

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 12

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en imagerie médicale et radiodiagnostic

par

Alina LINTIA-GAULTIER

née le 03/05/1977 à Timisoara (Roumanie)

Présentée et soutenue publiquement le 01.04.2010

**LE LIPIOCIS® DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME
HEPATOCELLULAIRE : ETUDE RETROSPECTIVE**

Président : Monsieur le Professeur Benoît Dupas

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christophe Perret

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	8
II-GENERALITES :	9
1. <u>Définition</u>	9
2. <u>Epidémiologie</u>	9
a. Incidence	9
b. Etiologie et facteurs de risque	10
c. Prévention	11
3. <u>Diagnostic</u>	12
a. Performances diagnostiques en imagerie :	
- en échographie	12
- en TDM	14
- en IRM	15
- échographie de contraste	17
b. Conduite à tenir devant la découverte d'un nodule hépatique :	18
- selon EASL	18
- selon AASLD	20
4. <u>Traitement du carcinome hépatocellulaire</u>	22
a. traitements curatifs :	23
- transplantation hépatique	23
- résection chirurgicale	25
- traitements percutanés	26
b. traitements palliatifs :	27
- chimioembolisation	27
- radiothérapie	28
- sorafenib	31
- autres	33

5. <u>Le Lipiocis®</u>	34
a. Historique et principes	34
b. Indications	35
c. Contre-indications	36
d. Technique	36
e. Surveillance et complications	38
f. Résultats	38
 III. MATERIELS ET METHODES :	41
1. <u>Patients :</u>	41
a. Caractéristiques de la population	41
b. Critères d'inclusion	41
c. Critères d'exclusion	41
2. <u>Objectifs</u>	42
3. <u>Méthodologie :</u>	42
a. Technique	42
b. Paramètres étudiés :	42
- Distribution Lipiocis®	42
- Réponse au traitement	42
c. Complications	43
d. Survie	43
e. Comparaison avec le groupe témoin	43
f. Analyse statistique	44
 IV. RESULTATS :	45
1. <u>Description de la population</u>	45
a. Sexe et âge	45
b. Etiologie de la cirrhose	45
c. Traitements antérieurs	46

d. Fonction hépatique.....	46
2. <u>Bilan pré-Lipiodis® :</u>	48
a. Evaluation en TDM.....	48
b. Dosage alpha-foetoprotéine.....	49
3. <u>Traitement par le Lipiodis® :</u>	50
a. nombre de cures réalisées.....	50
b. complications :.....	50
- liées au geste.....	51
- précoces.....	51
- tardives.....	52
4. <u>Evaluation du traitement par le Lipiodis® :</u>	53
a. Evaluation par SPECT-TDM.....	53
b. Evaluation par TDM :.....	54
- fixation du Lipiodis® par la tumeur et le thrombus porte.....	54
- critères EASL.....	56
- critères RECIST.....	58
c. Evaluation par dosage de l'alpha-foetoprotéine.....	59
5. <u>Devenir des patients :</u>	60
a. nouvelles possibilités de traitement.....	61
b. survie des patients - courbes de survie.....	61
6. <u>Etude comparative avec le groupe témoin</u>	65
a. hépatopathie sous-jacente.....	66
b. caractéristiques tumorales.....	66
c. impossibilité Lipiodis®.....	67
d. survie des patients.....	68
 V. DISCUSSION.....	 70

1. les indications du Lipiocis®	70
2. la réponse tumorale	71
a. évaluation morphologique en TDM.....	71
b. évaluation biologique de l'AFP.....	74
3. la tolérance	74
4. la distribution du Lipiocis®	76
5. la survie	78
6. les scores pronostiques	79
 VI. CONCLUSION	 81
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 82
ANNEXE	91
ABBREVIATIONS	94

I-INTRODUCTION :

Le Carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur maligne la plus fréquente du foie et il survient le plus souvent chez un patient porteur d'une hépatopathie chronique, généralement une cirrhose, quelle que soit son étiologie.

De multiples traitements sont actuellement disponibles mais malheureusement moins de 30% des patients sont accessibles à un traitement curatif. Une des caractéristiques du carcinome hépatocellulaire est qu'il est peu symptomatique et donc son diagnostic est souvent tardif et le pronostic mauvais. La survie médiane d'un patient atteint d'un CHC se situe autour de 8 mois (1).

Certains facteurs pronostiques jouent un rôle déterminant dans le choix de la thérapeutique et notamment : la fonction hépatique, l'état général du patient (performans status), l'extension tumorale et l'invasion portale.

La seule possibilité thérapeutique actuelle d'un carcinome hépatocellulaire présentant une invasion portale et qui semble avoir un impact sur la survie est le traitement par du Lipiodol® marqué par l'¹³¹I : le Lipiocis®.

Les études relativement anciennes ainsi que la faible disponibilité en France de ce traitement, font que le Lipiocis® est un traitement de plus en plus abandonné.

Notre étude a pour but principal d'évaluer de façon rétrospective l'efficacité de ce traitement dans un groupe de population présentant un CHC évolué, au CHU de Nantes sur une période allant de novembre 2002 à juin 2009. Les objectifs secondaires sont la recherche de complications précoces et tardives et la recherche de corrélations entre la survie et les paramètres cliniques, la réponse biologique et l'existence d'une thrombose portale. Enfin, nous avons réalisé une étude comparative avec un groupe témoin de patients présentant les mêmes caractéristiques cliniques et tumorales et n'ayant pas bénéficié de traitement par le Lipiocis®, afin de mieux objectiver l'efficacité de ce traitement.

II-GENERALITES :

1. Définition

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est de très loin le plus fréquent des cancers primitifs du foie. Il se développe dans 90% environ des cas sur une cirrhose, particularité qui conditionne le pronostic et la démarche thérapeutique (2).

2. Epidémiologie

a. Incidence :

Le CHC est un problème de santé mondial. Il est le 5^{ème} cancer à travers le monde et représente la 3^{ème} cause de mortalité due au cancer (cf tableau I) (3). En France, l'incidence annuelle est estimée à 11cas/100 000 pour les hommes et 1,5 cas/100 000 pour les femmes. (4). Il se distingue des autres cancers par une grande disparité géographique. Dans certaines régions d'Asie, il est la principale cause de mortalité due au cancer. En Europe, il est la principale cause de mortalité chez les patients cirrhotiques (5). Alors que le CHC ne représentait qu'une cause de décès marginale dans les pays occidentaux, on note ces dernières années un accroissement important de son incidence (6).

Localisation	Incidence (%)	Mortalité (%)
Poumon	1238,9 (12,3)	1103,1 (17,7)
Sein	1050,3 (10,0)	373 (6,0)
Colon/rectum	944,7 (9,4)	494,4 (7,9)
Estomac	876,3 (8,7)	646,6 (10,4)
Foie	564,3 (5,6)	548,6 (8,8)
Tous les sites	10055,6 (100)	6208,7 (100)

Tableau I : incidence et mortalité des 5 les plus fréquents cancers dans le monde en 2000

En France, l'incidence annuelle entre 1980 et 2000 est passée de 2000 à 6000 (4,7). Cet accroissement est secondaire, d'une part, à l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cirrhose prolongeant ainsi leur espérance de vie, et d'autre part à l'augmentation du nombre d'infections par le virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, l'augmentation de

l'incidence du CHC n'est que modérément corrélée à l'augmentation de ces infections. L'amélioration de l'espérance de vie des patients atteints de cirrhose avancée et les performances de la surveillance conduit vraisemblablement à l'augmentation de l'incidence du CHC (6). La prévention du développement d'hépatopathies cirrhogènes et l'approche thérapeutique représentent aujourd'hui des objectifs primordiaux.

b. Etiologie et facteurs de risque

Plus de 80% des CHC se développent sur un terrain de cirrhose (8). La cirrhose représente un facteur favorisant, et le risque de développer un CHC varie en fonction de l'étiologie de la cirrhose. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et sont représentés dans le tableau II.

FACTEURS DE RISQUE	COMMENTAIRES
Hépatite B	L'infection virale chronique est la principale cause de CHC dans le monde.
Hépatite C	Pouvoir oncogénétique quasi-équivalente à l'hépatite B.
Hépatite auto-immune	L'incidence de la cirrhose est moindre.
Alcool	Le pouvoir oncogénétique est lié à l'inflammation et à la cirrhose.
Hémochromatose	Incidence annuelle est de 5% de développer un CHC chez les patients présentant une cirrhose.
Cirrhose biliaire primitive	Risque accru de cirrhose.
Contraceptifs oraux	Pas de risque démontré de CHC.
Wilson et cirrhose autoimmune	Pas très bien défini.
NASH et NAFLD	La surveillance est justifiée.
Aflatoxine	Rôle dans la genèse de CHC démontré.

Tableau II : facteurs de risque pour le CHC (Bruix Hépatology)

Les disparités géographiques sont importantes (9). En Afrique et en Asie de sud, le virus de l'hépatite B (VHB) joue un rôle oncogénétique important, ainsi que l'aflatoxine B1 (mycotoxine à pouvoir oncogénétique consommée avec la nourriture contaminée).

Au Japon, en Europe du Sud et aux Etats-Unis c'est le virus de l'hépatite C (VHC) qui est responsable de la survenue de CHC. L'infection chronique par le VHC semble être responsable du risque de développement de CHC au même rang que le VHB. Dans le monde on recense 170 million de personnes infestées par le VHC (10). Malheureusement ce jour il n'existe aucun vaccin efficace de l'infection par VHC.

Dans le monde le nombre de personnes infestées par le VHB est estimé à 380 millions (11), plus particulièrement la population jeune.

Des nouvelles mutations pour le virus de l'hépatite B et C ont été décrites. Elles semblent responsables d'un risque accru de développer un CHC (12).

En Europe du Nord et en Europe Centrale, la consommation d'alcool est majoritairement responsable de la survenue de cirrhose et donc du CHC.

L'obésité et le diabète, les nouveaux fléaux des pays développés, responsables de l'apparition du syndrome dysmétabolique ont été identifiés comme facteurs de risque importants pour la survenue d'une cirrhose (13).

c. Prévention

En Europe et aux Etats-Unis, l'alcool représente le principal facteur de risque de développer une cirrhose. La prévention de la consommation alcoolique reste donc une priorité.

Les campagnes de vaccination contre le VHB (comme le montre la campagne de vaccination de Taïwan de 1984 à 1989) ont permis de diminuer la prévalence de l'hépatite B chez les enfants de 15% à 1% et simultanément diminuer de 60% le CHC, comparativement aux enfants non immunisés (14). A l'heure actuelle le traitement par interféron alpha des hépatites chroniques n'a pas apporté de preuve convaincante dans la réduction de l'incidence de CHC (15).

En ce qui concerne le VHC, son mode de transmission étant sanguine, sa prévention repose sur les campagnes de sensibilisation dans les populations à risque ainsi que sur la maîtrise des risques de contamination de produits dérivés du sang. Le traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine permet une diminution de la progression de l'hépatite C chronique au stade de fibrose et de cirrhose chez 40% des patients (16).

La prévention de la survenue d'une cirrhose sur une NASH (non alcoholic steato-hepatitis) ou sur une NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) repose sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires et notamment du surpoids, de l'hypertension artérielle et du diabète.

Le rôle des aflatoxines dans la carcinogénèse du CHC a été suspecté depuis longtemps (17). La prévention de la formation des moisissures et de la production des aflatoxines demande une exigence sanitaire à tous les intervenants de la chaîne alimentaire.

3. Diagnostic

L'imagerie a un rôle central et déterminant puisqu'elle permet d'effectuer le diagnostic de la tumeur (lésion unique ou multiple, siège et dimensions tumorales) et le bilan d'extension locorégional. Elle permet également une évaluation de la maladie hépatique sous-jacente (sévérité de la fibrose hépatique, existence d'une hypertension portale, signes de décompensation hépatique). Plusieurs outils d'imagerie diagnostique sont actuellement disponibles.

a. Performances diagnostiques en imagerie :

- en échographie

C'est une technique performante, non invasive et peu onéreuse. Elle est indiquée en première intention pour le diagnostic des hépatocarcinomes. Elle est opérateur-dépendante. Classiquement en échographie le CHC se présente principalement sous 2 aspects :

- hypoéchogène sans liseré périphérique, voire isoéchogène (figure 1)
- de manière plus spécifique : hyperéchogène, hétérogène, entouré d'un halo hypoéchogène.

L'existence d'un vaisseau afférent en doppler est un argument supplémentaire en faveur d'un CHC (18), par contre cet aspect est rarement visible pour les petits hépatocarcinomes.

Par rapport au CHC, le nodule cirrhotique peut être iso- ou hypoéchogène avec un liseré hyperéchogène. Le nodule dysplasique est difficilement visible, il est parfois hypoéchogène. Ni l'un, ni l'autre n'est le siège d'un signal doppler.

Le bilan échographique doit être exhaustif et doit comprendre la recherche des signes d'hypertension portale (ascite, splénomégalie, recherche de varices péri-gastriques ou hépatorénales, la reperméabilisation de la veine para-ombilicale...). L'étude du tronc porte et des branches portales est systématiquement faite à l'aide du doppler couleur et pulsé à la recherche d'une thrombose.



Figure 1-a



Figure 1-b

Figure 1 : nodule hypoéchogène bien limité situé au niveau du dôme du foie, chez un patient présentant une cirrhose alcoolique (1-a) et nodule hypoéchogène au niveau de la bifurcation portale dans un foie dysmorphique (1-b).

- en TDM

Les carcinomes hépatocellulaires ont une vascularisation uniquement artérielle (tumeur hypervasculaire) d'où l'intérêt du scanner spiralé dynamique réalisé avec injection de produit de contraste iodé.

Pendant la phase artérielle pure le CHC va se rehausser d'avantage que le foie normal, qui lui est vascularisé par voie portale.

Durant la phase portale le CHC va devenir hypodense par rapport au reste du foie, c'est la phase de Wash-out.

Il est impératif de réaliser au moins quatre phases dans l'examen :

- sans injection (étude des kystes, nodules de régénération)
- phase artérielle,
- une phase portale
- tardive à 3 minutes.

La phase artérielle est réalisée 30-35 sec après le début de l'injection et la phase portale à 70-80 sec après injection. Le débit d'injection est de 3 ou 5ml/sec pour un volume injecté de 2ml/kg.

La sensibilité de la détection augmentent avec le nombre de phases (19).

La sémiologie typique d'un CHC est celle d'un nodule hyperdense à la phase artérielle, puis qui devient hypodense sur les autres phases (figure 2).

QuickTime™ et un
décodeur sont
nécessaires pour visualiser cette image.

QuickTime™ et un
décodeur sont
nécessaires pour visualiser cette image.

Fig 2-a

Fig 2-b

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Fig 2-c

Figure 2 : Patient de 77 ans présentant un CHC multifocal en TDM mettant en évidence une vascularisation tumorale précoce au temps artériel (2-a) et qui présente un Wash-out au temps portal (2-b) et au temps tardif (2-c).

- en IRM

La sensibilité et la spécificité en IRM pour la détection du CHC sont estimées respectivement à 81% et à 85%, et en TDM à 68% et 93% (20). D'autres études n'ont pas démontré de différence significative entre les deux méthodes d'examen.

L'intérêt de l'IRM dans la détection des CHC est dû à sa richesse en contraste et à la possibilité de réaliser des clichés dynamiques qui peuvent être répétés de façon continue. Les diagnostics différentiels sont les mêmes qu'en TDM, mais la richesse de sémiologie en IRM permet de mieux éliminer les autres tumeurs et pseudotumeurs.

Un protocole d'IRM comprend des acquisitions en T1 échogradient en apnée, T2 en écho de spin rapide, des séquences écho gradient double- en phase/en opposition de phase (IP-OP), la diffusion et des études dynamiques en écho gradient T1 3D après injection de gadolinium.

En IRM, le CHC a un signal variable en T1 et en T2 (21). L'hypersignal en T1 est attribué soit à la présence de graisse intra-tumorale, soit la présence du cuivre, du glycogène, voir du zinc dans le parenchyme. Les techniques IP-OP permettent la suppression du signal de la graisse. Un hypersignal modéré T2 est spécifique d'un CHC par rapport aux nodules dysplasiques, mais difficile à mettre en évidence. L'hétérogénéité du parenchyme cirrhotique et la présence des artéfacts surtout chez les patients ayant une ascite (22) expliquent cette difficulté.

Le comportement du CHC pendant l'injection est le même qu'en TDM, c'est à dire un rehaussement artériel, un Wash-out portal et tardif (figure 3).

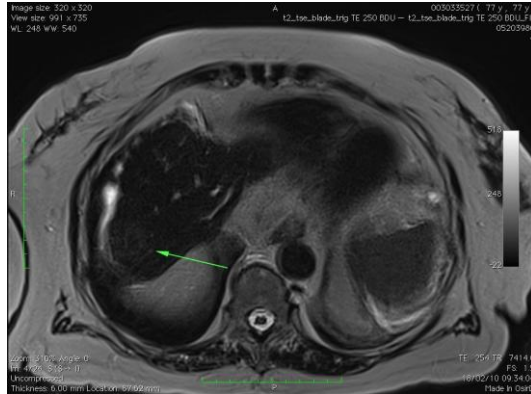


fig :3-a

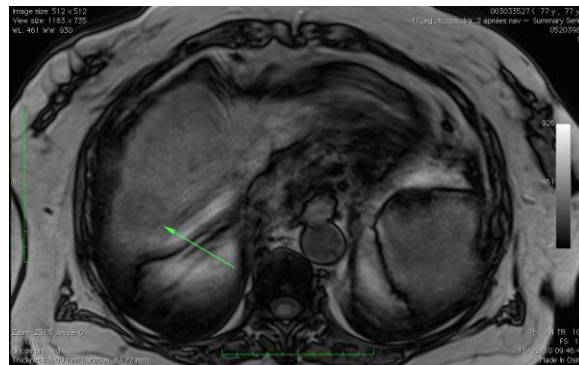


fig :3-b

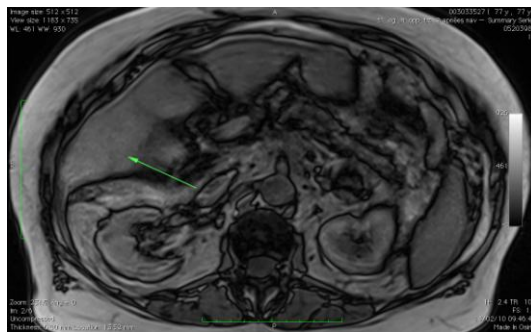


fig :3-c

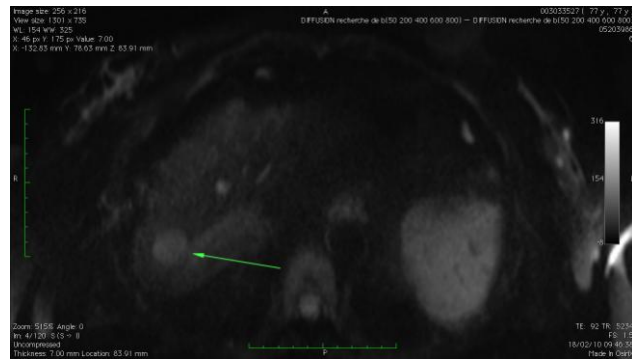


fig :3-d

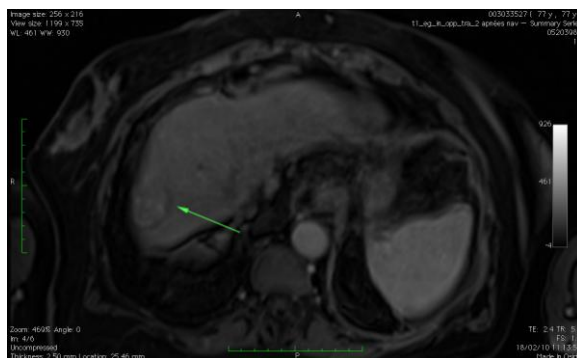


fig :3-e

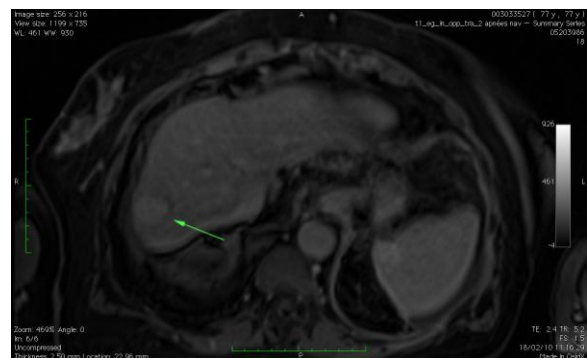


fig :3-f

Figure 3 : IRM chez une patiente porteuse d'une cirrhose alcoolique présentant, un nodule suspect du segment VIII, mettant en évidence : un hypersignal modéré T2 (fig 3-a), un contenu graisseux en écho-gradient IP-OP (fig 3-b et 3-c), une restriction de la diffusion (3-d) et un rehaussement caractéristique au temps artériel (3-e) et une atténuation au temps portal (3-f).

- échographie de contraste

Les avantages de cette technique sont sa non-irradiation, la bonne résolution temporelle et la possibilité d'un examen échographique tout en un. Le principe de cette technique est d'étudier la néoangiogénèse des tumeurs malignes.

Par contre elle demande une formation radiologique, elle est invasive car nécessite l'injection de produit de contraste par voie veineuse. L'agent de contraste utilisé est représenté par des microbulles de gaz à élimination pulmonaire.

Les limites sont surtout représentées par les nodules non visualisés en échographie, la stéatose hépatique et l'utilisation de la voie intercostale.

