **52,** 380–388 (2010).

71. Shiina, S. *et al.* Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am. J. Gastroenterol.* **107,** 569–577; quiz 578 (2012).

72. Peng, Z.-W. *et al.* Risk factors of survival after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *SurgOncol* **17,** 23–31 (2008).

73. Filippiadis, D. K. &Kelekis, N. L. Percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: long-term follow up, efficacy and prognostic factors. *Ann Gastroenterol* **26,** 368–370 (2013).

74. Boutros, C., Somasundar, P., Garrean, S., Saied, A. &Espat, N. J. Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis. *SurgOncol* **19,** e22–32 (2010).

75. Brace, C. L., Hinshaw, J. L., Laeseke, P. F., Sampson, L. A. & Lee, F. T., Jr. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology* **251,** 705–711 (2009).

76. Awad, M. M., Devgan, L., Kamel, I. R., Torbensen, M. &Choti, M. A. Microwave ablation in a hepatic porcine model: correlation of CT and histopathologic findings. *HPB (Oxford)* **9,** 357–362 (2007).

77. Yu, N. C. *et al.* Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J VascIntervRadiol* **19,** 1087–1092 (2008).

78. Huang, S. *et al.* Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. *Eur J Radiol* **83,** 552–558 (2014).

79. Cillo, U. *et al.* Laparoscopic microwave ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *HPB (Oxford)* (2014). doi:10.1111/hpb.12264

80. Zhang, X. G., Zhang, Z. L., Hu, S. Y. & Wang, Y. L. Ultrasound-guided ablative therapy for hepatic malignancies : a comparison of the therapeutic effects of microwave and radiofrequency ablation. *ActaChir. Belg.* **114,** 40–45 (2014).

81. Verslype, C., Rosmorduc, O., Rougier, P. & ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **23 Suppl 7,** vii41–48 (2012).

82. Talenfeld, A. D., Sista, A. K. & Madoff, D. C. Transarterial therapies for primary liver tumors. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **23,** 323–351 (2014).

83. Lin, D. Y., Liaw, Y. F., Lee, T. Y. & Lai, C. M. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. *Gastroenterology* **94,** 453–456 (1988).

84. Bruix, J. *et al.* Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* **27,** 1578–1583 (1998).

85. Salem, R. & Lewandowski, R. J. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **11,** 604–611; quiz e43–44 (2013).

86. Antoch, G. *et al.* Selective and sequential transarterial chemoembolization: survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* **81,** 2290–2297 (2012).

87. Llovet, J. M. *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* **359,** 1734–1739 (2002).

88. Lo, C.-M. *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **35,** 1164–1171 (2002).

89. Kim, H. C. *et al.* Transarterial chemoembolization in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage 0/A hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **20,** 745–754 (2014).

90. Bargellini, I. *et al.* Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: a prospective cohort study. *Eur J Radiol* **81,** 1173–1178 (2012).

91. Cammà, C. *et al.* Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* **224,** 47–54 (2002).

92. Morse, M. A. *et al.* Improved time to progression for transarterial chemoembolization compared with transarterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* **11,** 185–190 (2012).

93. Kim, H. Y. *et al.* Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **27,** 1051–1056 (2012).

94. Sieghart, W. *et al.* The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **57,** 2261–2273 (2013).

95. Kudo, M., Arizumi, T. &Ueshima, K. Assessment for retreatment (ART) score for repeated transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (2013). doi:10.1002/hep.26760

96. Park, C. H., Suh, J. H., Yoo, H. S., Lee, J. T. & Kim, D. I. Evaluation of intrahepatic I-131 ethiodol on a patient with hepatocellular carcinoma. Therapeutic feasibility study. *ClinNucl Med* **11,** 514–517 (1986).

97. Riaz, A., Kulik, L. M., Mulcahy, M. F., Lewandowski, R. J. & Salem, R. Yttrium-90 radioembolization in the management of liver malignancies. *Semin. Oncol.* **37,** 94–101 (2010).

98. Salem, R. *et al.* Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **140,** 497–507.e2 (2011).

99. Salem, R. *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* **138,** 52–64 (2010).

100. Sangro, B. *et al.* Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* **54,** 868–878 (2011).

101. Katz, A. W. *et al.* Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67,** 793–798 (2007).

102. Goyal, K. *et al.* Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectabletumors of the liver: preliminary results. *HPB Surg* **2010,** (2010).