La sensibilité et la spécificité de cette technique pour la détection du CHC a été évaluée à 69,8% et respectivement à 94,7% (23). Le CHC présente les mêmes caractéristiques de rehaussement qu'en TDM et IRM (figure 4).



Fig 4-a

Fig 4-b

Figure 4 : échographie de contraste chez un patient porteur d'un volumineux CHC mettant en évidence une hypervascularisation au temps artériel (4-a) et un Wash-out au temps portal (4-b)

b. Conduite à tenir devant la découverte d'un nodule hépatique :

- selon EASL

Lors de la conférence de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) à Barcelone en 2000, le groupe d'experts recommande, pour la prise en charge du CHC, une surveillance associant tous les 6 mois une échographie hépatique réalisée par un opérateur averti et un dosage sanguin d'AFP.

Il est important de noter qu'en cas d'élévation de l'AFP sans nodule hépatique décelable à l'échographie, un 2ème examen radiologique, scanner ou IRM doit être réalisé.

Plus récemment, Bruix et Sherman recommandent une surveillance par l'échographie et de n'utiliser le dosage de l'AFP seul, uniquement lorsque le recours à l'échographie est impossible (15). Les auteurs proposent une surveillance tous les 6 à 12 mois reposant sur les conclusions de deux études italiennes.

Trevisiani et al ne retrouvaient pas de différence significative entre une surveillance annuelle ou semestrielle chez 821 patients cirrhotiques (24). Santagostino et al constataient des résultats identiques sur une population de patients hémophiles et porteurs du VHC (25).

La surveillance est basée sur le concept du temps de doublement de taille de la tumeur (15). S'il semble raisonnable de pratiquer un suivi tous les 6 mois, ces données suggèrent qu'une surveillance plus courte n'est pas nécessaire. Selon la conférence de l'EASL en 2000 à Barcelone, un schéma de surveillance doit être appliqué seulement si les patients sont à même de bénéficier d'un traitement (6;22;27).

- Pour les nodules de moins de 1 cm, il n'est pas facile d'affirmer le diagnostic de CHC. En effet, des études ont montré que plus de la moitié des nodules de moins de 1 cm n'étaient pas des CHC. Le groupe d'experts propose, dans cette situation, de répéter l'échographie tous les 3 mois jusqu'à ce que la lésion atteigne 1 cm.

- Lorsque la taille du nodule est comprise entre 1 et 2 cm, il existe une forte probabilité que la lésion soit un CHC. Une biopsie est recommandée. Cependant, le taux de faux négatif est estimé entre 30 et 40%. De plus, une biopsie négative d'un nodule sur un foie de cirrhose ne permet pas d'éliminer une pathologie tumorale.

Chez un malade cirrhotique, la découverte d'un nodule de plus de 2 cm correspond presque toujours à un CHC (28).

- Les critères de diagnostic non invasifs doivent être réservés aux patients porteurs de cirrhose et dont la taille du CHC est supérieure à 2 cm. Le diagnostic est établi par la découverte d'un nodule hyper vascularisé soit

- par deux techniques d'imagerie différentes et concordantes,
- soit par une technique d'imagerie associée à une concentration sérique d'AFP supérieure à 400 mg/l.

Le scanner hélicoïdal multi barrettes et l'IRM restent les 2 examens de référence les plus performants pour le diagnostic du CHC. Le signe le plus évocateur est l'existence d'un nodule hyper vascularisé au temps artériel associé à un « wash out » au temps portal. L'IRM semble un peu plus performante que le scanner pour la détection et la caractérisation des nodules (6;29;30). La stratégie de surveillance et de diagnostic selon le groupe d'experts de la conférence de Barcelone est schématisée en figure 5.

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Figure 5 : Surveillance et stratégie diagnostique pour le CHC selon l'EASL

- selon AASLD

La stratégie de surveillance proposée par l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) change peu par rapport à celle de la conférence de l'EASL.

Les AASLD Practice Guidelines, présentées par Bruix et Sherman en 2005, proposent des critères diagnostiques légèrement différents (15) :

- Pour les nodules de moins de 1 cm, un contrôle échographique devra être réalisé dans un intervalle de 3 à 6 mois. En l'absence de modification de taille sur une période de 2 ans, le contrôle peut être élargi à la surveillance habituelle.
- Une preuve histologique n'est pas nécessaire si le nodule présente des caractéristiques radiologiques de CHC sur deux techniques d'imageries concordantes (échographie de contraste, scanner ou IRM) pour les tumeurs dont la taille est comprise entre 1 et 2 cm, ou une seule technique radiologique pour les nodules de plus de 2 cm. Les auteurs proposent également de s'abstenir de preuve histologique si l'AFP est supérieure à 200 µg/L pour les nodules de plus de 2 cm.
- Une preuve histologique est nécessaire pour les nodules compris entre 1 et 2 cm si la caractérisation radiologique n'est pas typique de CHC, ou si les techniques d'imagerie sont discordantes. Bruix et Sherman recommandent également une preuve histologique pour les nodules de plus de 2 cm présentant un profil vasculaire atypique en imagerie et pour les nodules sur foie sain. Il est impératif que l'analyse histologique des nodules de moins de 2 cm soit réalisée par un anatomopathologiste expert.
- En cas de biopsie négative, une surveillance par échographie ou scanner à 3-6 mois d'intervalle doit être faite et ce jusqu'à ce que le nodule disparaisse, grossisse ou présente des caractéristiques spécifiques de CHC. Si la lésion grossit mais reste atypique, une nouvelle biopsie est recommandée (15). L'algorithme de l'AASLD est schématisé en figure 6.

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Figure 6 : Surveillance et stratégie diagnostique pour le CHC selon l'AASLD

4. Traitement du carcinome hépatocellulaire :

On distingue à ce jour les traitements à visée curative (transplantation hépatique, résection chirurgicale et la destruction percutanée), et les méthodes palliatives (la chimioembolisation artérielle et les traitements médicamenteux).

La décision thérapeutique dépend de plusieurs paramètres. Il est nécessaire de connaître de manière précise le statut du foie non tumoral, ainsi que la taille et l'extension de la tumeur, et notamment la présence d'une thrombose porte. L'apport du scanner hélicoïdal et/ou de l'IRM permet un staging précis de la tumeur ainsi que la recherche de métastases pulmonaires. Le bilan complémentaire par un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse seront réalisés uniquement s'il existe des signes d'appel. L'âge et l'espérance de vie attendue suite au traitement doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.

Selon les conférences de consensus de BCLC (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer) de 2005, la stratégie thérapeutique dépend de plusieurs variables : le stade tumoral, la fonction hépatique, le performans status (annexe tableau IV) et les symptômes présentés par le patient (figure 7).

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Figure 7 : stratégies thérapeutiques chez les patients présentant un CHC selon les propositions d'experts de BCLC

a. traitements curatifs :

- transplantation hépatique

Actuellement il existe 3 méthodes de traitement à visée curative: la transplantation hépatique, la résection hépatique, et la destruction percutanée par radiofréquence ou alcoolisation.

La transplantation hépatique permet de traiter d'une part le cancer, et d'autre part la maladie elle-même, c'est à dire la cirrhose.

Les meilleurs candidats à la transplantation sont les patients porteurs d'un CHC inférieur à 5 cm ou de 3 tumeurs dont la taille n'excède pas 3 cm (critères de Milan). La survie globale à 5 ans atteint, dans ces conditions, plus de 70% avec un taux de récurrence inférieur à 15% (6;31-37).

Plus récemment, Yao et al ont proposé d'élargir les indications de la transplantation (critères UCSF) (35). Les auteurs ont proposé la transplantation hépatique s'il existait 1 nodule de moins de 6,5 cm, ou deux ou trois nodules inférieurs à 4,5 cm et dont la somme des diamètres tumoraux n'excède pas 8 cm (tableau III). La survie selon ces critères était excellente: 90% à 1 an et 75% à 5 ans.

Decaens et al ont montré que l'extension de l'indication de transplantation selon les critères UCSF entraînait une baisse significative de la survie globale à 5 ans (60.4%vs 47.9%) (38), néanmoins cette extension permet une survie supérieure à toute autre alternative thérapeutique.

L'utilisation des critères UCSF doit être mise en balance avec la pénurie d'organes. La conférence de consensus sur l'indication de transplantation hépatique recommande d'utiliser ces critères uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Critères de MILAN	Critères UCSF
1 nodule < 5cm	1 nodule < 6,5 cm
3 nodules < 3cm	2 ou 3 nodules < 4,5 cm et dont la somme des diamètres reste < 8 cm

Tableau III : critères de transplantation selon MILAN et UCSF

La transplantation hépatique est contre-indiquée en présence de comorbidités comme un âge excessif (âge > 65 ans) ou en présence d'un facteur étiologique non contrôlé (alcool, toxicomanie, infection virale B...).

La transplantation hépatique apporte un bénéfice au patient uniquement si l'attente sur la liste de transplantation est inférieure à 6 mois. Llovet et al ont montré que si le délai dépassait 6 mois, plus de 20% des patients sortaient de la liste en raison d'une progression tumorale ou d'une complication de la cirrhose (33). Dans ces conditions, il n'existait pas de différence significative entre résection et transplantation en terme de survie globale à 2 ans.

Plusieurs stratégies peuvent être proposées lorsque les patients sont candidats à la transplantation. Si la cirrhose est grave, l'indication de transplantation doit être discutée au titre de la cirrhose en prenant en compte l'existence du CHC. Dans le cadre de patients asymptomatiques, 3 attitudes sont possibles: mise d'emblée sur liste d'attente en cas de délai court, traitement local puis mise sur liste d'attente ou traitement local et mise sur liste d'attente en cas de récurrence (39). Decaens et al ont récemment montré l'absence d'impact sur la survie globale à 5 ans et sur la survie sans récurrence, d'un traitement néo adjuvant par chimioembolisation (40).

En revanche, l'utilisation d'autres méthodes néo adjuvantes reste controversée. Adam et al ont montré l'effet délétère de la résection sur la transplantation de sauvetage. Les auteurs décrivaient un taux de mortalité opératoire plus élevé, une augmentation du risque de récurrence et une survie inférieure en cas de résection préalable par rapport à la transplantation seule (41).

Belghiti et al, quant à eux, ont rapporté une survie équivalente, sans augmentation de morbidité, de la résection suivie de la transplantation hépatique en cas de récurrence (42). Mazzafero et al ont démontré l'efficacité de la radiofréquence pour les petites tumeurs en attente de la transplantation (43). Compte tenu du délai observable entre inscription sur liste et transplantation, il semble logique de proposer un traitement néo adjuvant si le temps d'attente est estimé à plus de 6 mois (15;44).

- résection chirurgicale

La résection hépatique est le traitement de référence du CHC chez les patients non cirrhotiques. Il représente 5% des cas dans les pays occidentaux et 40% en Asie. Grâce à une bonne sélection des malades et à l'amélioration des techniques (notamment l'échographie per opératoire), la mortalité post opératoire est inférieure à 5% et la survie globale à 5 ans est de 50%. Cependant, le taux de récurrence à 5 ans est élevé aux environs de 70% (6).

En Europe, les critères les plus couramment utilisés sont la bilirubine et l'hypertension portale (HTP) basée sur un gradient de pression hépatique supérieur à 10mmHg, la présence de varices œsophagiennes ou d'une splénomégalie associée à une thrombopénie inférieure à 100 000 g/l (6).

Chez les patients sans HTP, avec une bilirubinémie normale, le taux de survie à 5 ans atteint 70% (15 ;33).

La résection hépatique est indiquée dans le cadre de CHC sur foie non cirrhotique ou chez les patients cirrhotiques ayant une fonction hépatique conservée (bilirubinémie normale, et gradient de pression hépatique < 10mm Hg) (15). Afin d'améliorer encore le pronostic de ces patients, des traitements adjuvants comme le Lipiodol marqué à l'iode 131 ont montré des résultats prometteurs (45;46).

En revanche, la chimioembolisation avant résection ne présente pas de bénéfice (46;47). De même, l'embolisation portale du lobe porteur de la tumeur afin d'induire une hypertrophie compensatrice du lobe sain avant résection n'est pas recommandée. L'embolisation portale avant hépatectomie élargie a montré une efficacité certaine. Cependant, plusieurs éléments sont à prendre en compte chez le patient cirrhotique. De récentes études ont montré la stimulation de la croissance tumorale par l'embolisation portale. L'hypothèse avancée par les auteurs est l'augmentation du flux artériel hépatique secondaire à l'embolisation (48). De plus, l'hypertrophie hépatique recherchée par l'embolisation portale est difficilement obtenue chez les patients cirrhotiques en raison de la fibrose (49). Enfin, il existe un risque accru d'hémorragie digestive en rapport avec une augmentation de l'hypertension portale secondaire à l'embolisation (50). Bruix et Sherman ne recommandent pas l'utilisation de l'embolisation portale avant résection (15).

- Traitements percutanés

Le traitement percutané est la meilleure option thérapeutique dans le cadre des CHC au stade précoce non résécable (6). Il existe ce jour plusieurs types de traitements percutanés.

Les cellules néoplasiques sont détruites par des agents chimiques (alcoolisation ou destruction par l'acide acétique) ou par modification de leur température (radiofréquence, micro-ondes, laser ou cryothérapie).

L'alcoolisation est une technique aisée, peu onéreuse, avec des effets secondaires minimes. Un taux de réponse entre 90 et 100% est obtenu pour les tumeurs de moins de 2 cm, de 70% pour celles de 3 cm et 50% pour les CHC de 5 cm (51;52). La survie à 5 ans chez des patients cirrhotiques sélectionnés, classé Child A est estimée à 50% (51;53).

La radiofréquence peut être utilisée en percutané, en laparoscopie ou lors d'une laparotomie. Les résultats obtenus sont les mêmes que ceux de l'alcoolisation mais avec un nombre de séances inférieur (une séance contre 4 en moyenne pour l'alcoolisation) (55;55).

Récemment, Lencioni et al retrouvaient une survie à 1 an de 97%, à 3 ans de 71 % et 48% à 5 ans chez 206 patients exclus du traitement chirurgical (56).

Lors d'un essai randomisé comparant alcoolisation et radiofréquence à propos de 102 patients, les mêmes auteurs ont montré que la survie à 2 ans était supérieure par radiofréquence (96% vs 62%, $p=0,02$) avec un meilleur contrôle tumoral (54).

Lin et al ont montré une survie globale et une efficacité supérieures pour les CHC de moins de 4 cm traités par radiofréquence en comparaison au traitement par alcoolisation haute dose ou dose conventionnelle (57). Shiina et al ont obtenu des résultats équivalents (58).

Les contre-indications essentielles de la radiofréquence sont l'existence d'une ascite, une localisation sous capsulaire (risque d'hémorragie et d'essaimage), ainsi que les troubles de l'hémostase communs à toute ponction hépatique (thrombopénie $< 60\ 000\ g/l$, TP $< 50\%$). De plus, la radiofréquence est contre indiquée lorsque la tumeur est au contact du hile, d'un organe de voisinage, du diaphragme ou d'un gros vaisseau (59). Bruix et Sherman proposent un traitement par alcoolisation ou radiofréquence pour les tumeurs de moins de 2 cm. Pour les tumeurs présentant une taille plus importante, la radiofréquence est la méthode thérapeutique de référence (15). Le choix du traitement entre résection et destruction percutanée dépend des facteurs tumoraux, hépatologiques et généraux (tableau IV).

	Résection	Traitement percutané
TUMEUR		
Uninodulaire	> 3 cm	≤ 3 cm
2 ou 3 nodules	éloignés	Dans le même segment
Localisation	superficielle	Profonde
HEPATOPATHIE		
Fonction hépatique	excellente	Bonne
HTP	non	Oui
RISQUE DE NOUVEAU CHC	faible	élevé

Tableau IV : critères de choix entre résection et destruction percutanée du CHC.

b. traitements palliatifs :

Il s'agit de traitements locorégionaux s'adressant classiquement aux patients présentant une maladie tumorale confinée au foie, mais dont le développement trop avancé ne permet plus d'envisager un traitement local radical qu'il soit chirurgical ou percutané. L'objectif de ces traitements est d'obtenir une régression ou une stabilisation de la maladie tumorale. Ils sont à ce titre considérés comme des traitements « palliatifs ».

- chimioembolisation

Le cathétérisme de l'artère hépatique permet l'injection locorégionale d'agents cytotoxiques (substances chimiothérapiques ou radioéléments), de particules embolisantes, ou encore une combinaison des deux. Qu'elles soient hyper ou hypo-vasculaires, les tumeurs hépatiques ont un apport sanguin provenant, à peu près de 90 %, de l'artère hépatique alors que la perfusion du foie non tumoral est assurée autour de 70 % par la veine porte. Ainsi l'injection ou l'occlusion sélective de l'artère hépatique ont un impact majeur sur les tumeurs et plus limité sur le foie non tumoral. En ce qui concerne l'injection d'agents antimitotiques, la voie

artérielle présente l'avantage sur la voie générale de concentrer le principe actif dans la tumeur et de limiter ainsi les effets toxiques systémiques. Cependant, quelle que soit la méthode utilisée, le bénéfice de la voie artérielle est d'autant plus important que la tumeur traitée est richement vascularisée.

La chimioembolisation consiste en une injection intra-artérielle d'un agent chimiothérapique associé à un vecteur huileux, le Lipiodol[®], suivie d'une embolisation. Le mélange d'un agent chimiothérapique lipophile dans le Lipiodol[®] permet d'obtenir une émulsion relativement stable qui relargue progressivement la substance cytotoxique dans la cible tumorale (60). Ce mélange se concentre dans la microcirculation tumorale où les gouttelettes de Lipiodol[®] injectées sous forme d'émulsion se retrouvent « trappées ». Cette rétention tumorale peut durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois alors que les quelques traces lipiodolées visibles dans le foie non tumoral disparaissent en 8 à 15 jours.

Llovet et Bruix ont réalisé une revue de la littérature des études randomisées contrôlées sur les 25 dernières années (61). Les analyses ont porté essentiellement sur l'efficacité de l'embolisation ou de la chimioembolisation (CEL), de la chimiothérapie artérielle ou systémique, du ¹³¹I-lipiodol et du traitement hormonal. La meilleure survie était obtenue pour les patients ayant reçu un traitement par embolisation ou chimioembolisation qui constitue actuellement le «gold standard ». Des essais randomisés et contrôlés ont mis en évidence l'efficacité de la doxorubicine et du cisplatine sans pouvoir affirmer la supériorité de l'un ou de l'autre (62-64). Llovet et al ont montré dans une méta analyse une amélioration de la survie à 2 ans chez les patients traités par embolisation, (OR = 0,53, IC 95% [0,32-0,89]; p=0,017) avec un bénéfice significatif avec la CEL par cisplatine ou doxorubicine (annexe 8) (OR=0,42 ; IC 95% [0,20-0,88]) (61).

La population cible de la CEL est représentée par les patients classés Child A avec une fonction hépatique conservée et porteurs d'une tumeur multi nodulaire sans envahissement vasculaire.

- Radiothérapie :

Radiothérapie externe

La radiothérapie externe n'a été que peu utilisée dans le traitement des CHC. En effet, en irradiation externe classique, il n'est pas possible de délivrer sur l'ensemble d'un foie sain des doses supérieures à 40 Gy. Le caractère souvent multifocal de ces tumeurs et leur développement dans plus de 80% des cas sur un foie pathologique sont autant de limitations à ce traitement.

Radiothérapie interne

La radiothérapie interne a l'avantage d'être mieux tolérée que l'irradiation classique et elle permet en théorie une meilleure sélectivité laquelle dépend du vecteur utilisé. Plusieurs types d'irradiations internes sont actuellement disponibles et pour la plupart en cours d'évaluation, nous rappelons quelques principales méthodes, le Lipiocis® faisant parti de ces techniques (cf chapitre 5).

Injection intra-artérielle de microsphères marquées à l'Yttrium 90 (^{90}Y)

Cette technique consiste à injecter dans l'artère hépatique des microbilles en verre ou en résine marquée à l' ^{90}Y . L' ^{90}Y est un β -émetteur dont la demi-vie est de 64,2 heures. L'énergie moyenne de son rayonnement est 0,9367 Mev. La pénétration maximale est de 10,8mm, 1mCi de ^{90}Y délivre 1,85 Gy par kg de tissu.

Contrairement au Lipiocis®, les microsphères marquée à l' ^{90}Y ne sont pas spontanément radio-opaques et n'émettent aucun rayonnement gamma. Par conséquent, l'évaluation précoce de l'intensité du captage intra-tumoral par TDM ou encore par scintigraphie est impossible. La réponse tumorale sera appréciée en TDM ou en IRM précocement par la nécrose tumorale et à distance par l'évolution des dimensions tumorales.

Compte tenu de la taille très réduite des microsphères, l'effet embolique ne concerne que la microcirculation (comme le Lipiodol®). Par conséquent, en cas de thrombose portale les risques d'ischémie et d'infarctissement hépatique sont pratiquement nuls. En revanche, le foie non tumoral étant nettement plus sensible à l'irradiation, les risques de dégradation de la fonction hépatique ne sont pas négligeables.

Salem et al. ont traité ainsi 43 patients ayant un CHC jugé inopérable dont 20 (46,5 %)

présentaient un envahissement portal (65). Dans cette étude, le taux de réponses tumorales objectives jugé exclusivement sur des critères de mensuration était de 47 % et augmentait à 79 % quand les remaniements nécrotiques des tumeurs étaient pris en compte. Plus récemment, la même équipe, utilisant l'injection intra-artérielle de microsphères-⁹⁰Y pour « *downstager* » des CHC jugés inopérables chez 35 patients, ont obtenu dans 66 % des cas une réduction du volume tumoral suffisamment importante pour réaliser secondairement soit un traitement local radical (radiofréquence ou résection), soit une transplantation (66). On rapporte des médianes de survie comparables à celles obtenus par de la chimioembolisation (15 à 20 mois selon la gravité de la cirrhose Child-Pugh A ou B) (66;67).

Utilisation d'anticorps antiferritine radiomarqués

Le CHC est très riche en ferritine. En utilisant des anticorps antiferritine marqués à l'iode 131 couplés à une irradiation externe et une chimiothérapie systémique, Order et al ont observé sur une série de 105 patients, 48% de réponses dont 7% des complètes (68). La toxicité était essentiellement liée aux thérapeutiques associées sans évidence de complications directement liées à l'utilisation d'anticorps radiomarqués. Cependant, l'association aux autres modalités thérapeutiques rend difficile l'interprétation des résultats propres à ce traitement.

Injection artérielle de rhénium 188 (¹⁸⁸Re) vectorisé

Le ¹⁸⁸Re a la particularité d'être un double émetteur γ et β et dont la demi-vie est de seulement 16,9 heures. L'énergie moyenne de son rayonnement est de 155 keV et respectivement 0,77 MeV. La pénétration tissulaire maximale du rayonnement β est de 10,1mm. L'émission γ permet une étude de sa biodisponibilité par scintigraphie. Le ¹⁸⁸Re est vectorisé par le Lipiodol®.

Cette technique n'a été utilisée jusqu'à présent que dans un nombre limité de centres et en particulier en Inde. La principale étude concerne une série de 93 patients présentant un CHC non opérable (69). Ce traitement semble bien toléré et le taux de réponses tumorales objectives était de 33%, dont 7,5% de réponses complètes. La médiane de survie était de 12,7 mois.

- Sorafenib

Le Sorafénib est un inhibiteur de protéine-kinases (Raf kinase, VEGF-R1,-R2 et -R3, PDGFR-b, Flt3, c-kit et RET) ; il a un double mécanisme d'action, en ciblant à la fois directement la cellule tumorale (inhibition de la prolifération cellulaire) et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (inhibition de l'angiogenèse). Le Sorafénib, administré par voie orale, est commercialisé sous le nom de Nexavar® par Bayer Schering Pharma qui bénéficie depuis juillet 2006 d'une AMM avec l'indication « traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés ».

Il a été publié en 2006 dans Journal of Clinical Oncology les résultats d'un essai de phase II ayant évalué le Sorafénib chez 137 patients atteints de CHC évolué (Child-Pugh A/B : 72%/28%) (70). Une réponse partielle a été constatée chez 2,2% des patients ; 33,6% des patients ont eu une maladie stable pendant au moins 4 mois. La survie sans progression a été de 4,2 mois et la survie globale de 9,2 mois. La toxicité modérée et la constatation de stabilités tumorales relativement prolongées ont conduit à la réalisation d'un grand essai randomisé.

L'essai international SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) a inclus de mars 2005 à avril 2006 602 patients randomisés en 2 groupes traités soit par Sorafénib 400 mg 2 fois par jour per os (N=299) soit par placebo (N=303) (71). Le traitement était interrompu en cas de progression tumorale symptomatique ou en cas d'effet indésirable jugé inacceptable. Les critères principaux de jugement étaient la survie globale et le temps jusqu'à progression symptomatique.

Les malades inclus avaient un CHC évolué, histologiquement ou cytologiquement prouvé, étaient classés PS 0-2 et Child-Pugh A (cf annexe tableaux) ; ils n'avaient pas reçu précédemment de traitement systémique du CHC, et avaient au moins une masse mesurable (critères RECIST). 70% d'entre eux avaient un envahissement vasculaire et / ou une extension extra-hépatique. Dans le groupe Sorafénib, une réponse partielle a été constatée chez 2,3% des patients et 62% des malades n'avaient pas de progression après 4 mois (vs 42% dans le groupe placebo).

Les durées de survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) étaient significativement allongées chez les malades traités par Sorafénib (respectivement $P = 0,00058$ et $0,000007$).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (39%), syndrome main-pied (21%), anorexie (14%) et alopecie (14%).

Ce traitement oral allonge donc de façon très sensible la survie globale et la survie sans progression, sans être associé à une réponse tumorale et au prix de peu d'effets secondaires.

En première intention, le Sorafénib est indiqué chez l'adulte en monothérapie comme traitement palliatif du CHC lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- CHC multinodulaire ne relevant pas d'une chimioembolisation, en particulier en raison de métastases ganglionnaires ou viscérales extra-hépatique ou d'une anomalie du flux portal
- Malade en état général conservé (PS 0 à 2) et Child-Pugh A
- Absence de contre-indication

En cas de contre-indication ou d'impossibilité de traitement par Sorafénib, la référence dans cette situation reste le traitement symptomatique ou l'inclusion dans un essai.

Récidive ou échec des autres traitements :

Le Sorafénib est indiqué, en monothérapie et avec les mêmes conditions, en cas de récurrence après traitement d'un petit CHC inaccessible à un nouveau traitement à visée curative et en cas d'échec de la chimioembolisation.

Associations à d'autres traitements:

Il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'associer le Sorafénib à un autre traitement du CHC (chimioembolisation, destruction percutanée, chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique).

- autres traitements

tamoxifène

La présence de récepteurs aux œstrogènes au niveau du CHC a été le point de départ de tentative de traitement par Tamoxifène (72). La méta analyse réalisée par Llovet et al basée sur 7 essais randomisés contrôlés où le Tamoxifène était comparé à un traitement palliatif concluait à l'absence d'effet anti-tumoral ou de bénéfice en terme de survie des antiœstrogènes (61). Un essai randomisé récent confirme ces données à propos de 420 patients (73)

chimiothérapie

De nombreux essais ont permis de mettre en évidence la chimiorésistance du CHC. La drogue la plus utilisée était l' adriamycine en monothérapie, le taux de réponse était compris entre 0 et 15% et la survie moyenne était de 4 mois. Aucune nouvelle drogue n'a permis de montrer de meilleurs résultats (gemcitabine, irinotécan, thalidomide, capecitabine) (74).

Deux méta analyses ont montré l'inefficacité de l'adriamycine et une étude a montré son action délétère sur la qualité de vie (75).

En ce qui concerne les poly chimiothérapies, aucun essai randomisé n'a mis en évidence leur efficacité. En revanche, il existe une réelle toxicité des chimiothérapies (toxicité de grade III chez 10 à 30% des patients cirrhotiques) (74). Taieb et al ont cependant montré des résultats encourageants du traitement par GEMOX (gemcitabine associée à l'oxaliplatine) (76).

La prescription de chimiothérapie doit se faire uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques (6;15).

octréotide

Une étude randomisée à propos de 58 malades a suggéré une augmentation de la médiane de survie de 9 mois chez les patients traités par octréotide (77). Cependant deux essais viennent contredire ces données, bien qu'il s'agissait de malades atteints de CHC très évolués (78;79). Enfin, l'étude CHOC FFCD ANGH 2001-01 a analysé l'effet de l'octréotide retard versus placebo à propos de 272 malades. L'analyse intermédiaire a constaté l'absence d'amélioration de la survie par l'octréotide retard et concluait à l'échec de ce traitement.

5. Le Lipiocis®

a. Historique et principes

Le Lipiodol® marqué à l'Iode 131 Lipiocis®, (Cis Bio International, Gif sur Yvette, Saclay, France) est un traitement palliatif du CHC avec thrombose portale non résécable, non transplantable, stade Okuda I ou II (tableau V) ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en novembre 1995.

Score	Stade 0	Stade 1
Extension tumorale	< 50% du parenchyme hépatique	≥ 50%
Ascite clinique	non	oui
Albuminémie (g/l)	≥ 30	< 30
Bilirubinémie (μmol/l)	≤ 50	> 50

Tableau V : classification Okuda : stade I=0 points ; stade II=1 ou 2 points ; stade III=3 points

Le Lipiodol® est un ester éthylique d'acides gras iodés de l'huile d'œillette. Les tumeurs hypervascularisées comme le CHC et certaines métastases d'origine neuroendocrine retiennent le Lipiodol®. La viscosité élevée du Lipiodol® et les anomalies morphologiques sont les principaux facteurs favorisant l'hyperconcentration tumorale de ce produit ainsi que son effet embolisant. L'absence du système macrophagique au sein des vaisseaux tumoraux favoriserait aussi la persistance intra-tumorale. L'endothélium des vaisseaux tumoraux permet le passage du Lipiodol® du secteur vasculaire à l'interstitium des tumeurs. Enfin, une fraction du produit est captée par l'endocytose dans les cellules tumorales et vasculaires.

En se basant sur la rétention du Lipiodol® au niveau des tumeurs hépatiques hypervascularisées, Raoul et al en 1988 ont mis à profit cette découverte, en marquant le Lipiodol® avec de l'¹³¹I par simple échange isotopique de l'¹²⁷I stable (80). Cet agent transformé en radioémetteur gamma (γ) (Lipiocis®) est véhiculé par le Lipiodol® et est injecté par voie artérielle, permettant ainsi une irradiation interne relativement sélective des tumeurs hépatiques. Raoul et al ont observé une rétention majeure au niveau tumoral, avec des rapports de fixation foie tumoral/foie non tumoral supérieur à 5 en scintigraphie planaire.

L'¹³¹I a une demi-vie de 8 jours ; l'énergie moyenne de son rayonnement est de 0,364 Mev et sa pénétration tissulaire maximale est de 2,4mm. Ainsi, pour chaque ml de Lipiocis®

injecté dans l'artère hépatique, une tumeur de 4 cm reçoit en moyenne 239 Gy contre 31 Gy pour le foie non tumoral et 21 Gy pour les poumons. Rappelons qu'au-dessus de 30 Gy absorbés par l'ensemble du foie en moins de 3 semaines, il existe un risque de 5% d'hépatite radique clinique. Quant aux risques de pneumopathie radique, ils sont majeurs au dessus de 30 Gy délivrés en une administration et 50 Gy en administrations multiples.

La demi-vie efficace du Lipiocis® est supérieure à 5 jours, notamment au niveau du CHC où la clairance du Lipiodol® est beaucoup plus lente. Il est donc nécessaire d'isoler pendant plusieurs jours les patients traités. Une dose standardisée de 60mCi par injection intra-artérielle est un compromis entre la dose efficace et la durée de l'isolement des patients (7 jours).

Il existe peu de données permettant de privilégier les injections sélectives aux injections non sélectives. En pratique, les injections sélectives ne sont adaptées qu'aux formes localisées. En effet, en cas de formes multinodulaires, la multiplication des injections sélectives est rendue difficile par la complexité des calculs dosimétriques. De fait, jusqu'à présent, les injections globales ou lobulaires ont été majoritairement utilisées pour ce traitement palliatif qui s'adresse classiquement à des patients présentant des formes diffuses. Bien que quelques équipes aient proposé la réalisation en fin de procédure d'un geste complémentaire d'embolisation, la procédure se limite habituellement à l'injection intra-artérielle du Lipiocis®.

La réponse tumorale est directement liée à la concentration intra-lésionnelle du Lipiocis® qui est appréciée en TDM. Une évaluation dosimétrique par scintigraphie est aussi possible, mais peu utilisée du moins en Europe.

b. Indications :

Le Lipiocis® a reçu l'AMM pour le traitement du CHC compliqué d'une thrombose portale, patients pour lesquels aucune autre thérapeutique curative n'est envisageable. Lorsque l'état du patient le permet, d'autres injections peuvent être effectuées à 2, 5, 8 et 12 mois après la première injection.

Le traitement a été également étendu aux patients présentant un CHC évolué sans thrombose portale, en adjuvant après résection chirurgicale et en néo-adjuvant.

c. Contre-indications :

Ses contre-indications sont représentées surtout par : les patients de la classe III d' Okuda, l'existence de métastases extra-hépatiques, la présence d'une insuffisance respiratoire ou rénale sévères, l'allergie à l'iode.

Les contre-indications à l'artériographie hépatique sont: une leucopénie inférieure à 1500/mm³ ou une thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ et bien sur la femme enceinte.

d. Technique

Les sondes les plus fréquemment utilisées pour le cathétérisme de l'artère hépatique sont de calibre 5F, leur extrémité est courbée et présente un seul trou distal (la cartographie initiale artérielle est réalisée préalablement avec une sonde multitrous).

L'anesthésie locale au point de ponction artérielle et une légère sédation sont généralement suffisantes. Une neuroleptanalgie, soit une anesthésie générale de courte durée sont parfois réalisés. Quel que soit le mode d'anesthésie utilisé, les patients sont à jeun la veille au soir de la procédure. Ils doivent être en outre correctement hydratés.

La voie fémorale est de loin la plus utilisée pour cathétériser par la méthode de Seldinger l'artère hépatique (figure 8). Un accès radial huméral, voire axillaire gauche peut être nécessaire en cas d'athérome lombo-aortique majeur, de pontage des membres inférieurs ou d'impossibilité de cathétérisme par voie ascendante de l'artère hépatique du fait d'une disposition anatomique particulière (ex. : ligament arqué du diaphragme).

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Figure 8: artériographie hépatique mettant en évidence une tumeur hypervascularisée hépatique

L'injection se fait lentement et directement dans le cathéter au moyen d'une seringue en verre protégée et se déroule de la façon suivante :

- étude initiale du retour portal par une injection intra-artérielle splénique ou mésentérique supérieure de produit de contraste radiologique iodé hydrosoluble.
- artériographie hépatique avec, en fin d'artériographie, une injection intra-artérielle hépatique de 5ml de Lipiodol® mélangé avec de l'I¹³¹ correspondant à une activité de 2220MBq.

L'émission gamma de l'I¹³¹ nécessite des mesures de radioprotection comme le traitement du matériel et des déchets contaminés, l'isolement en chambre plombée des patients pendant une semaine et le recueil des urines les premiers jours.

Seules les personnes autorisées peuvent dans un cadre hospitalier, recevoir, utiliser et administrer ce produit radio pharmaceutique. Sa réception, sa conservation, son utilisation, son transfert son soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels compétents.

e. Surveillance et complications

Les complications les plus fréquentes du traitement par Lipiocis® sont l'insuffisance hépatocellulaire survenant chez des patients porteurs d'une cirrhose grave (Child C) et la pneumopathie immuno-allergique apparaissant dans 2% des cas. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante extensive et bilatérale s'améliorant sous corticoïdes. Elle survient en général 1 mois après l'injection. Il est donc recommandé de ne pas traiter les patients porteurs de pathologies pulmonaires sous jacentes par Lipiocis®.

f. Résultats

En 1992, Raoul et al ont montré une réponse objective dans 40% des cas en injectant en intra artérielle du Lipiodol marqué à l'iode 131. Cette technique ne nécessite pas d'embolisation artérielle et ne modifie en rien le flux artériel hépatique. Elle peut donc être réalisée chez des patients porteurs d'une thrombose porte (81). En 1994, les auteurs réalisaient une étude randomisée et contrôlée chez 27 patients cirrhotiques, porteurs de CHC classé Okuda I à II, et d'une thrombose porte, sans extension métastatique et ils démontraient une amélioration significative de la survie. La tolérance et la faisabilité de traitement étaient excellentes (82). Le Lipiocis® semblait donc un traitement satisfaisant pour les patients porteurs d'une thrombose portale, contre-indiqués à la CEL.

En 1999, contrairement aux premiers études de Raoul, De Baere et al ont réalisé une étude à propos de 24 patients présentant une thrombose portale et traités par Lipiodol® marqué à l'iode 131. Ces auteurs concluaient à une efficacité limitée du Lipiocis® et à l'importance de ses effets secondaires (83).

Plus récemment, Borbath et al ont montré lors d'une étude rétrospective sur 29 patients présentant un CHC non résécable et traités par Lipiocis® une survie significativement meilleure était observée chez les patients ayant un score selon la classification du CLIP inférieur ou égal à 2 (annexe tableau I). La mortalité reliée au traitement était de 6,9% (84).

Les bons résultats du Lipiodol® radioactif dans le traitement palliatif du CHC ont poussé Raoul et al en 1997 à comparer la CEL au Lipiocis® (85). Il s'agit d'une étude prospective randomisée comparant l'efficacité et la tolérance du Lipiodol® radioactif et de la CEL dans le traitement du CHC. Cent vingt neuf patients ont ainsi été randomisés entre les deux

traitements. Les deux groupes étaient statistiquement comparables. La réponse tumorale basée sur l'évaluation scanographique et sur le taux d'AFP était équivalente dans les deux groupes. Les courbes de survie actuarielle ne présentaient pas de différence significative. En revanche, la tolérance était meilleure dans le groupe Lipiocis® avec 3 événements indésirables graves contre 289 dans le groupe CEL ($p < 0.001$). Les deux traitements étaient donc comparables en terme de survie et de réponse tumorale avec cependant un avantage net en faveur du Lipiocis® en ce qui concerne la tolérance au traitement. Battacharya et al ont obtenu des données similaires en comparant la CEL à base d'épirubicine au Lipiodol® radioactif (86).

Le Lipiocis® a fait l'objet de 3 études en tant que traitement adjuvant du CHC après résection. Lau et al en 1999 montraient un effet bénéfique du Lipiodol® marqué à l'iode 131 après résection. Cette étude a porté sur 43 patients randomisés entre traitement adjuvant par Lipiodol® radioactif et absence de traitement adjuvant. Six patients ont présenté une récurrence dans le groupe traité contre 13 dans le bras contrôle ($p=0,04$). La médiane de survie sans récurrence était de 57,2 mois contre 13,6 mois dans le groupe contrôle ($p = 0.037$). La survie globale à 3 ans était respectivement de 86,4% contre 46,3% dans le bras non traité ($p=0.039$). Aucun effet indésirable du traitement n'était observé (87). Partensky et al en 2000 ne montraient pas d'effet indésirable grave du Lipiocis® après résection curative chez 28 patients porteur de CHC. La survie globale était de 86% à 3 ans et 65% à 5 ans (88). En 2003, Boucher et al ont réalisé une étude rétrospective basée sur 38 patients porteurs de CHC traités par résection chirurgicale associée à une injection de Lipiocis® en traitement adjuvant après 1999. Ces patients étaient appariés à 38 patients traités uniquement par résection de 1997 à 1999. Les deux groupes étaient statistiquement comparables. La survie globale et les taux de survie sans récurrence à 1, 2 et 3 ans étaient en faveur du traitement adjuvant ($p<0.02$). Cette étude montre donc des résultats très encourageants du traitement par lipiodol radioactif adjuvant mais nécessite une étude randomisée incluant plus de patients (89).

Enfin, en 2003 Raoul et al mettaient en évidence un effet prometteur du Lipiocis® comme traitement néoadjuvant chez 34 patients en attente de transplantation ou présentant des lésions résécables. Le protocole consistait en 2 injections de Lipiocis® (2,4GBq) à 2 ou 3 mois d'intervalle. La tolérance était très bonne, seul un patient a développé, suite à l'artériographie, une ischémie mésentérique nécessitant une résection intestinale partielle. La réponse tumorale selon les critères de OMS (organisation mondiale de la santé) a été de 50%. La survie était meilleure chez les patients présentant une réponse tumorale (90).

Le Lipiocis® a montré son efficacité comme traitement palliatif du CHC, chez des patients porteurs ou non d'une thrombose portale, en traitement adjuvant après résection et en néo-adjuvant.

Actuellement, seule la chimioembolisation est recommandée en traitement palliatif du CHC. Ses indications sont précises et limitées.

L'avenir du Lipiocis® ?

Les indications restreintes du Lipiocis® et les études relativement anciennes, ainsi que la faible disponibilité en France de ce traitement, font que le Lipiocis® est aujourd'hui un traitement de plus en plus abandonné.

Dans cette thèse, notre objectif a été de déterminer avec précision quelle est la réponse tumorale en terme de survie, ses effets secondaires et quelle est sa place exacte aujourd'hui dans le management du CHC.

III. MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée au centre hospitalier universitaire de Nantes entre novembre 2002 et juin 2009. Ce travail repose sur l'étude des dossiers de 50 patients ayant reçu un traitement par le Lipiocis® comparé à un groupe témoin de 36 patients sur la même période.

1. Patients :

a. Caractéristiques de la population :

Pour chaque patient les variables recherchées sont :

- l'âge et le sexe
- l'existence d'une hépatopathie sous-jacente
- le stade de la cirrhose évalué par la classification Child-Pugh, Okuda et BCLC (annexe tableau II et III)
- les traitements antérieurs au Lipiocis®

b. Critères d'inclusion :

Le diagnostic de CHC est posé soit s'il existe une preuve histologique chez les patients ayant bénéficié d'une PBH, soit selon les critères de la conférence d'experts européenne de EASL (cf chapitre EASL).

Chaque patient est vu en consultation en Médecine Nucléaire. Une explication précise du traitement est donnée et un accord oral du patient est obtenu.

c. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion sont: la possibilité d'un traitement curatif (transplantation, résection, radiofréquence), un âge < 18 ans, un score de Child >C, un score OMS > 2, un score d'Okuda >III, score BCLC >D l'existence de métastases ou d'extension ganglionnaire à distance. Les patients atteints d'insuffisance respiratoire sont également exclus.

L'absence de cirrhose, d'une thrombose portale ou d'un traitement préalable (chirurgie, RF, CEL...) ne sont pas des critères d'exclusion.

2. Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'efficacité du traitement par le Lipiocis® dans le CHC au stade avancé avec ou sans thrombose portale. Cette efficacité est objectivée par le temps de survie après le traitement.

Les objectifs secondaires sont la recherche de complications précoces et tardives, ainsi que l'identification des relations qui existent entre l'efficacité de ce traitement exprimée en terme de survie et les paramètres cliniques, la réponse biologique et l'existence d'une thrombose portale.

Enfin, nous réalisons une étude comparative avec un groupe témoin de patients ayant les mêmes caractéristiques cliniques et tumorales et n'ayant pas bénéficié de traitement par le Lipiocis®.

3. Méthodologie :

a. Technique :

L'embolisation est pratiquée en salle de radiologie par un radiologue expérimenté, selon les principes décrits (cf chapitre Lipiocis®). Le traitement s'effectue au cours d'une artériographie par abord artériel fémoral ou en cas d'impossibilité, par abord huméral. L'artère mésentérique puis le tronc coeliaque sont opacifiés afin de réaliser une cartographie artérielle précise. Enfin, l'artère hépatique propre est cathétérisée. Un volume de 5 mL de lipiodol radiomarké à l'iode 131, pour une dose de 2.200MBq est injecté. A cause du rayonnement γ de l'iode 131 les patients sont hospitalisés pendant 7 jours dans un environnement protégé à des fins de radioprotection.

b. Paramètres étudiés :

L'analyse de la distribution du Lipiocis® est réalisée de 2 manières :

- une directe par la scintigraphie couplée au SPECT-TDM à J7
- l'autre indirecte par l'étude de la rétention du Lipiodol® par la tumeur lors de la réalisation du TDM précoce à 1 mois.

La réponse au traitement est évaluée par grâce à 3 paramètres :

- taille tumorale

La mesure se fait en TDM à 1 mois puis à distance (moyenne à 6 mois) en tenant compte du plus grand diamètre de la tumeur.

- vascularisation tumorale

L'analyse de la vascularisation tumorale est appréciée objectivement surtout au temps artériel, puis analysée au temps portal et tardif en TDM.

Remarque : chaque TDM a été relu par 2 radiologues, un sénior et un junior.

- alpha-foetoprotéine

Pour évaluer la réponse biologique, un dosage de alpha-foetoprotéine est réalisé avant la chaque cure le Lipiocis® puis à distance du traitement.

c. Complications

Les complications liées au geste d'embolisation, les complications précoces pendant les semaines suivant le geste sont recherchées et les complications à distance et notamment la survenue d'une pneumopathie immuno-allergique requièrent toute notre attention.

d. Survie

Nous avons étudié la survie de tous nos patients à l'aide des courbes Kaplan-Meier.

Cette survie est évaluée à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans après le traitement par le Lipiocis® et elle est exprimée en semaines sur les différentes courbes de survie. Cette survie est corrélée aux paramètres : biologique (l'alpha-foetoprotéine), à la présence d'une thrombose portale et au score pronostique BCLC.

e. Comparaison avec le groupe témoin

Afin d'analyser d'une manière objective la survie de nos patients ayant reçu du Lipiocis®, nous avons comparé la population Lipiocis® à une population non Lipiocis® ayant strictement les mêmes caractéristiques cliniques mais qui n'avait pas reçu de traitement, sur la même période allant de novembre 2006 à juin 2009. L'analyse de la survie de cette population témoin a été faite de la même manière que pour la population Lipiocis® et elle a été exprimée en semaines.

f. Analyse statistique :

Nous avons utilisé les statistiques descriptives usuelles pour caractériser les patients étudiés : moyenne, écart-type, médiane, extrêmes.

La survie des patients à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans a été recherchée et elle a été exprimée en semaines. La survie globale, la survie sans progression, la survie en fonction des plusieurs paramètres : clinique (stade BCLC), biologique (AFP) et morphologique (présence d'une TP) ainsi que la survie comparée au groupe témoin ont été étudiées en analyse univariée à l'aide des courbes de survie de Kaplan-Meier. Nous avons donc utilisé les risques relatifs et leurs intervalles de confiance à 95% pour déterminer les relations entre les variables étudiées et la survie. La survie globale de chaque patient représentait le temps passé entre le jour de l'administration de Lipiocis® et celui du décès du patient ou des dernières données disponibles sur Clinicom® à la fin de période d'observation (juin 2009). Pour le groupe témoin, la survie représentait le temps passé entre le diagnostic du CHC au stade avancé, compliqué d'une thrombose portale et le décès du patient.

Pour toutes les comparaisons réalisées, un p d'une valeur $< 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel Statview.

IV. RESULTATS :

1. Description de la population

a. Sexe et âge

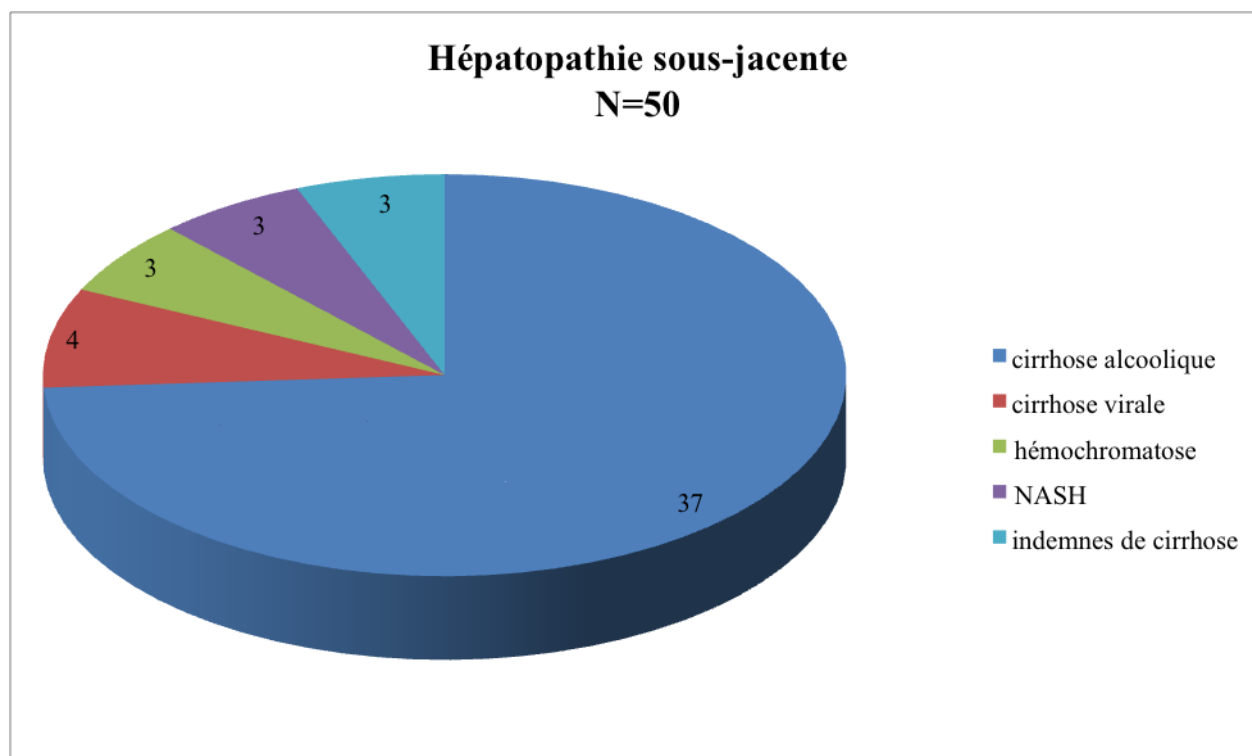
50 patients porteurs d'un CHC, dont 47 hommes et 3 femmes, avec un âge moyen de 64 ans (min=46 ans ; max=78 ans ; écart-type=7,777) ont été inclus rétrospectivement dans notre étude entre le 25 novembre 2002 et 15 juin 2009.

b. Etiologie de la cirrhose

94% (47/50) des patients présentent une cirrhose et 6% (3/50) sont indemnes de cirrhose.

76% (37/47) des patients ont une cirrhose alcoolique, 8% (4/47) une cirrhose virale, 6% (3/47) une hémochromatose et 6% (3/47) une NASH.

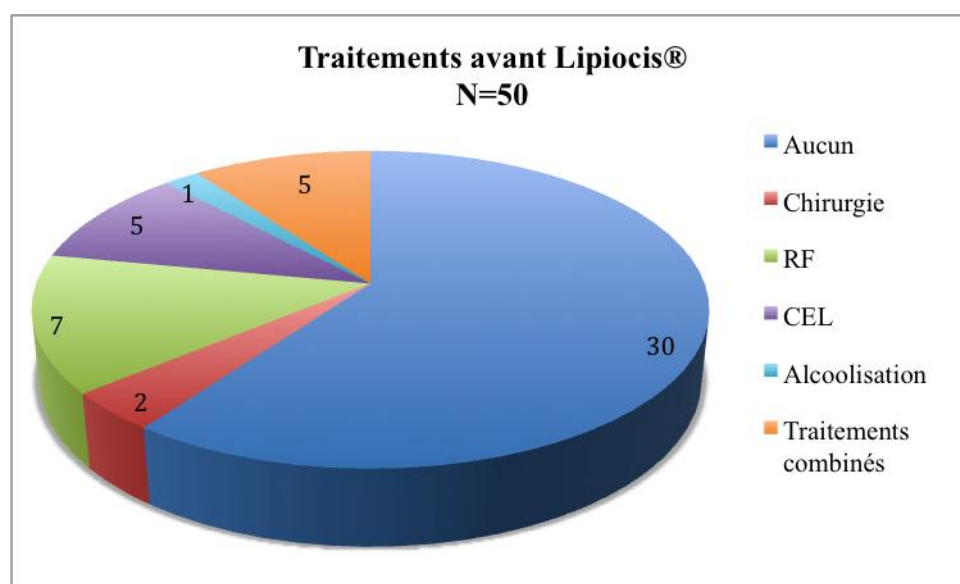
Parmi les patients qui présentent une cirrhose alcoolique : 32% (12/37) ont une forme mixte. Ces formes mixtes sont 42% (5/12) alcoolique + hémochromatose et 58% (7/12) alcoolique + NASH.



c. Traitements antérieurs

60% (30/50) patients n'ont pas eu de traitement avant le Lipiocis® et 40% (20/50) ont bénéficié d'un traitement.

Parmi ceux qui ont eu un traitement, 10% (2/20) ont une chirurgie seule (tumorectomie), 35% (7/20) de la radiofréquence, 25% (5/20) de la chimioembolisation, 5% (1/20) une l'alcoolisation et 25% (5/20) des traitements combinés (RF+CEL ; chirurgie + CEL, chirurgie+ RF+ CEL).

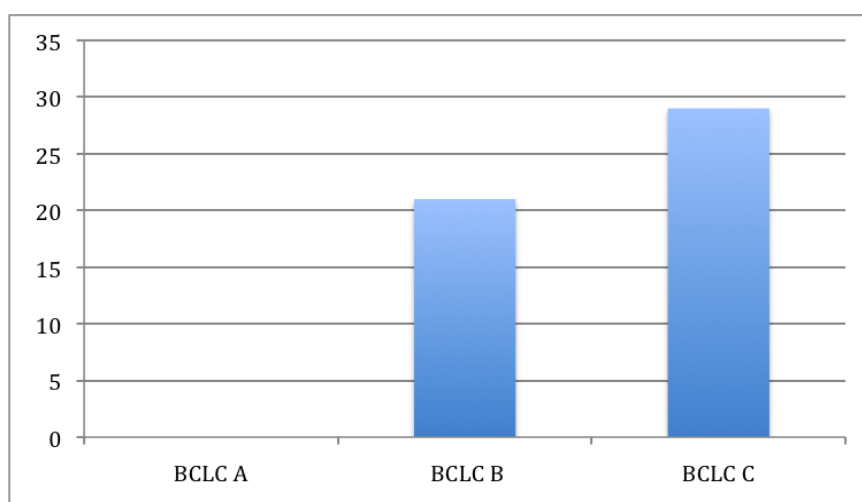
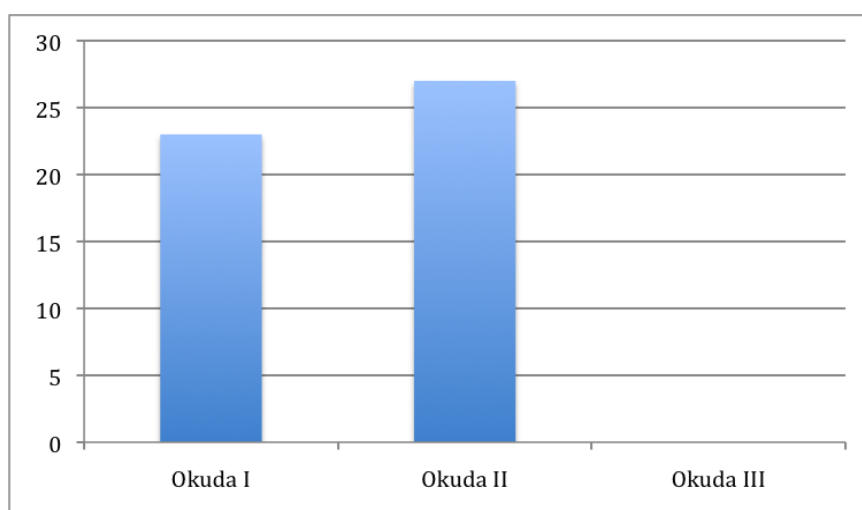
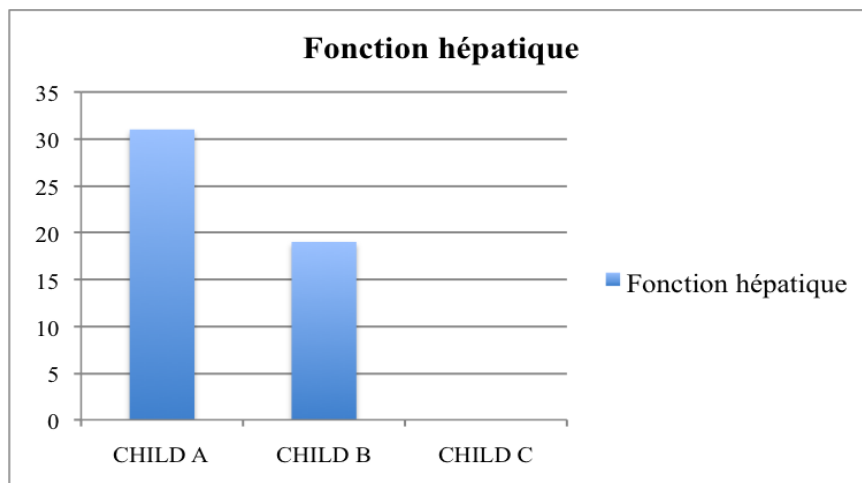


d. Fonction hépatique

62% (31/50) des patients ont un score CHILD A et 38% (19/50) des patients CHILD B et aucun des patients n'était classé en CHILD C.

46% (23/50) des patients sont classés en OKUDA I, 54% (27/50) des patients en OKUDA II

42% (21/50) des patients sont classés en BCLC B et 58% (29/50) des patients en BCLC C.

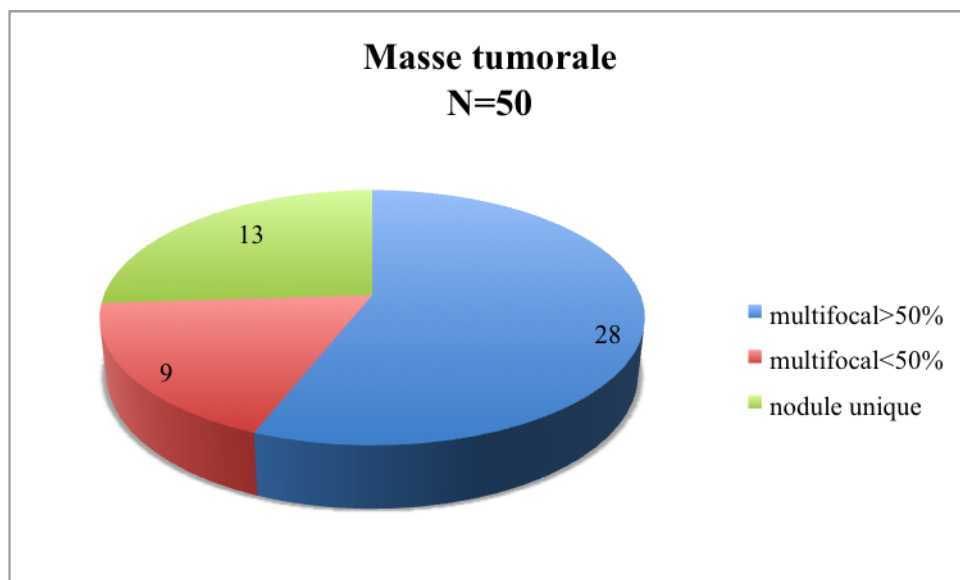


2. Bilan pré-Lipiodol® :

a. Evaluation en TDM

74% (37/50) des patients présentent un CHC multifocal, dont 76% (28/37) des patients une extension <50% du parenchyme hépatique et 24% (9/37) des patients une extension >50%.

26% (13/50) des patients ont un nodule unique.



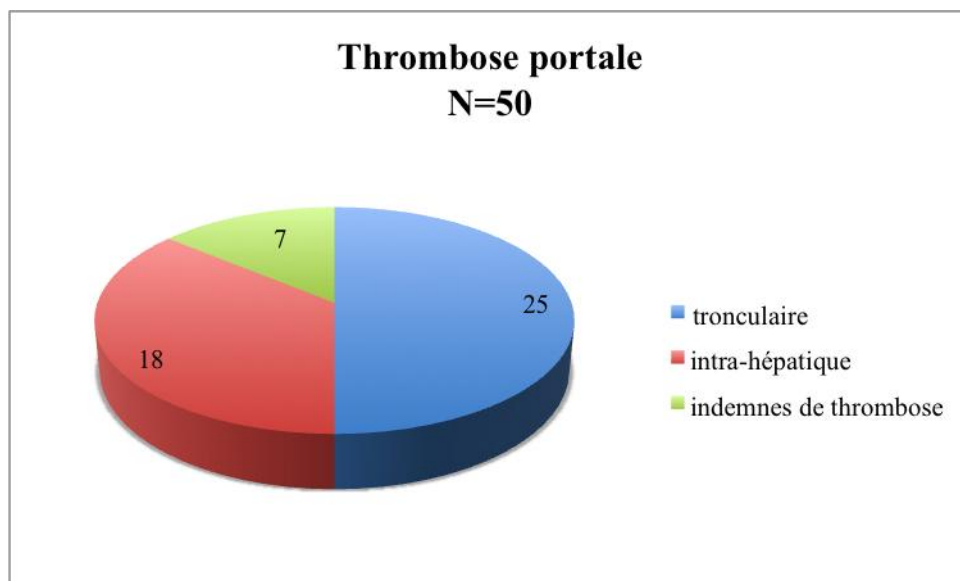
86% (43/50) des patients ont une thrombose portale, dont 58% (25/43) tronculaire et 42% (18/43) des formes intra-hépatiques intéressant la branche portale droite ou gauche

14% (7/50) des patients sont indemnes de thrombose.

16% (7/43) des patients présentent un rehaussement du thrombus (figure 9).

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Figure 9 : TDM en coupe axiale, acquisition au temps artériel : patient porteur d'un CHC multifocal avec thrombose tumorale porte de la branche portale droite et qui se rehausse au temps artériel.



b. Dosage alpha-foetoprotéine :

L'alpha-foetoprotéine (AFP) a été dosée en pré-thérapeutique chez 80% (40/50) des patients. Pour 16% (8/50) d'entre eux la valeur de l'AFP est normale avant et après traitement (taux $AFP \leq 10\text{ng/ml}$). Sa valeur est exprimée en ng/ml. En moyenne le taux de l'AFP dans notre

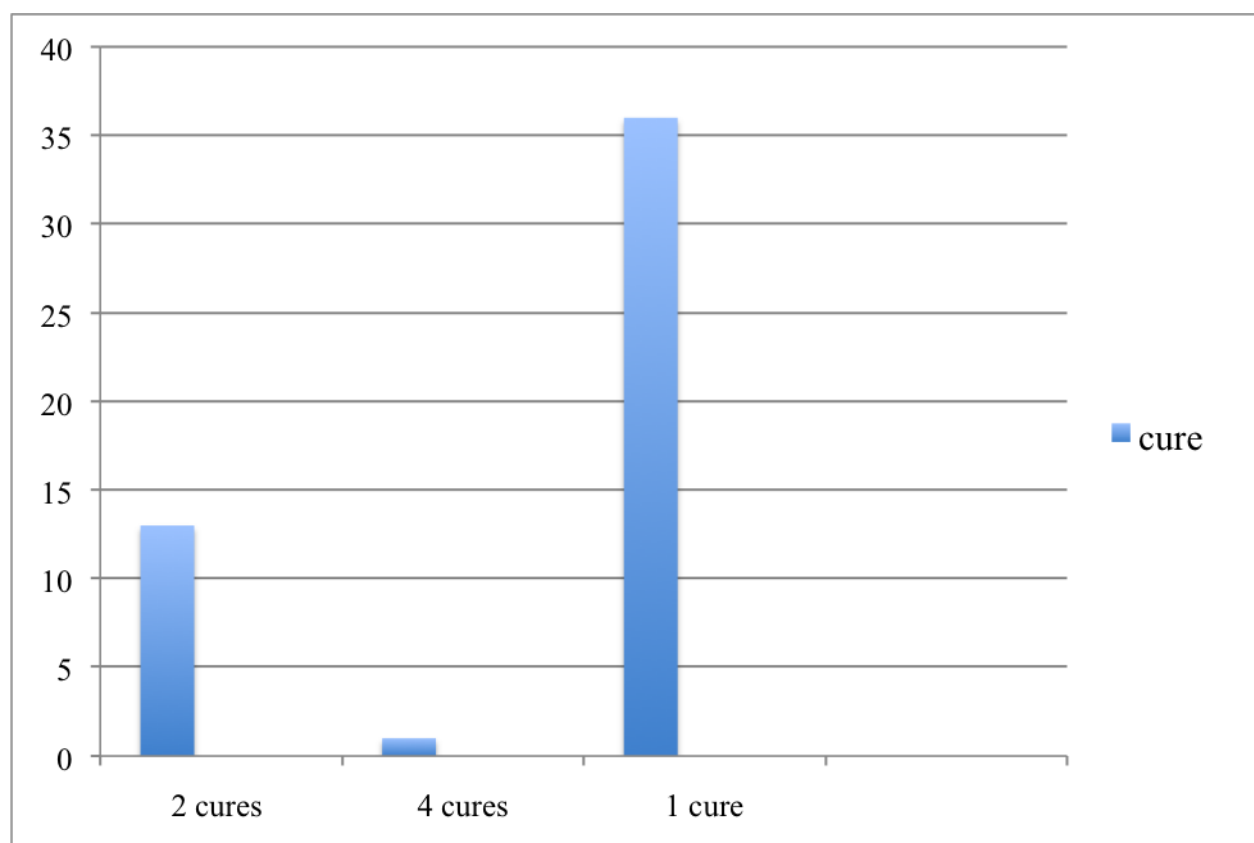
population est de 3030 ng/ml (± 6782), maximum 32000 ng/ml, minimum 11 ng/ml et la médiane se situe à 153 ng/ml.