103. Bujold, A. *et al.* Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **31,** 1631–1639 (2013).

104. Llovet, J. M. *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **359,** 378–390 (2008).

105. Cheng, A.-L. *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* **10,** 25–34 (2009).

106. Kim, J. E. *et al.* Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **68,** 1285–1290 (2011).

107. Bruix, J., Gores, G. J. &Mazzaferro, V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* **63,** 844–855 (2014).

108. Shen, A. *et al.* A systematic review of sorafenib in Child-Pugh a patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Gastroenterol.* **47,** 871–880 (2013).

109. Welker, M.-W. & Trojan, J. Antiangiogenic treatment in hepatocellular carcinoma: the balance of efficacy and safety. *Cancer Manag Res* **5,** 337–347 (2013).

110. Cheng, A.-L. *et al.* Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **31,** 4067–4075 (2013).

111. Johnson, P. J. *et al.* Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J. Clin. Oncol.* **31,** 3517–3524 (2013).

112. Kondo, S. *et al.* Clinical impact of c-Met expression and its gene amplification in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* **18,** 207–213 (2013).

113. Bruix, J. *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* **35,** 421–430 (2001).

114. Bargellini, I. *et al.* Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol* **82,** e212–218 (2013).

115. Edeline, J. *et al.* Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* **118,** 147–156 (2012).

116. Gillmore, R. *et al.* EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J. Hepatol.* **55,** 1309–1316 (2011).

117. Lencioni, R. &Llovet, J. M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* **30,** 52–60 (2010).

118. Doyon, D., Mouzon, A., Jourde, A. M., Regensberg, C. &Frileux, C. [Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumours (author's transl)]. *Ann Radiol (Paris)* **17,** 593–603 (1974).

119. Yamada, R. *et al.* Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectablehepatoma. *Radiology* **148,** 397–401 (1983).

120. Bronowicki, J. P. *et al.* Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* **74,** 16–24 (1994).

121. BREEDIS, C. & YOUNG, G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am. J. Pathol.* **30,** 969–977 (1954).

122. Hong, K. *et al.* New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin. Cancer Res.* **12,** 2563–2567 (2006).

123. Lewis, A. L. DC Bead: a major development in the toolbox for the interventional oncologist. *Expert Rev Med Devices* **6,** 389–400 (2009).

124. Malagari, K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead. *Expert Rev Anticancer Ther* **8,** 1643–1650 (2008).

125. Lewis, A. L. *et al.* Doxorubicin eluting beads - 1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med* **18,** 1691–1699 (2007).

126. Hecq, J.-D. *et al.* Doxorubicin-loaded drug-eluting beads (DC Bead®) for use in transarterial chemoembolization: a stability assessment. *J Oncol Pharm Pract* **19,** 65–74 (2013).

127. Lewis, A. L. *et al.* DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J VascIntervRadiol* **17,** 335–342 (2006).

128. Poon, R. T. P. *et al.* A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **5,** 1100–1108 (2007).

129. Kettenbach, J. *et al.* Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. *CardiovascInterventRadiol* **31,** 468–476 (2008).

130. Namur, J. *et al.* Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model. *J VascIntervRadiol* **21,** 259–267 (2010).

131. Namur, J. *et al.* Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants. *J. Hepatol.* **55,** 1332–1338 (2011).

132. Raoul, J. L. *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* **70,** 585–590 (1992).

133. Varela, M. *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J. Hepatol.* **46,** 474–481 (2007).

134. Lewis, A. L. *et al.* Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J VascIntervRadiol* **17,** 1335–1343 (2006).

135. Malagari, K. *et al.* Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead™: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. *CardiovascInterventRadiol* **34,** 774–785 (2011).

136. Kalva, S. P. *et al.* Safety and effectiveness of chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage hepatocellular carcinoma. *CardiovascInterventRadiol* **37,** 381–387 (2014).

137. Skowasch, M. *et al.* Midterm follow-up after DC-BEAD™-TACE of hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur J Radiol* **81,** 3857–3861 (2012).

138. Malagari, K. *et al.* Long term recurrence analysis post drug eluting bead (deb) chemoembolization for hepatocellular carcinoma (hcc). *Hepatogastroenterology* **60,** 1413–1419 (2013).

139. Dhanasekaran, R. *et al.* Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectablehepatocelluar carcinoma (HCC). *J SurgOncol* **101,** 476–480 (2010).