3. Traitement par le Lipiocis® :

a. nombre de cures réalisées :

Une ou plusieurs cures ont été réalisées pour un même patient. Le nombre maximum de cure pour un même patient est de quatre. Dans notre étude 72% (36/50) des patients ont bénéficié d'une cure, 26% (13/50) des patients ont eu 2 cures et 2% (1/50) des patients 4 cures.

L'activité totale injectée varie en fonction de nombre de cure et elle est comprise entre 2.2 GBq et 8.47 GBq.



b. complications :

La tolérance au traitement est évaluée en trois temps.

Les complications immédiates liées au geste sont surveillées : hématome, douleur à l'injection

La tolérance précoce est évaluée par la survenue d'événements indésirables au cours de la semaine suivant l'injection de Lipiocis®, pendant l'hospitalisation en chambre protégée.

La tolérance tardive est définie par l'absence de toxicité du traitement survenant à partir de la deuxième semaine et jusqu'au 3ème mois. Cette tolérance est appréciée sur le plan clinique et biologique. A la phase initiale, les événements indésirables suivants sont rapportés: l'asthénie, la fièvre, la douleur nécessitant le recours à la morphine, les manifestations pulmonaires, l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, d'une décompensation œdémato-ascitique, .

A la phase tardive, les manifestations cliniques secondaires au traitement sont essentiellement l'asthénie, la décompensation œdémato-ascitique, l'apparition d'un ictère et la survenue de complications pulmonaires.

- liées au geste

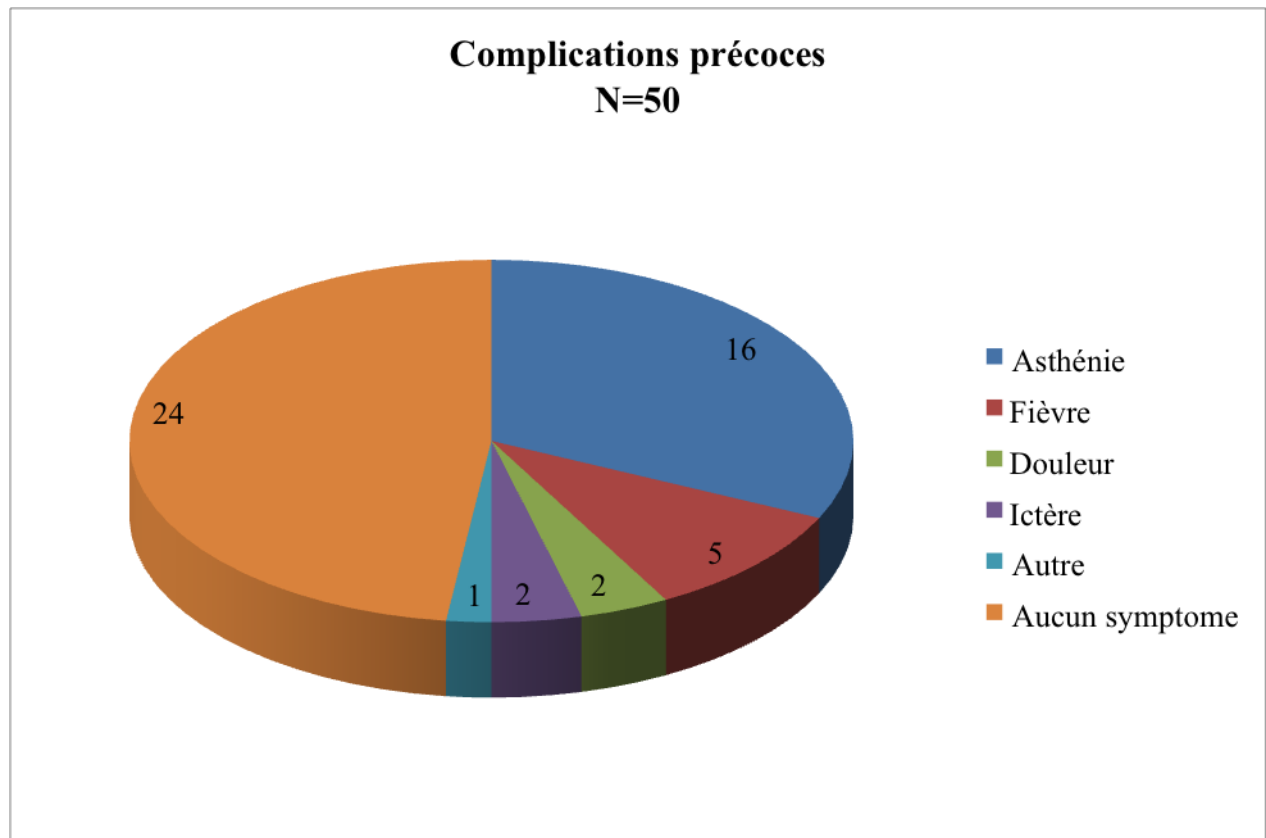
2% (1/50) des patients présentent un hématome au point de ponction

- précoces

32% (16/50) des patients présentent une asthénie, 10% (5/50) de la fièvre, 4% (2/50) ont eu mal nécessitant le recours à la morphine et 4% (2/50) développent un ictère, aucun patient n'est dyspnéique

2% (1/50) des patients ne tolèrent pas l'enfermement en chambre protégée

48% (24/50) des patients sont indemnes de effets secondaires précoces.



- **tardives**

44% (22/50) des patients ont une AEG

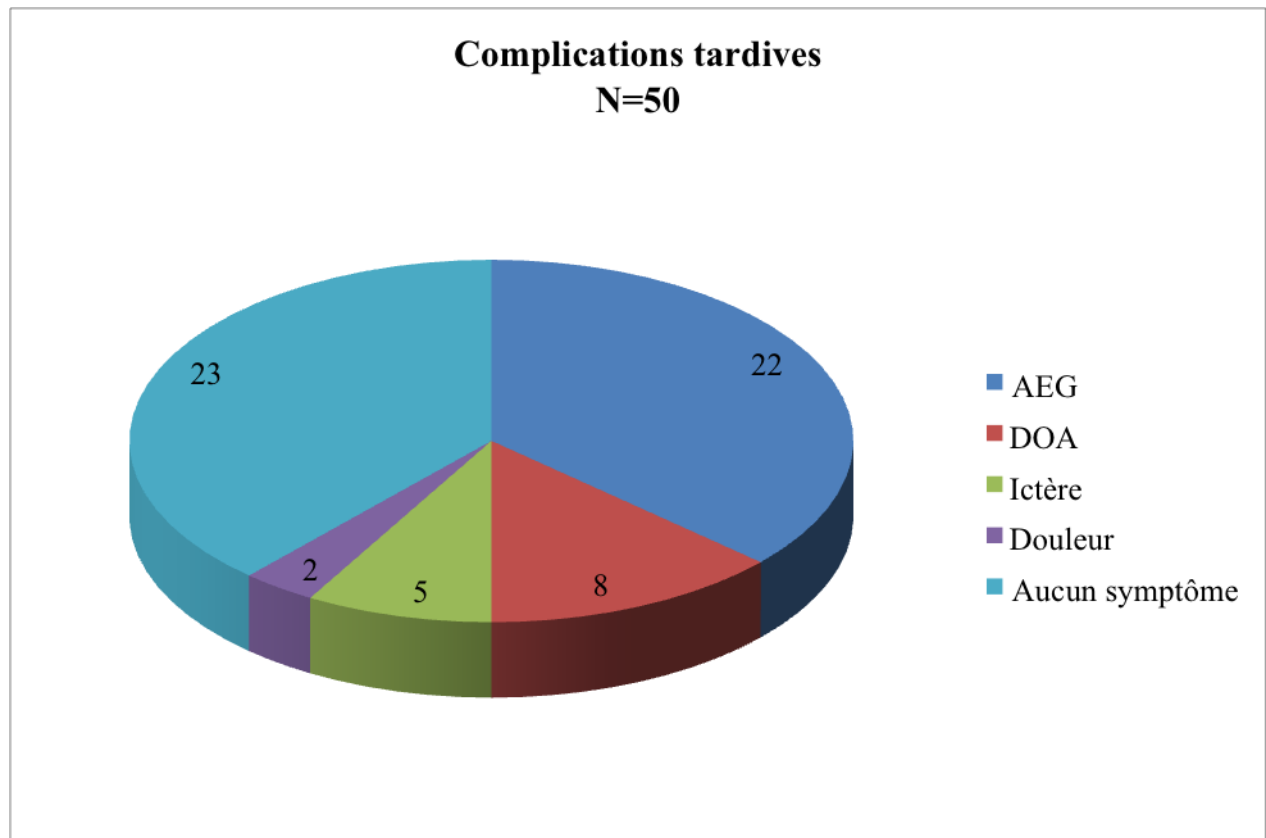
16% (8/50) des patients présentent une DOA

10% (5/50) des patients développent un ictère

4% (2/50) des patients ont des douleurs

aucun patient ne présente de pneumopathie secondaire à l'injection de Lipiocis®,

26% (13/50) des patients ne présentent aucun effet indésirable.



4. Evaluation du traitement par le Lipiocis® :

a. Evaluation par SPECT-TDM :

Tous nos patients ont bénéficié à J7 d'une scintigraphie planaire couplée au SPECT-TDM. Ils ont tous présenté une fixation tumorale satisfaisante et une fixation pulmonaire et du foie sain non spécifique (figure 10).

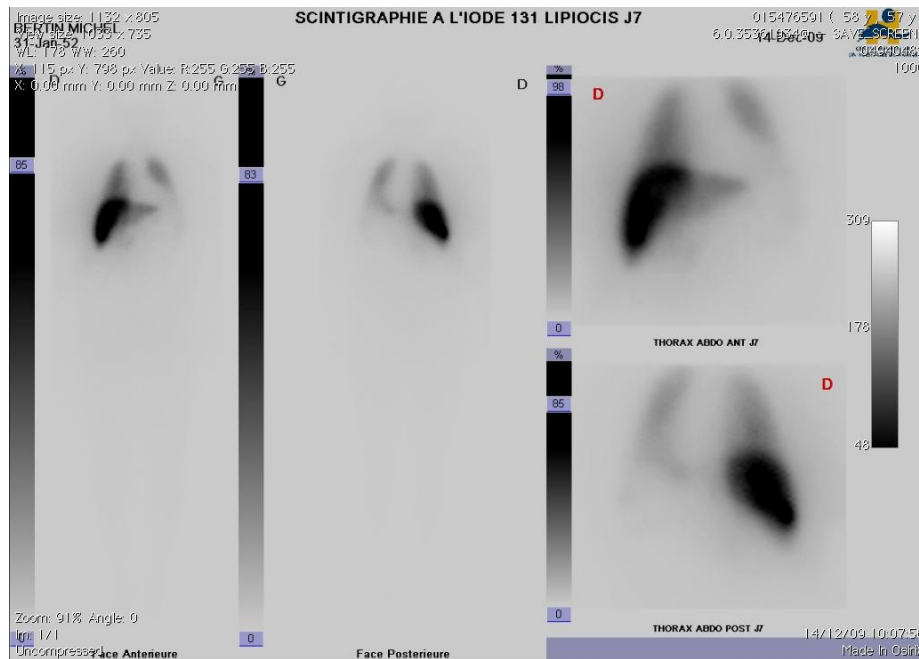


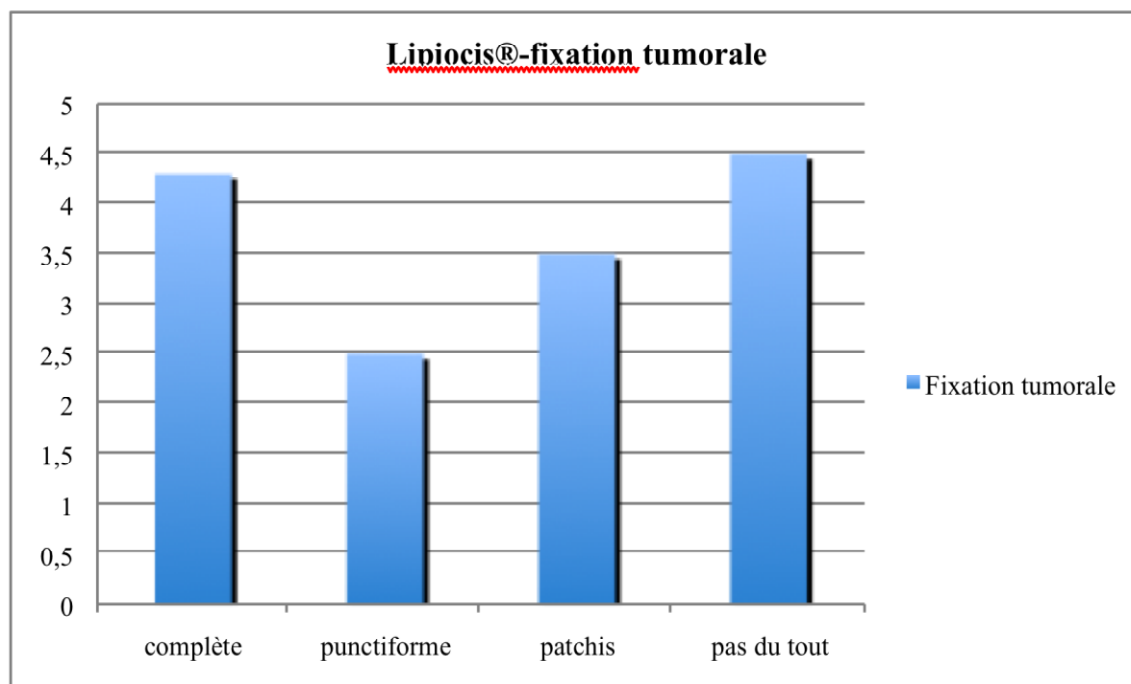
Figure 10: scintigraphie planaire à J7 après traitement mettant en évidence une hyperfixation tumorale et une fixation non spécifique du foie sain et des poumons.

b. Evaluation par TDM :

59 TDM sont réalisés après traitement par Lipiocis®.

- fixation du Lipiocis® par la tumeur et le thrombus porte :

83% (49/59) des patients captent le Lipiocis et 17% (10/59) des patients ne fixent pas. Parmi ceux qui fixent 59% (29/49) des patients ont une fixation punctiforme, 31% (15/49) des patients une fixation à type de patchis et 10% (5/49) des patients une fixation de type complète (figure 11).



QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Fig 11-a

Fig 11-b



Fig 11-c

Figure 11: TDM sans injection en coupes axiales montrant une fixation du Lipiocis® à type de patchis (11-a) ; complète (11-b) et punctiforme (11-c)

- critères EASL :

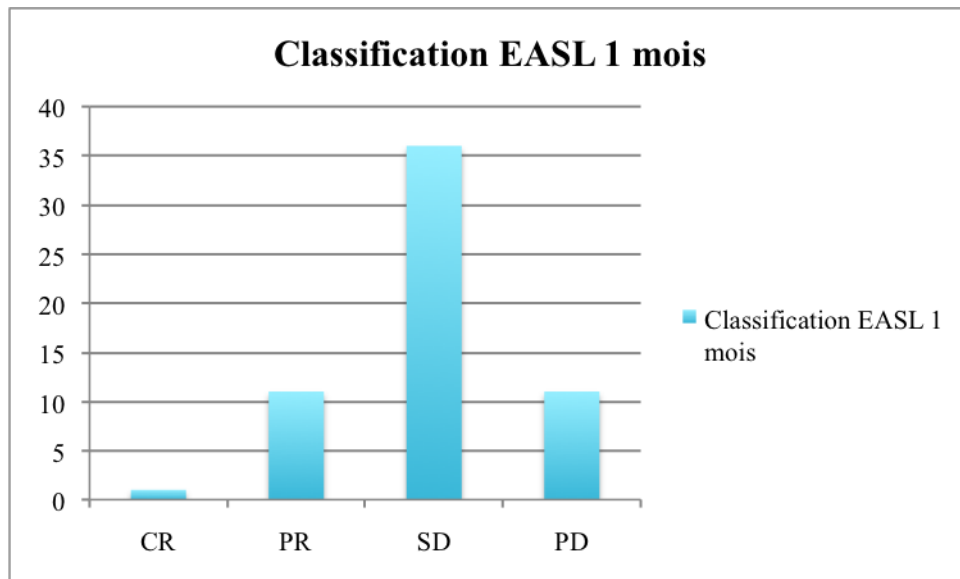
La réponse tumorale est évaluée morphologiquement précocement à 1 mois et à distance plusieurs mois après le traitement par un TDM thoraco-abdomino-pelvien réalisé en contraste spontané et après injection de produit de contraste avec acquisition au temps artériel, portal et tardif.

Les principaux critères TDM recherchés sont : la taille tumorale, la vascularisation artérielle, la fixation du Lipiocis® par la tumeur et par le thrombus portal, la recherche de métastases et les complications pulmonaires dues au Lipiocis®.

Selon l'évaluation l'EASL (European Association for the study of the Liver Disease) et les critères de OMS (Organisation Mondiale de la Santé) nous avons considéré l'obtention d'une réponse complète par la disparition de toutes les lésions et de l'angiogénèse) à 4 semaines d'intervalle. Une réponse partielle était définie par une régression de plus de 50% du volume tumoral de toutes les lésions mesurables et/ou de la vascularisation avec un recul de 4 semaines. La progression correspondait à une croissance tumorale de plus de 25% du volume ou apparition de nouvelles lésions. La stabilisation excluait les critères de progression ou de régression.

TDM à 1 mois après traitement par Lipiocis® selon EASL :

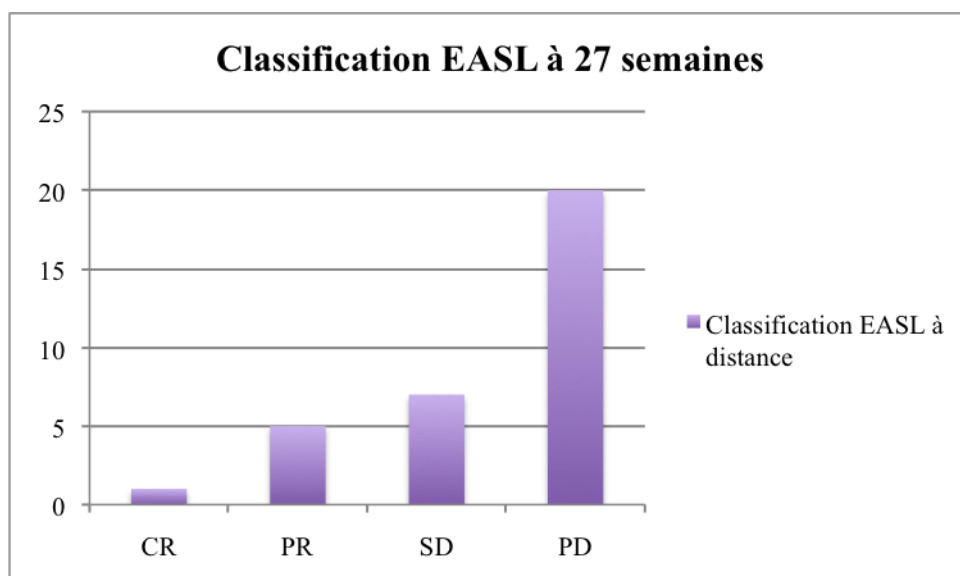
- total TDM réalisés : 59 incluant des patients qui ont eu plusieurs cures de Lipiocis
- réponse complète : 1% (1/59) des patients
- réponse partielle : 19% (11/59) des patients
- maladie stable : 61% (36/59) des patients
- maladie progressive : 19% (11/59) des patients



TDM à distance selon EASL:

- total TDM réalisés : 33
- réponse complète : 3% (1/33) des patients
- réponse partielle : 15% (5/33) des patients
- maladie stable : 21% (7/33) des patients
- maladie progressive : 61% (20/33) des patients dont 6 patients qui ont des métastases pulmonaires

Le délai de réalisation du TDM à distance est en moyenne de 27 semaines ($\pm 34,51$) soit 6,75 mois, avec une médiane à 15 semaines, un minimum à 4 semaines et maximum à 152 semaines.