140. Song, M. J. *et al.* Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **57,** 1244–1250 (2012).

141. Malagari, K. *et al.* Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *CardiovascInterventRadiol* **33,** 541–551 (2010).

142. Recchia, F. *et al.* Chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma: Decreased toxicity with slow-release doxorubicin-eluting beads compared with lipiodol. *Oncol. Rep.* **27,** 1377–1383 (2012).

143. Sacco, R. *et al.* Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J VascIntervRadiol* **22,** 1545–1552 (2011).

144. Malagari, K. *et al.* Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *CardiovascInterventRadiol* **31,** 269–280 (2008).

145. Song, D. S. *et al.* DC Bead Transarterial Chemoembolization Is Effective in Hepatocellular Carcinoma Refractory to Conventional Transarteral Chemoembolization: A Pilot Study. *Gut Liver* **7,** 89–95 (2013).

146. Nicolini, A., Martinetti, L., Crespi, S., Maggioni, M. &Sangiovanni, A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J VascIntervRadiol* **21,** 327–332 (2010).

147. Reyes, D. K. *et al.* Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J* **15,** 526–532 (2009).

148. Prajapati, H. J. *et al.* Safety and efficacy of doxorubicin drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J VascIntervRadiol* **24,** 307–315 (2013).

149. Patel, S., Tuite, C. M., Mondschein, J. I. &Soulen, M. C. Effectiveness of an aggressive antibiotic regimen for chemoembolization in patients with previous biliary intervention. *J VascIntervRadiol* **17,** 1931–1934 (2006).

150. Ferrer Puchol, M. D. *et al.* [Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia* **53,** 246–253 (2011).

151. Wiggermann, P. *et al.* Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE). *Med. Sci. Monit.* **17,** CR189–195 (2011).

152. Huang, K., Zhou, Q., Wang, R., Cheng, D. & Ma, Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **29,** 920–925 (2014).

153. Van Malenstein, H. *et al.* A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie* **34,** 368–376 (2011).

154. Idilman, I. *et al.* Transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A single center experience. *Turk J Gastroenterol* **24,** 141–147 (2013).

155. Lencioni, R., Petruzzi, P. &Crocetti, L. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *SeminInterventRadiol* **30,** 3–11 (2013).

156. De Luna, W. *et al.* Transarterialchemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am. J. Transplant.* **9,** 1158–1168 (2009).

157. Green, T. J. *et al.* Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside of Milan criteria: strategies using drug-eluting bead chemoembolization. *J VascIntervRadiol* **24,** 1613–1622 (2013).

158. Panaro, F. *et al.* Hepatic artery complications following liver transplantation. Does preoperative chemoembolization impact the postoperative course? *Clin Transplant* **28,** 598–605 (2014).

159. Lin, T.-S. *et al.* Intimal dissection of the hepatic artery following transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: an intraoperative problem in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* **15,** 1553–1556 (2009).

160. Lencioni, R. *et al.* Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J. Hepatol.* **49,** 217–222 (2008).

161. Pinter, M. *et al.* Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology* **263,** 590–599 (2012).

162. Li, X., Feng, G.-S., Zheng, C.-S., Zhuo, C.-K. & Liu, X. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J. Gastroenterol.* **10,** 2878–2882 (2004).

163. Pawlik, T. M. *et al.* Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **29,** 3960–3967 (2011).

164. Liu, L. *et al.* Combination Therapy of Sorafenib and TACE for Unresectable HCC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **9,** e91124 (2014).

165. Duvoux, C. *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* **143,** 986–994.e3; quiz e14–15 (2012).

166. Martin, R. C. G. *et al.* Hepatic arterial infusion of doxorubicin-loaded microsphere for treatment of hepatocellular cancer: a multi-institutional registry. *J. Am. Coll. Surg.* **213,** 493–500 (2011).

167. Sellers, M. T. *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors for survival following doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J VascIntervRadiol* **24,** 647–654 (2013).

168. Gómez-Rodríguez, R. *et al.* The value of the Barcelona Clinic Liver Cancer and alpha-fetoprotein in the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Rev EspEnferm Dig* **104,** 298–304 (2012).

169. Herber, S. *et al.* Correlation of multislice CT and histomorphology in HCC following TACE: predictors of outcome. *CardiovascInterventRadiol* **31,** 768–777 (2008).