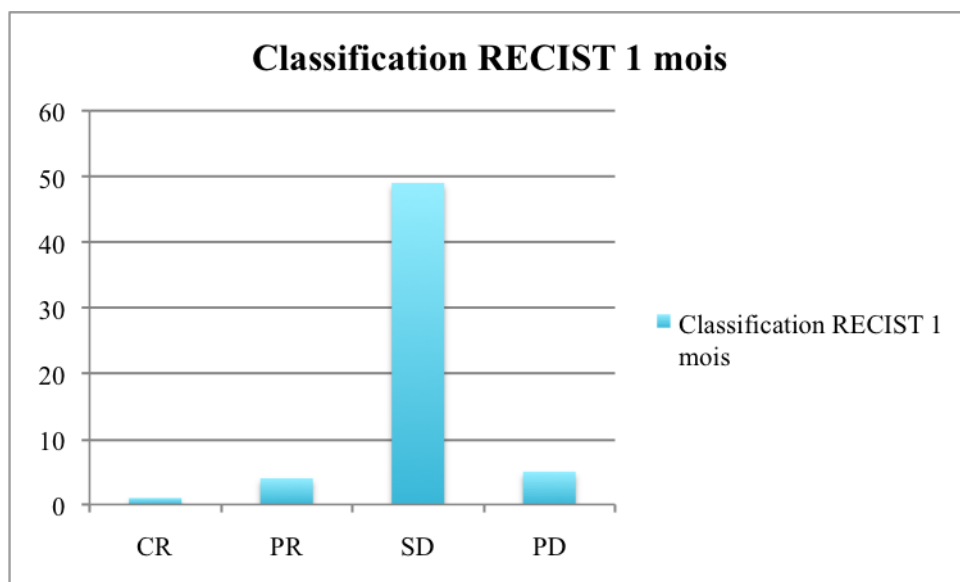


- critères RECIST :

Selon les critères RECIST d'évaluation tumorale, nous considérons comme réponse complète la disparition de toutes les lésions cibles. La réponse partielle: diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres. La progression tumorale: augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions. La stabilité tumorale: diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale.

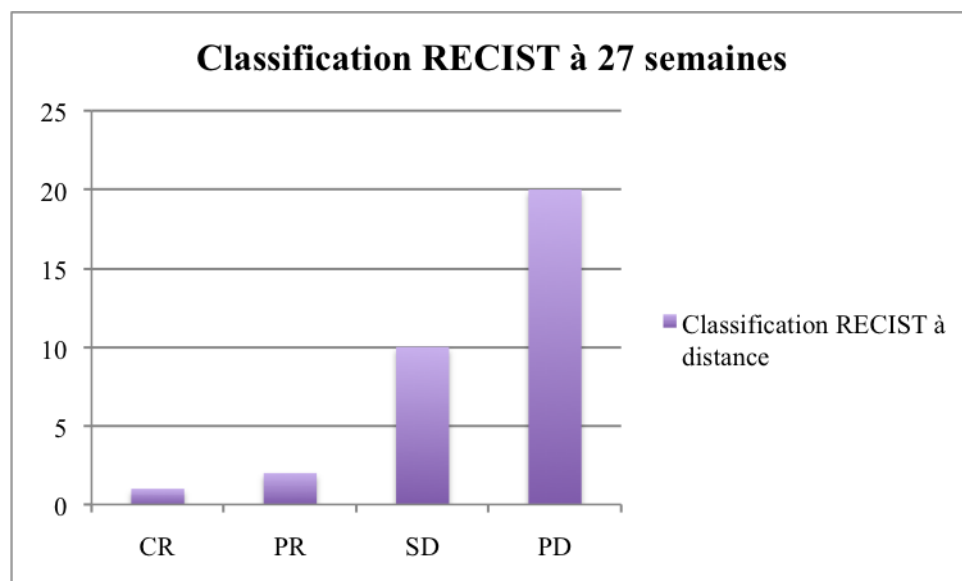
TDM à un mois selon les critères RECIST :

- total TDM réalisés : 59 patients
- réponse complète : 1% (1/59) des patients
- réponse partielle : 7% (4/59) des patients
- maladie stable : 83% (49/59) des patients
- maladie progressive : 9% (5/59) des patients



TDM à distance selon les critères RECIST :

- total TDM réalisés : 33
- réponse complète : 3% (1/33) des patients
- réponse partielle : 6% (2/33) des patients
- maladie stable : 30% (10/33) des patients
- maladie progressive : 61% (20/33) des patients dont 6 patients avec des métastases pulmonaires

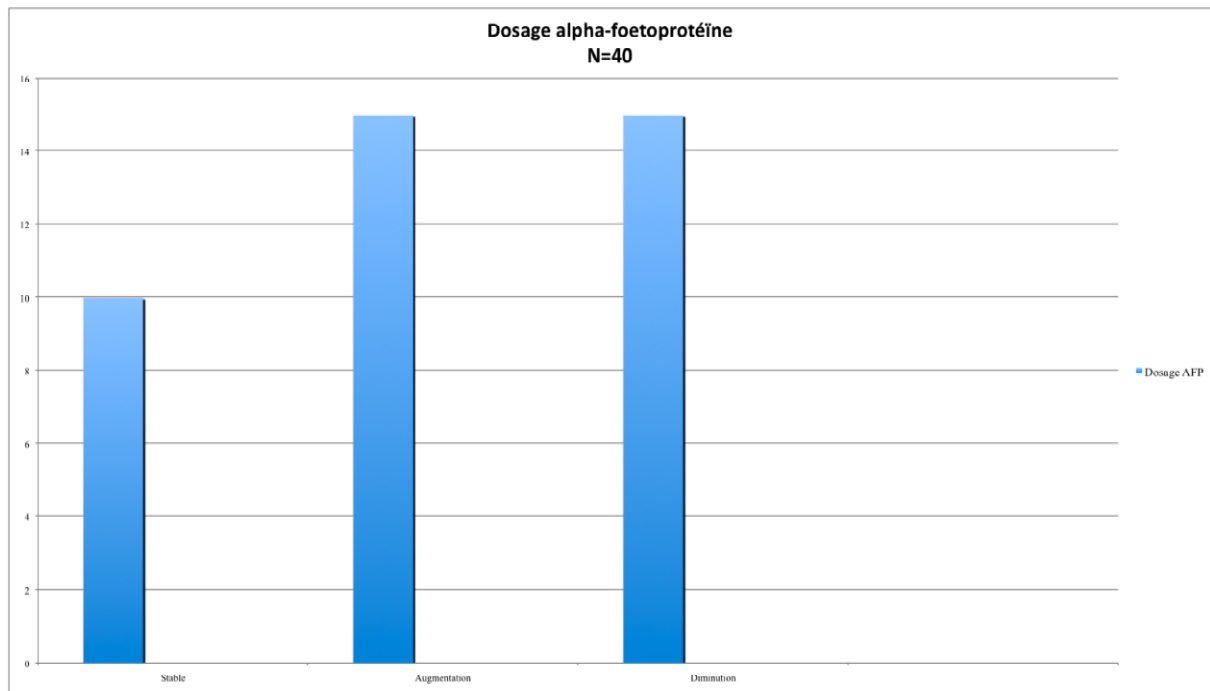


d. Evaluation par dosage de l'alpha-foetoprotéine

Le dosage sérique de l'AFP évalue la réponse biologique au traitement.

80% (40/50) des patients ont un dosage avant et après traitement par Lipiocis®

- l'AFP diminue chez 37,5% (15/40) des patients
- l'AFP augmente chez 37,5% (15 /40) des patients
- l'AFP est stable chez 25% (10/40) des patients

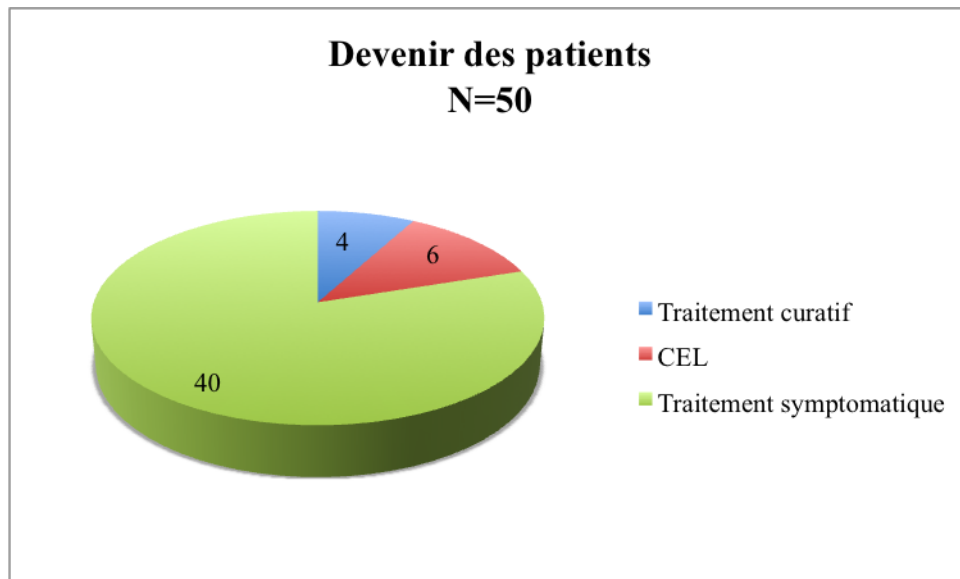


5. Devenir des patients :

a. nouvelles possibilités de traitement :

Un traitement complémentaire curatif à type de chirurgie ou radiofréquence, un traitement par chimioembolisation ou une nouvelle cure par Lipiocis® sont proposés au patient en fonction des résultats des différents examens et après décision du colloque multidisciplinaire. En cas d'échec un traitement symptomatique est proposé.

Dans notre étude 8% (4/50) des patients bénéficient d'un traitement curatif (transplantation, radiofréquence, chirurgie), 12% (6/50) des patients ont une ou plusieurs cures de chimioembolisation et 80% (40/50) des patients ont un traitement uniquement symptomatique. Aucun patient n'est mis sous Sorafénib.



b. survie des patients - courbes de survie :

Etant donné le caractère rétrospectif de cette étude, nous obtenons les données administratives de survie de la totalité de nos patients et nous évaluons la survie à 3mois, 6 mois, 9 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans après le traitement par Lipiocis®.

Survie globale :

La durée moyenne de survie est de 55 semaines $\pm$ 55,14 (min=4semaines et max=215 semaines). La médiane de la survie est de 32 semaines, soit 224 jours.

Selon la méthode de Kaplan-Meier (figure 12), nous observons donc une survie à :

- 3 mois : 90% des patients
- 6 mois : 65% des patients
- 9 mois : 45% des patients
- 1 an : 35% des patients
- 2 ans : 22% des patients
- 3 ans : 6% des patients
- 5 ans : 1% des patients.

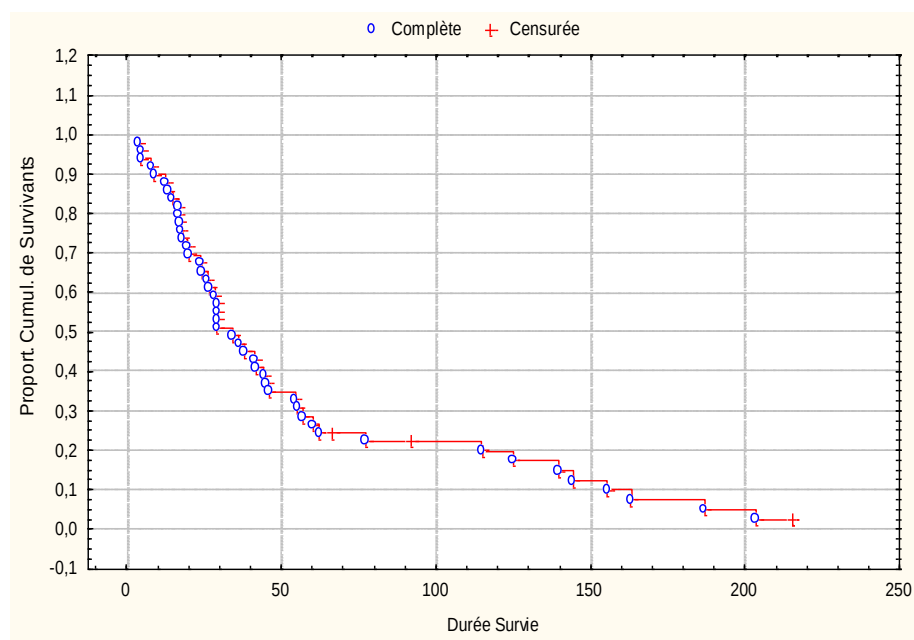


Figure 12: survie globale des 50 patients qui ont eu du Lipiocis® (pourcentage des survivants rapporté à la durée exprimée en nombre des semaines)

Survie sans progression :

La durée moyenne de survie est de 11 semaines $\pm$ 21,847 (min=0 semaines et max=143 semaines). La médiane de la survie est de 4 semaines, soit 32 jours.

L'analyse Kaplan-Meier de la survie sans progression est schématisée en figure 13.

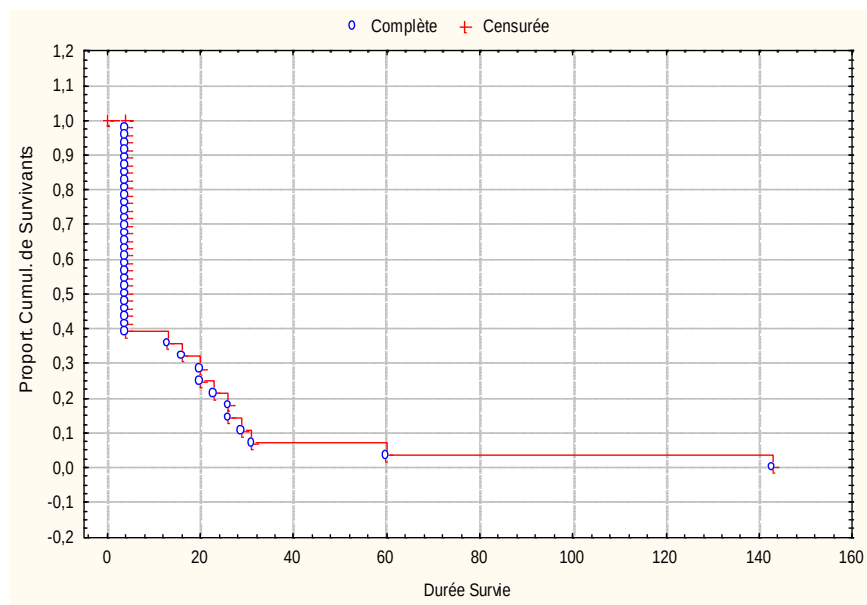


Figure 13: survie sans progression, pourcentage des survivants et durée de survie en semaines

Survie en fonction du stade BCLC :

Selon l'analyse de Kaplan-Meier, il n'y a pas de différence de survie statistiquement significative entre le stade BCLC B et C (figure 14).

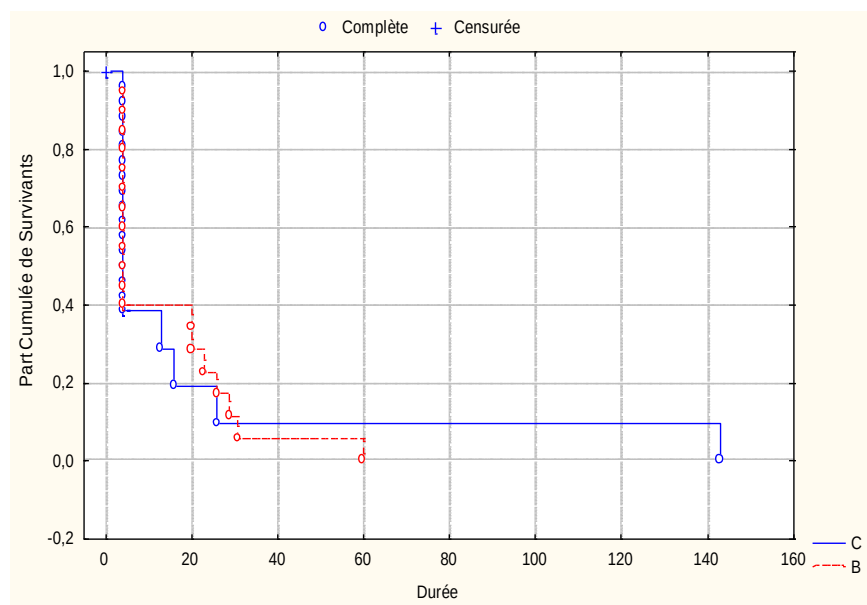


Figure 14: survie en fonction du stade BCLC, en rouge stade B en bleu stade C, ne montrant pas de différence statistiquement significative

Survie en fonction de la présence d'une thrombose portale :

Selon l'analyse de Kaplan-Meier, l'existence d'une thrombose portale n'est pas responsable d'une différence de survie statistiquement significative (figure 15).

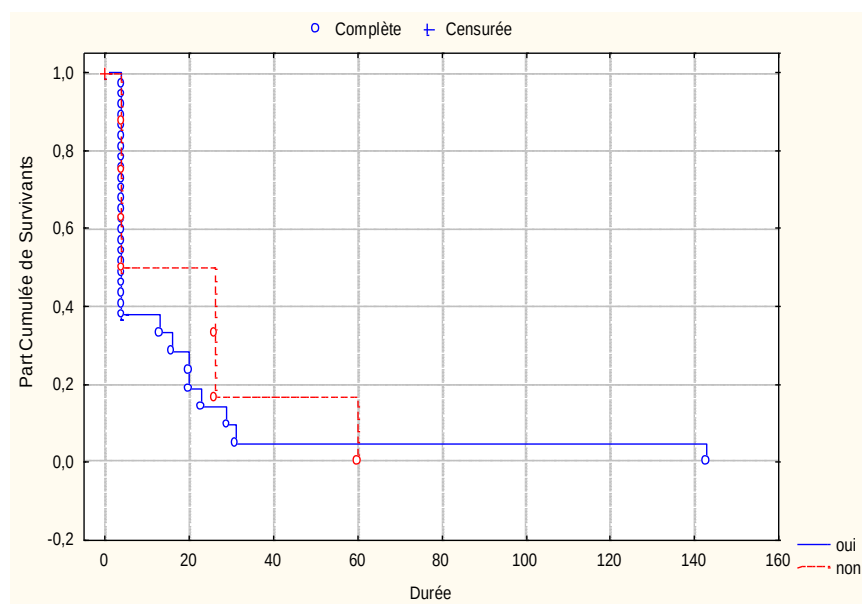


Figure 15 : survie en fonction de la présence de la thrombose portale, en bleu TP présente et en rouge TP absente, ne mettant pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p=0,36$)

Survie en fonction de la réponse de l'AFP :

Selon l'analyse de Kaplan-Meier, il n'y a pas de différence de survie statistiquement significative entre les patients présentant une réponse biologique (diminution de l'AFP) et ceux qui ne présentent pas de réponse biologique (figure 16).

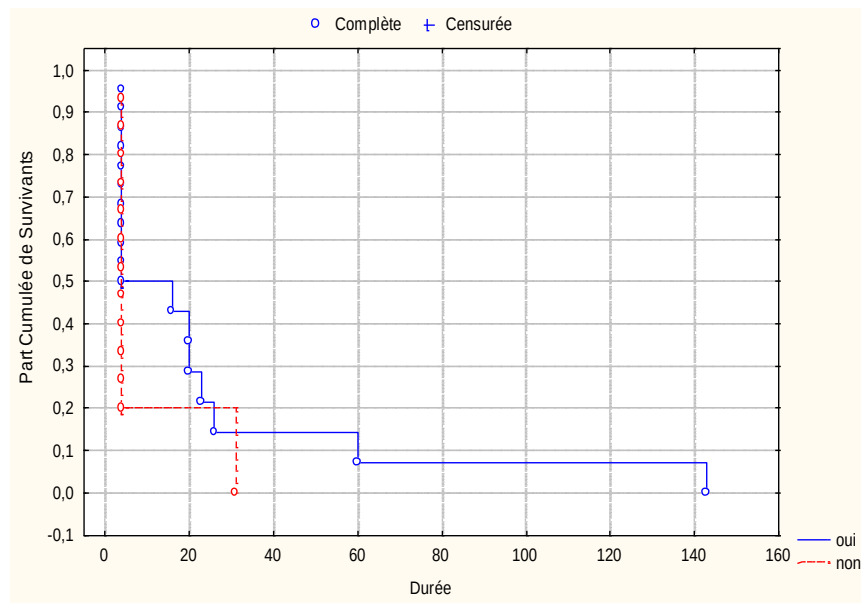


Figure 16: survie exprimée en fonction de la réponse biologique (diminution de l'alpha-foetoprotéine) ne mettant pas en évidence de différence statistiquement significative ($p=0,14$)

6. Etude comparative avec le groupe témoin :

36 patients porteurs d'un CHC, dont 31 hommes et 5 femmes, ayant un âge moyen de 64 ans (min=47 ans ; max=83 ans ; écart-type=8,32) sont inclus rétrospectivement dans notre étude entre le 01 janvier 2004 et 01 juin 2009. Le diagnostic de CHC est posé soit s'il existe une preuve histologique chez les patients ayant bénéficié d'une PBH, soit selon les critères de la conférence d'experts européenne de EASL.

Les données administratives, la date précise du diagnostic, le type de cirrhose et la présence d'un traitement antérieur sont recueillies.

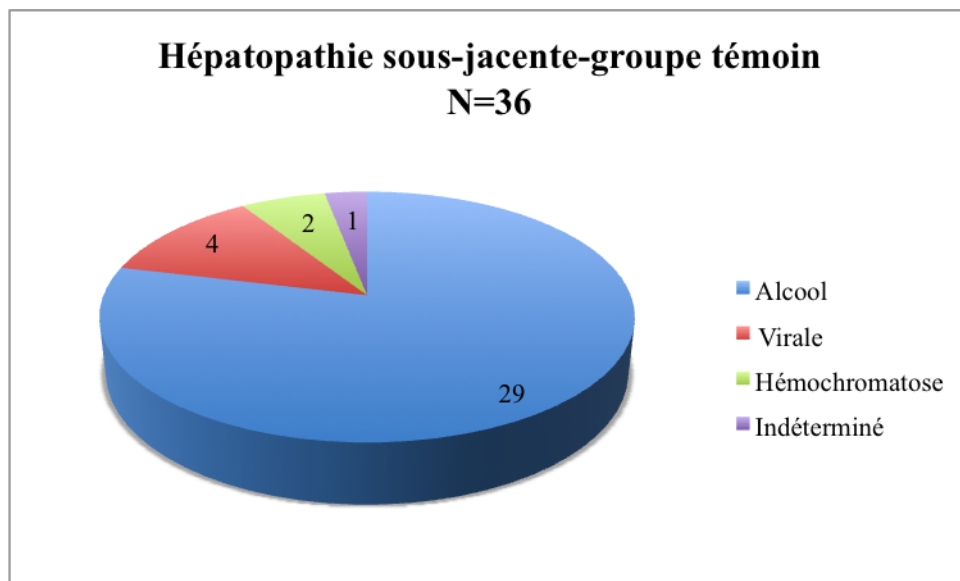
Les caractéristiques tumorales sont définies par l'imagerie.

Un scanner thoraco-abdominal est réalisé afin de déterminer le nombre de lésions cibles, leur taille, leur morphologie, une éventuelle présence de métastases à distance, l'existence ou non d'une thrombose portale.

Une hépatopathie sous-jacente est systématiquement recherchée (cirrhose virale B ou C, éthylique, hémochromatose, stéatohépatite non alcoolique, autres). La fonction hépatique est évaluée par le calcul du score de Child Pugh.

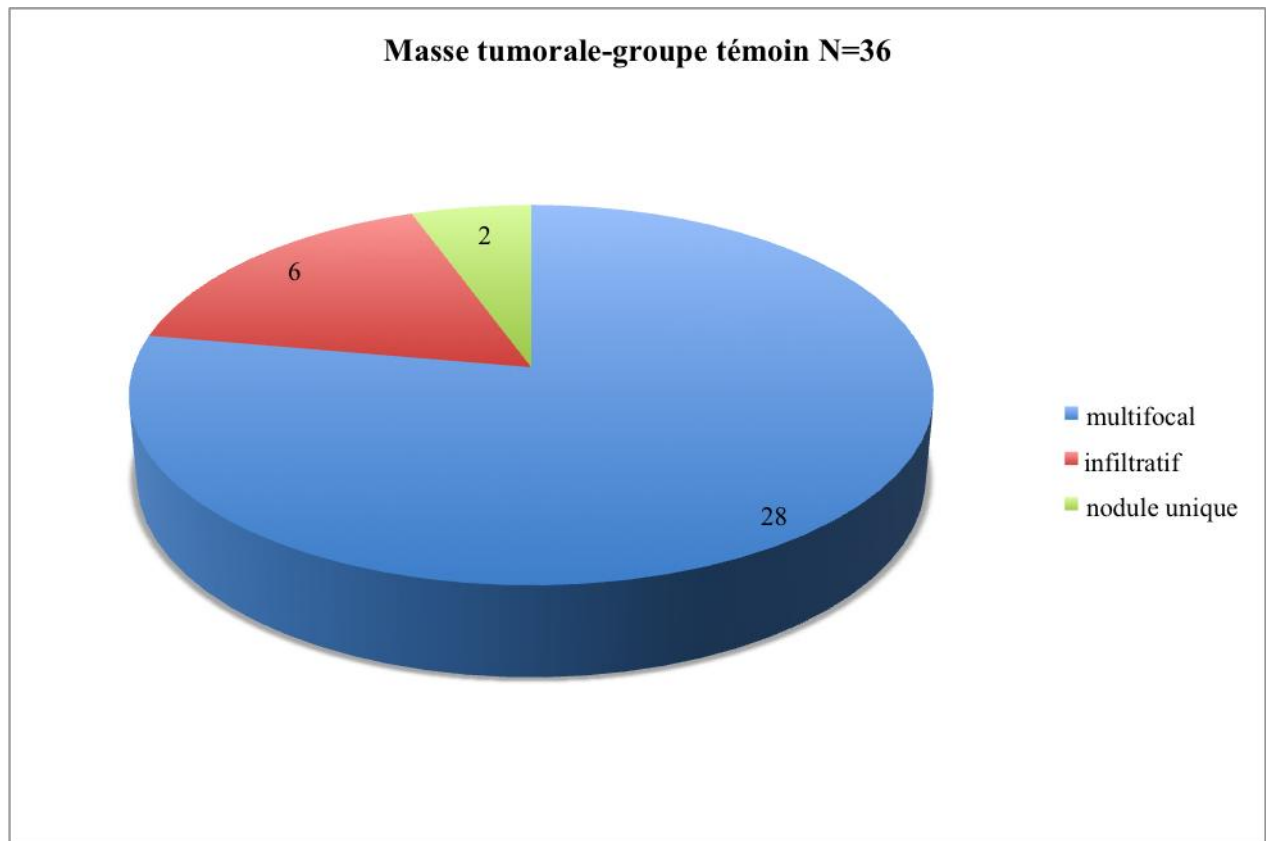
a. Hépatopathie sous-jacente :

- 100% (36/36) des patients présentent une cirrhose.
- 80% (29/36) des patients ont une cirrhose alcoolique, 11% (4/36) virale, 6% (2/36) une hémochromatose et 3% (1/36) non déterminé.
- Parmi les patients qui présentent une cirrhose alcoolique 10% (3/29) ont une forme mixte. Ces formes mixtes sont 66% (2/3) alcoolique + virale et 33% (1/3) alcoolique + NASH.



b. Caractéristiques tumorales :

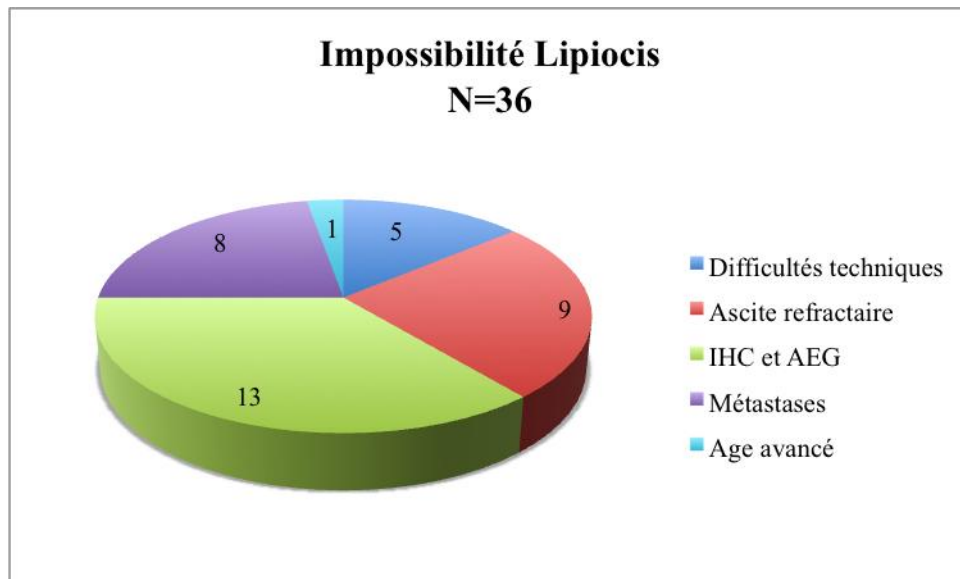
- masse tumorale : 78% (28/36) des patients présentent une forme multifocale du CHC en TDM. 17% (6/36) des patients une forme infiltrative et seulement 5% (2/36) ont un nodule unique.



- Thrombose porte : 100% (36/36) des patients présentent des thromboses. 39% (14/36) des patients ont une thrombose isolée du tronc porte et 61% (22/36) ont thromboses des branches portales intra-hépatiques droite ou gauche.

c. Impossibilité Lipiocis® :

- 14% (5/36) des patients sont récusés du fait des difficultés techniques pour réaliser le geste. 2 patients ont des sténoses serrées de l'artère hépatique et 3 ont des fistules artério-veineuses contre-indiquant le geste.
- 25% (9/36) des patients présentent des ascites réfractaires.
- 36% (13/36) ont une insuffisance hépatocellulaire majeure et une altération importante de l'état général.
- 22% (8/36) sont métastatiques d'emblée
- 3% (1/36) sont récusés du fait de leur âge avancé.



d. Survie des patients-groupe témoin

La survie de la population témoin est évaluée à 3mois, 6 mois, 9 mois, 1 an et à 2 ans. Cette survie est évaluée depuis le diagnostic de CHC compliquée d'une thrombose portale et la date du décès.

La durée moyenne de survie est de 11,25 semaines $\pm$ 10,086 (min=1 semaine et max=44 semaines). La médiane de la survie est de 8 semaines, soit 56 jours.

Selon la méthode Kaplan-Meier, nous observons une survie à :

- 3 mois : 47% des patients
- 6 mois : 28% des patients
- 9 mois : 10% des patients
- 1 an : 8% (2/36) des patients
- 2 ans : 0%

L'analyse statistique de survie des 2 groupes : Lipiocis® et le groupe non Lipiocis® met en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,007$) (figure 17).

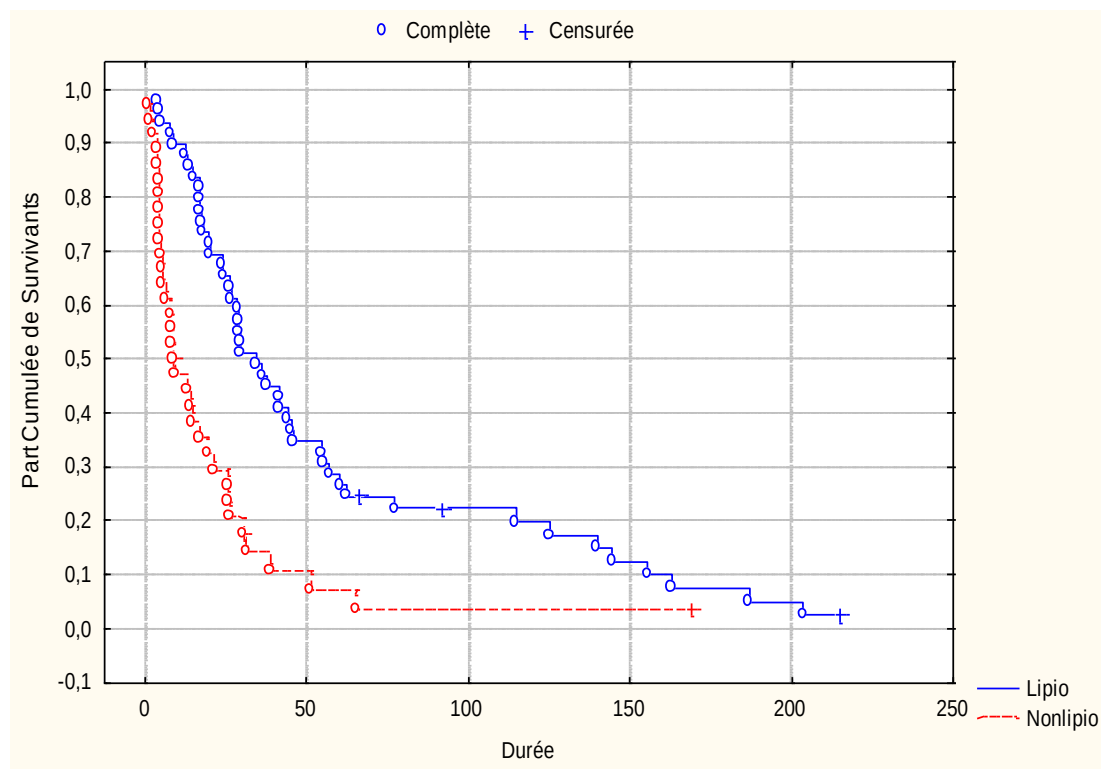


Figure 17: courbes de survie Kaplan-Meier de la population Lipiocis® et Non-Lipiocis® (population témoin n'ayant pas eu de traitement par Lipiocis®), mettant en évidence une différence de survie statistiquement significative $p=0,007$

V. DISCUSSION

Le carcinome hépatocellulaire est un problème de santé à l'échelle mondiale présentant une incidence de 437000 cas/an (9) et représente aujourd'hui un enjeu tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Le pronostic de ce cancer est assez sombre, en particulier chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement curatif, la durée de vie de ces patients ne dépassant pas quelques mois (1).

L'apparition d'une thrombose portale est une source de décompensation de la fonction hépatique et un facteur de mauvaise réponse au traitement.

Cependant le Lipiocis® est le seul traitement qui ait prouvé son efficacité dans cette situation et reste le traitement de référence.

1. Les indications du Lipiocis

Dans notre étude, la majorité des patients (43/50) avait une thrombose portale. Parmi les patients indemnes de cirrhose, 4 patients présentaient une forme évoluée de CHC, 2 avaient reçu le traitement par Lipiocis® en adjuvant après chirurgie et un patient en néoadjuvant, ce patient était en attente sur la liste de greffe hépatique.

Le Lipiocis® a montré son efficacité dans le traitement du CHC compliqué par une thrombose portale (82), d'ailleurs l'AMM est basée sur cette indication. Les premières publications datent de 1994 et démontrent que le Lipiocis® administré en palliatif chez les patients présentant un CHC compliqué d'une thrombose portale permet un gain de survie et une bonne tolérance du traitement (82). Les études ultérieures viennent renforcer cette hypothèse (84-87).

Dans le contexte post-opératoire, le Lipiocis® a été proposé avec des objectifs différents. Après résection de la tumeur, l'irradiation à petites doses du foie sain constitue la base du traitement. En 1999, Lau et al ont rapporté leur expérience dans un petit essai thérapeutique de 43 patients ayant reçu en post-opératoire des petites doses de Lipiocis® (1,85GBq) versus surveillance. Ils ont observé moins de récurrences dans le groupe traité que dans le groupe témoin (6 récurrences, versus 13 récurrences) (87). Raoul et al, en 2008 publient une analyse rétrospective sur 38 patients, ayant bénéficié du traitement par Lipiocis® en post-opératoire. Ils mettent en évidence surtout un retard dans l'apparition des récurrences (6 mois) par rapport

aux patients non traités, mais sans différence significative dans la survie (91). Une étude randomisée avec des critères strictes d'inclusion est nécessaire afin de mieux évaluer la réponse au Lipiocis® en post-opératoire.

Dans notre étude nous avons seulement 2 patients traités en adjuvant et donc nous ne pouvons pas tirer des conclusion dans cette indication.

En tant que traitement néo-adjuvant, Raoul et al publient en 2003 une étude incluant 34 patients qui étaient sur la liste d'attente en vue d'une transplantation. Un protocole incluant 2 injection de Lipiocis® (2,4GBq) à 2-3 mois d'intervalle a été mis en place. Le taux de survie obtenu était prometteur, avec une meilleure survie chez les patients présentant une réponse tumorale (90).

Nous avons inclus 1 seul patient en thérapie néoadjuvante. Ce patient a très bien toléré l'injection et il a été transplanté avec succès, sans récidence tumorale jusqu'à l'heure actuelle (recul de 4 ans). Cependant le rôle du Lipiocis® dans ce cas particulier est difficile de démontrer.

Une autre étude randomisée a montré que le Lipiocis® utilisé dans une population n'ayant pas de thrombose portale mais présentant un CHC avancé, avait une efficacité identique à la CEL et une tolérance bien supérieure (85).

Nous avons inclus dans notre étude 4 patients qui étaient indemnes de thrombose portale mais présentaient des formes évoluée de CHC. Le faible nombre de ces patients ne nous permet pas de pouvoir comparer nos résultats aux données de la littérature.

2. La réponse tumorale :

a. Evaluation morphologique en TDM

Nous avons évalué objectivement la réponse tumorale en TDM selon les critères EASL et RECIST précocement à 1 mois et à 27 semaines après la réalisation du Lipiocis®.

Selon les critères RECIST, nous avons observé précocement une réponse complète chez 1% des patients, une réponse partielle chez 7% des patients, une stabilisation chez 83% des patients et une progression de la maladie chez 9% des patients. A distance 3% des patients ont

présenté une réponse complète, 6% une réponse partielle, 30% un aspect stable de leur maladie et 61% une progression.

Ces données sont légèrement différentes de celles observées dans la littérature.

Boucher et al en 2006 ont réalisé une évaluation morphologique en TDM selon les critères OMS chez 40 patients ayant reçu un traitement par Lipiocis®. L'équipe rennaise constatait 2,5% de réponses complètes, 45% de réponses partielles, 47,5% de stabilisation et 5% de progression. La médiane de la réponse en TDM était de 18 mois (92).

Cet écart important s'explique par la population différente dans l'étude de Rennes, car tous les patients inclus pouvaient en théorie bénéficier d'une chirurgie de résection ou d'un traitement percutané, mais ils n'étaient pas éligibles pour des raisons indépendantes de la tumeur, ces patients ne présentaient pas de thrombose portale.

De Baere et al, quant à eux mettaient en évidence en 1999, à propos de 23 patients, 13% de réponse partielle, 52% de stabilisation et 35% de progression. L'évaluation était réalisée par un TDM à 1 mois après le traitement (83). Nous avons obtenu une meilleure réponse, cependant nos 2 populations sont comparables, car comme dans l'étude de de Baere, la plupart de nos patients présentent des formes inopérables. Une des hypothèses serait le nombre plus important de patients inclus dans notre étude.

Raoul et al, en 1997, ont réalisé une étude prospective comparative Lipiocis® versus CEL. La réponse en TDM a été évaluée entre 17 et 114 jours après injection. Chez 25 patients inclus dans le groupe Lipiocis®, 4% ont présenté une réponse complète, 60% une réponse partielle dont 16% une réponse mineure, 12% un aspect stable de la maladie et 8% une progression de la maladie (85). La différence constatée entre nos 2 études est en rapport avec les caractéristiques de la population, car dans le groupe de Raoul, aucun des patients ne présentait de thrombose portale.

Dans l'étude de Borbath et al, publiée en 2005, la réponse tumorale a été évaluée en IRM à 3 mois après le traitement par le Lipiocis®. Parmi les 19 patients ayant passé cette IRM (7 décès précoces), 5% ont présenté une réponse partielle, 52% une maladie stable et 43% une progression de la maladie (84). Nos résultats se rapprochent de ceux de cette étude, car nos deux populations sont équivalentes (cf tableau VI récapitulatif).

Réponse en TDM	Réponse complète (%)	Réponse partielle (%)	Stabilisation (%)	Progression (%)
Etude Raoul 1997 (évaluation à 7 semaines)	4%	76%	12%	8%
Etude de Baere (évaluation à 4 semaines)	0%	13%	52%	35%
Etude Nantes (évaluation à 4 semaines)	1%	7%	83%	9%
Etude Nantes (évaluation à 27 semaines)	3%	6%	30%	61%
Etude Borbath (évaluation à 12 semaines)	0%	5%	52%	43%

Tableau VI : tableau récapitulatif de la réponse en TDM

Nous avons pu constater que l'évaluation précoce de la réponse est assez difficile. L'évaluation selon les critères EASL qui tiennent compte de la taille mais également de la vascularisation tumorale serait mieux adaptée pour apprécier la réponse tumorale car le CHC est un carcinome richement vascularisé. Une dévascularisation précoce de la lésion serait de bon pronostic pour la réponse tumorale. L'appréciation selon les critères RECIST tient compte uniquement de la taille de la lésion et nous nous sommes heurtés aux difficultés de mesure concernant les lésions infiltratives. L'appréciation de la réponse précocement à 1 mois est particulièrement délicate selon les critères RECIST car une majorité des lésions ne modifient par de façon significative leur taille même s'il y a une nécrose tumorale, cependant elles peuvent être dévascularisées. Cela se reflète dans la différence de réponse constatée entre les 2 techniques et notamment une meilleure réponse précoce dans le cas d'évaluation selon EASL.

Précocement, selon les critères EASL, nous avons constaté une réponse chez 20% de nos patients, dont 1% complètes et selon les critères RECIST 8% de réponse, dont 1% complète.

Cependant les études antérieures ont appréciées la réponse tumorale selon les critères RECIST et c'est pour cela que nous avons comparé nos résultats selon la réponse RECIST.