170. Malagari, K. *et al.* Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdom Imaging* **33,** 512–519 (2008).

171. Memon, K. *et al.* Radiographic response to locoregional therapy in hepatocellular carcinoma predicts patient survival times. *Gastroenterology* **141,** 526–535, 535.e1–2 (2011).

172. Yeo, D. M. *et al.* Comparison of RECIST, mRECIST, and choi criteria for early response evaluation of hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization using drug-eluting beads. *J Comput Assist Tomogr* **38,** 391–397 (2014).

173. Lewandowski, R. J. *et al.* Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172-patient cohort. *Radiology* **255,** 955–965 (2010).

174. Elia, C. *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: influence on portal hypertension. *Eur J GastroenterolHepatol* **23,** 573–577 (2011).

175. Sadick, M. *et al.* Application of DC beads in hepatocellular carcinoma: clinical and radiological results of a drug delivery device for transcathetersuperselective arterial embolization. *Onkologie* **33,** 31–37 (2010).

176. Vogl, T. J. & Lee, C. Doxorubicin -eluting beads in the treatment of liver carcinoma. *Expert OpinPharmacother* **15,** 115–120 (2014).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses!

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

RESUME

Introduction :

Le traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires (CHC) par chimioembolisation est actuellement validé. L'utilisation des Dc Beads dans les cirrhoses virales est bien évaluée mais reste peu étudiée chez des patients avec un CHC sur hépatopathie alcoolique à 3 ans.

Objectifs :

L'objectif principal était d'évaluer la survie globale à 3 ans, des patients ayant un CHC, traités par chimioembolisation par Dc Beads. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs pronostics de survie, et d'évaluer la survie sans récidive, la survie jusqu'à transplantation, la survie sans progression et la tolérance de la procédure.

Patients et Méthodes :

Les CHC traités par CE Dc Beads ont été étudiés rétrospectivement. Les critères suivants ont été étudiés : âge, sexe, étiologie de la cirrhose, scores de MELD, Child Pugh, BCLC, taux d'alphafoetoprotéine, score AFP, prise de propranolol, réponse tumorale à l'imagerie selon mRECIST et EASL, évaluée à un mois, taille tumorale et nombre de nodule. Le Kaplan Meier et le test du Log Rank ont été utilisés pour l'évaluation statistique, le modèle de Cox pour l'analyse multivariée.

Résultats :

Entre Juillet 2006 et Octobre 2013, 172 patients ont été traités par CE Dc Beads sur cirrhose alcoolique (n=86), virale (n=29), NASH (n=38), autres (n=4), ou foie non cirrhotique (n=15). La survie à 1 et 3 ans était de 82.8% et 38.8%, avec un suivi médian de 27 mois. Dès la première CE Dc Beads, 44 patients étaient en réponse complète (RC) avec une survie à 1 et 3 ans de 89.7% et 60% respectivement et 128 patients étaient en réponse partielle, stable ou en progression avec une survie de 80.4% et 32.8% (p=0.01). Les tumeurs de moins de 5 cm avaient une survie à 1 et 3 ans supérieure au groupe des tumeurs ≥ 5 cm (p=0.02). Un taux d'AFP ≤ 200ng/mL était associé à une meilleure survie à 1 et 3 ans(p=0.007). Les scores BCLC, MELD ≥ 12, Child Pugh ≥ B7, l'étiologie de la cirrhose, l'âge, le sexe, le score AFP, la prise de propranolol et l'atteinte uni/multinodulaire n'étaient pas des facteurs pronostics associés à la survie à 3 ans. Seuls le taux d'AFP et la réponse tumorale étaient significatifs en analyse multivariée. 21 patients ont récidivé avec une médiane de 7 mois (1-37). 25 patients ont été greffés avec une médiane de 12 mois (2-30) et 84 patients ont progressé avec une médiane de 23 mois (19-30). Le taux de syndrome post embolisation était de 33.7% et était significativement corrélé à la taille tumorale.

Conclusion :

Les taux de survie de 1 à 3 ans des CE Dc Beads chez les cirrhotiques alcooliques corroborent ceux de la littérature relatifs aux hépatopathies virales. Le taux d'AFP et l'obtention d'une réponse radiologique complète sont des facteurs pronostics associés à la survie.

Mots clés : CE Dc Beads, carcinome hépatocellulaire, taux d'AFP, réponse complète