Une réponse objective ne peut être affirmée qu'après un intervalle minimum de 4 semaines après la première évaluation, de même un intervalle de 6 à 8 semaines est nécessaire pour attester une stabilité (93). Ceci explique que l'évaluation à distance semble la plus performante pour affirmer la réponse tumorale, et que dans notre étude nous avons tenu compte de ce délai, car en moyenne notre TDM était réalisée à 6 mois et demi de la première cure.

b. Evaluation biologique de l'alpha-foetoprotéine

Dans leur travail comparant la CEL au Lipiocis®, Raoul et al ont montré une diminution significative de la concentration sérique de l'alpha-foetoprotéine d'environ 32,5% (85). Une décroissance non significative était obtenue dans l'étude de Borbath (84).

Dans notre étude l'évaluation sérique de l'alpha-foetoprotéine ne montrait pas d'évolution statistiquement significative. La survie corrélée à la réponse biologique (décroissance de l'alpha-foetoprotéine) est non significative selon l'analyse statistique de Kaplan-Meier ($p=0,14$). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans notre étude, l'alpha-foetoprotéine a été dosée chez seulement 40 des patients et chez 8 patients le taux était normal.

A ce jour, aucune étude n'a proposé de facteurs prédictifs de sensibilité au traitement par Lipiocis®.

3. la tolérance :

En général le traitement par le Lipiocis® a été très bien toléré. Nous n'avons pas observé d'effets secondaires graves, l'asthénie a été le symptôme le plus souvent ressenti, retrouvé chez 16 des patients au stade précoce et chez 22 patients à distance. Ceci est en accord avec les données de la littérature, notamment avec l'étude de Raoul qui décrivait essentiellement une asthénie dans les 2 semaines suivant le traitement (82;85).

L'élément qui semble être le plus difficile à mettre en place et à faire accepter par les patients serait l'isolement en chambre protégée pendant 1 semaine. Cependant dans notre étude, seul un de nos patients a mal toléré cet isolement. Ceci pourrait s'expliquer par la bonne prise en charge en amont par nos équipes de médecine nucléaire et de gastro-entérologie qui lors de la consultation avant l'inclusion délivrent une explication claire au

patient concernant l'isolement en chambre protégée. Cette observation confirme les études de la littérature (91).

Nous n'avons pas constaté de défaillance hépatique majeure après traitement par le Lipiocis®. Seulement 4 patients ont présenté un ictère en immédiat et 5 patients à distance du traitement. La relation directe entre le traitement et l'évolution de la maladie cirrhotique elle-même est d'appréciation difficile. De Baere trouvait quant à lui des décompensations hépatiques sévères après traitement, ce qui a conduit l'arrêt du traitement pour 6 patients, dans une série incluant 24 patients (83). Dans notre série aucun patient n'a développé précocement de décompensation ascitique ou d'encéphalopathie hépatique.

La complication la plus redoutée est la pneumopathie interstitielle. Cette pneumopathie survient à distance de l'injection (3 à 8 semaines en moyenne) et l'hypothèse de son mécanisme serait plutôt immuno-allergique, devant la mise en évidence d'éosinophiles entourant les gouttelettes de Lipiodol® au niveau pulmonaire. Dans notre étude aucun patient n'a présenté de détresse respiratoire pouvant faire craindre une pneumopathie liée au traitement par le Lipiocis®. L'incidence de cette pneumopathie interstitielle reste difficile à évaluer. Durant ces 2 dernières décennies, 21 cas graves ont été observés par l'équipe de Raoul et al (91). En étudiant tous les cas inclus dans les essais de phases I, II et III l'équipe de Raoul a pu mettre en évidence 8 cas de pneumopathie sévère dans une population de 327 patients traités par Lipiocis®. Un diagnostic précis a pu être établi pour 3 d'entre eux (infection, lymphangite carcinomateuse). Pour les 4 restants, ils considèrent que le Lipiocis® est responsable de la survenue d'une détresse respiratoire, ce qui donne une incidence de 1,5% et dont l'issue est fatale pour 50% des cas (91).

Ces chiffres s'approchent probablement le plus de la réalité.

Une autre explication pourrait être l'existence de multiples fistules vasculaires hépatiques notamment artério-sus-hépatiques ; le Lipiocis serait alors injecté en circulation systémique. Trois patients ont été récusés par la mise en évidence sur l'artériographie pré-injection de fistules artério-sus-hépatiques à haut débit.

Dès lors, ces fistules sont recherchées de façon active sur les TDM multi-phases pré-thérapeutiques.

4. La distribution du Lipiocis :

L'analyse de la distribution du Lipiocis® a été réalisée de 2 manières.

Une première analyse a été faite à J7 en étudiant la fixation sur les images planaires en scintigraphie et SPECT CT.

Une deuxième manière indirecte d'appréciation a été réalisée à 1 mois par l'étude de la fixation du Lipiodol® en TDM réalisé en contraste spontané.

Tous nos patients présentaient en scintigraphie un ciblage satisfaisant au niveau des lésions d'hépto-carcinome et une fixation non spécifique au niveau du poumon et du foie sain. En TDM, 83% des patients ont retenu le Lipiodol®.

La ou les raisons de la rétention de Lipiodol® par les carcinomes hépatocellulaires restent encore très hypothétiques, le principal facteur étant probablement lié aux particularités des microvaisseaux des hépatocarcinomes. Le Lipiodol® dans un foie normal est rapidement retrouvé dans le système porte, puis dans la circulation systémique, du fait de l'existence de communications artério-portales court-circuitant le sinusoiide. De telles communications seraient absentes des zones tumorales expliquant en partie la longue rétention du Lipiodol® au sein de la tumeur. Dans les formations tumorales le Lipiodol® est principalement retenu dans les espaces intravasculaires. Ceci serait dû à l'association d'une "orientation" préférentielle vers la tumeur, le Lipiodol ® suivant simplement le flux sanguin (les carcinomes hépatocellulaires sont en général hypervascularisés). Il existe également une rétention intratumorale prolongée du fait d'un effet d'embolisation des gouttelettes de Lipiodol® sur ces microvaisseaux, du fait de la lenteur du flux sanguin dans ces vaisseaux tumoraux et du fait d'anomalies des charges électrostatiques à la surface des cellules endothéliales. La taille des gouttelettes de Lipiodol® influencerait sa distribution: si les gouttelettes font moins de 1 µm la répartition du Lipiodol® sera relativement homogène dans la tumeur car elles seront arrêtées dans des vaisseaux de très petite taille; par contre si ces gouttelettes mesurent plus de 15 µm leur distribution sera plus irrégulière. Par ailleurs, les vaisseaux tumoraux sont plus "perméables" que les vaisseaux normaux permettant le passage de Lipiodol® dans les espaces extra vasculaires. Le Lipiodol® reste plus longtemps dans les espaces extracellulaires tumoraux du fait de l'absence de lymphatiques et de système réticuloendothélial. Enfin, des raisons d'ordre cellulaire (composition lipidique de la

membrane cellulaire) pourraient également expliquer la présence de fines gouttelettes de Lipiodol® dans certaines cellules tumorales (94).

Il a été démontré que le Lipiodol® est un vecteur d'agents thérapeutiques et que le couplage du Lipiodol® par l'iode 131 ne correspond pas à un artifice de marquage et que la distribution de l'iode 131 reflète bien la distribution du Lipiodol®, ceci n'étant pas tout à fait vrai concernant son élimination.

Deux questions ont été soulevées au long de notre travail.

La première question concerne la reproductibilité du processus de mélange Lipiodol® - Iode 131. Ce mélange a lieu en salle d'artériographie, par émulsion directe de 5 ml de Lipiodol® avec l'Iode 131, manuellement, dans des conditions de protection (protection plombée) pour l'équipe de médecine nucléaire qui assiste le geste d'embolisation. Normalement ce mélange est homogène et il est totalement injecté au niveau du foie, mais les émulsions à base de Lipiodol® sont particulièrement instables.

La deuxième interrogation concerne la dose absorbée par la tumeur. Dans notre étude nous n'avons pas calculé la dose absorbée par le foie tumoral lors du traitement par le Lipiodol®.

Cette dose a été étudiée par plusieurs équipes qui ont mis en évidence que seulement une partie de la dose injectée est absorbée par le foie tumoral. En général la dose absorbée est d'environ 61% au niveau de la tumeur, 23% dans le foie non tumoral et 16% dans les poumons. Cette biodistribution change lors du 2^e et 3^e traitement, et le rapport foie tumoral/foie se modifie en faveur du foie non tumoral (95). Les auteurs ont calculé la dose absorbée lors du premier traitement et rapportent des valeurs de 248 Gy (avec des extrêmes allant de 24 à 890 Gy) pour le premier traitement et des doses situées à 152 Gy (26 à 498 Gy) pour le 2^e traitement. Madsen et al rapportent une dose absorbée de 65 Gy/MBq après la première injection (96).

Yoo et al ont démontré une meilleure absorption de la dose injectée lors des cathétérismes sélectifs (97). Effectivement cette observation a été confirmée par l'étude de Maini et al qui retrouvaient des doses absorbées d'environ 328 Gy lors d'injections hypersélectives (98).

L'hétérogénéité tumorale, notamment dans les lésions volumineuses qui est responsable de la distribution plus ou moins aléatoire du Lipiodol® soulève la question de l'intérêt des injections hyperselectives.

Dans notre étude toutes les injections étaient réalisées dans l'artère hépatique propre.

5. La survie

En cas de thrombose porte, Raoul et al ont rapporté une amélioration significative de la survie globale chez les patients traités par Lipiocis® versus patients non traités (82). La médiane de survie était de 24 semaines dans le groupe traité. La survie globale à 3, 6 et 9 mois était respectivement de 71%, 48% et 7%, selon la méthode de Kaplan Meier.

De Baere et al ont retrouvé une survie similaire de 70%, 33%, 12% et 6% à 3, 6, 9 mois et 1 an pour une population identique. La médiane de survie était de 147 jours (pour une moyenne de 21 semaines) (83).

L'étude de Raoul et al en 1997 a permis d'élargir l'indication du Lipiocis® aux patients qui ne présentent pas de thrombose porte et il les a comparé au CEL. Dans ce travail, la survie à 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans était de 69%, 38%, 22%, 14% et 10%. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe Lipiocis® et le groupe CEL, mais une meilleure tolérance du traitement dans le groupe Lipiocis®. La médiane de survie globale n'était pas précisée (85).

Plus récemment, Borbath et al ont montré une médiane de survie à 203 jours (29 semaines) chez des patients porteurs de tumeurs multifocales avec et sans thrombose porte. Ils ont comparé le groupe CLIP $\leq$ 2 et CLIP $>$ 2, et ils ont trouvé une différence significative en médiane de survie (453 jours versus 60 jours). Les auteurs concluaient à une meilleure sélectivité des patients pouvant bénéficier d'un traitement par Lipiocis selon le score CLIP (84).

Dans notre étude, nous rapportons une survie globale meilleure avec une médiane de 32 semaines, soit 224 jours pour une population identique à celle de Raoul et al, de de Baere et une survie équivalente par rapport à celle de Borbath et al.

De plus, la survie à 3, 6, 9 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans respectivement de 90%, 65%, 45%, 35%, 22%, 6% et 1%

Cette survie est meilleure que celle des travaux de Baere et al et de Raoul et al en 1994, en raison peut-être de la moindre sévérité de la thrombose portale, des patients qui auront pu être actuellement inclus dans des protocoles de chimio-embolisation hypersélectives.

La survie de nos patients s'approche de celle retrouvée par Raoul et al chez des patients exempts de toute extension vasculaire (84) (cf tableau VII récapitulatif).

La différence de la survie dans le groupe Lipiocis® corrélée au groupe témoin est statistiquement significative ($p=0,007$). La survie dans le groupe témoin à 3, 6, 9 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans est de 47%, 28%, 10%, 8%, 0%, 0% et 0% et la médiane ne dépasse pas 8 semaines, soit 56 jours.

Survie en %	3 mois	6 mois	9 mois	1 an	2 ans
Etude Raoul 1994	71%	48%	7%	0%	0%
Etude Raoul 1997	69%	38%	22%	14%	10%
Etude de Baere	70%	33%	12%	6%	0%
Etude Nantes	90%	65%	45%	35%	22%

Tableau VII : tableau récapitulatif concernant la survie après traitement par Lipiocis®.

6. Les scores pronostiques

Ollivier-Hourmand et al ont démontré un effet délétère de la thrombose porte sur la survie. Les auteurs suggèrent de ne pas proposer de traitement par Lipiocis® aux patients en cas de thrombose porte (99).

Notre étude n'a par retrouvé de différence statistiquement significative sur la survie des patients présentant une thrombose portale versus les patients indemnes de thrombose ($p=0,36$). Ceci s'explique par le trop grand déséquilibre de nos deux groupes (86% de thrombose portale).

La détermination de la réponse au traitement et la construction de scores pronostiques sont extrêmement difficiles à établir en raison de l'hétérogénéité du carcinome hépatocellulaire. Le score d' Okuda est un score pronostique intéressant (100). Cependant, son caractère discriminatif est faible pour les petites tumeurs (101). Depuis 1998, deux nouvelles

classifications ont vu le jour: les scores BCLC et CLIP (annexe tableau I et II). Récemment, Grieco et al ont montré que ces deux scores étaient plus performants que celui d'Okuda. De plus, le BCLC permettait d'identifier quatre catégories (A1 à A4) pour les CHC au stade précoce avec une survie différente (102). Le CLIP a été réalisé à partir d'une large population non sélectionnée dont la majorité des patients bénéficiaient d'un traitement conservateur. Le travail de Grieco et al ne décelait pas de différence significative en terme de survie globale entre le CLIP et le BCLC (102). Cependant, Marrero et al établissaient la supériorité du BCLC comme ayant le meilleur pouvoir prédictif de survie en comparaison de 6 autres scores dont le CLIP. Un total de 239 patients était inclus prospectivement, 44% ont bénéficié d'un traitement curatif (103).

Dans notre travail, le score BCLC n'était pas prédictif de survie, car nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les patients ayant un score BCLC B et C. Aucun de nos patients n'était classé en score BCLC A.

Le BCLC n'est pas un score pronostique adapté aux patients traités par Lipiocis®. En revanche, il permet de diriger le malade vers une thérapeutique adaptée. Ainsi, les malades classés stade B et C peuvent être orientés vers un traitement par Lipidol® marqué (42% des patients de notre travail étaient classés B et 58% étaient classés C selon le score du BCLC), sans qu'il y ait de différence significative entre les 2 groupes. Un score BCLC C ne doit pas être un frein à l'inclusion de ces patients dans le traitement.

VI. CONCLUSION :

Le traitement du carcinome hépatocellulaire à un stade avancé et notamment dans le contexte de thrombose portale a permis le développement de Lipiodol® radiomarqué par l'iode 131 et a obtenu l'AMM dans cette indication. L'équipe de Raoul et al de Rennes a ouvert la voie en France de cette thérapeutique.

Notre étude réalisée au CHU de Nantes réalisée sur 50 patients traités par le Lipiocis® de novembre 2002 à juin 2009 a mis en évidence un gain de survie satisfaisant et nos résultats sont en accord avec les données de la littérature. La comparaison avec le groupe témoin présentant les mêmes caractéristiques cliniques mais n'ayant pas reçu de traitement par le Lipiocis® a également démontré ce gain en terme de survie. Nous n'avons pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre la survie et l'alpha-fœtoprotéine, le score clinique BCLC et l'existence d'une thrombose portale.

Même si l'introduction du Lipiocis® n'a pas révolutionné le traitement dans le carcinome hépatocellulaire, cette approche thérapeutique semble intéressante par son efficacité, sa bonne tolérance et son coût. Il s'agit d'une possibilité simple d'utilisation d'une irradiation ciblée qui laissent entrevoir d'autres possibilités thérapeutiques vectorisées : microsphères marquées par de l'Yttrium 90 ou marquage du Lipiodol® par du Rhénium 188 ou vectorisation intelligente par anticorps monoclonaux. Plusieurs études prometteuses sont actuellement en cours d'évaluation. La combinaison Lipiocis® avec la chimiothérapie systémique semble aussi être une autre voie intéressante. Les futures thérapies dans le carcinome hépatocellulaire s'orientent inévitablement vers ces thérapies ciblées combinées. La combinaison de la radiothérapie vectorisée avec d'autres agents, notamment les agents anti-angiogéniques, comme le Sorafénib pourrait s'avérer très intéressante dans le management du carcinome hépatocellulaire au stade avancé.

Des nouvelles études multicentriques seront nécessaires à l'avenir afin de mieux évaluer ces nouvelles thérapeutiques qui semblent très encourageantes et dont le Lipiocis® a été le promoteur de la radiothérapie interne dans le carcinome hépatocellulaire au stade avancé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9319):1734-9.
2. Barbare JC. Traitement du carcinome hépatocellulaire. *EMC-Hépatologie* 2008; 7-038-A-20.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 ; 55(2) : 74-108.
4. Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buemi A et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(10 Pt 1): 877-881.
5. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004 ; 127(5 suppl 1) : S35-50.
6. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399): 1907-1917.
7. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51(1 Pt 1): 3-30.
8. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353(9160) :1253-1257.
9. Bosch FX, Ribes J, Borrás J et al. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin liver dis* 1999; 19(3): 271-85.
10. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1997; 1(3):559-68.
11. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Viral infection in humans, 4th. New York : *Plenum Medical Book Co*, 1997 : 363-418.
12. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46(5):1350-6.
13. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003 ; 348(17):1625-38.
14. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(26): 1855-1859.

15. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5): 1208-1236.
16. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286): 958-965.
17. Lasky T, Magder L. Hepatocellular carcinoma p53 G > T transversions at codon 249: the fingerprint of aflatoxin exposure? *Environ Health perspect* 1997; 105(4):392-7.
18. Tanaka S, Kitamura T, Fujita M et al. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow Imaging. *Radiology* 1992; 182(1):161-5.
19. Monzawa S, Ichikawa T, Nakajima H et al. Dynamic CT for detecting small hepatocellular carcinoma: usefulness of delayed phase Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 88(1):147-53.
20. Colli A, Fraquelli M, Casazza G et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101(3):513-23.
21. Earls JP, Theise ND, Weinreb JC et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation. *Radiology* 1996 : 201(1):207-14.
22. Hussain HK, Nghiem HV, Johnson TD et al. T2-weighted MR imaging in the assessment of cirrhotic liver. *Radiology* 2004 ; 230(3):637-44.
23. Tranquart F, Correas JM, Ladam marcus V et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study. *J Radiol* 2009 ; 90(1 Pt 2):109-22.
24. Trevisani F, Rapaccini G, Farinati F, Benvegna L, Zoli M et al. Semi-annual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 734-744.
25. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003; 102(1): 78-82.
26. Bruix J, Sherman M, Llovet IM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35(3): 421-430.
27. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 101(4): 422-434.
28. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl1): S126-S132.

29. Burrel M, Llovet IM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38(4): 1034-1042.
30. Taouli B, Losada M, Holland A, Krinsky G. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl1): S144-S152.
31. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 311-322.
32. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Hemmann M, Radke C, Berg T et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33(5): 1080-1086.
33. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30(6): 1434-1440.
34. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693-699.
35. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson I, Bacchetti P, Venook A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6): 1394-1403.
36. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25(2): 181-200.
37. Duvoux C, Decaens T, Cherqui D. Extension of HCC liver transplantation criteria to patients with HCC < 5 nodules with a maximal diameter < 5 cm does not alter 5-year survival and recurrence rates. *Hepatology* 2005; 42(4):331A.
38. Decaens T, Roudot- Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F et al. Quel est l'impact réel de l'extension des critères de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire selon l'Université Californienne de San Francisco. *Journées Francophones de Pathologies Digestives* 2005.
39. Barbare JC. *Thesaurus de cancérologie*. 2005.
40. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F et al. Impact of pre-transplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11(7): 767-775.
41. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238(4): 508-518.
42. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238(6): 885-892.

43. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240(5): 900-909.
44. Befeler AS, Hayashi PH, Di Bisceglie AM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1752-1764.
45. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9155): 797-801.
46. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002; 3(10): 593-603.
47. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(2): 206-211.
48. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 237(5): 686-691.
49. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237(2): 208-217.
50. Liu H, Fu Y. Portal vein embolization before major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(14): 2051-2054.
51. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, Bolondi L et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197(1): 101-108.
52. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bassi AM, Moretti M, Di Giulio M et al. Longterm results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol* 1997; 7(4): 514-519.
53. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35(3): 519-524.
54. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228(1): 235-240.
55. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210(3):655-661.
56. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234(3): 961-967.

57. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127(6): 1714-1723.
58. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129(1):122-130.
59. Sitruk V, Serar O, Grando-Lemaire V, Mohand D, N'Kontchou G, Ganne-Carrie N et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27(4):381-390.
60. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi Y et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* 1983; 52(12): 2193-2200.
61. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37(2): 429-442.
62. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl1): S179-S188.
63. Ikeda K, Inoue H, Yano T, Kobayashi H, Nakajo M. Comparison of the anticancer effect of ADMOS alone and ADMOS with CDDP in the treatment of hepatocellular carcinoma by intra-arterial injection. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 Suppl: S65-S68.
64. Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, Okuda S, Sasaki Y, Imaoka S et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97(4): 965-971.
65. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005; (16) :1627-1639.
66. Yan ZP, Lin G, Zhao HY, Dong YH. An experimental study and clinical pilot trials on yttrium-90 glass microspheres through the hepatic artery for treatment of primary liver cancer. *Cancer* 1993 ; 72 : 3210-3215.
67. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation *J. Surg. Oncol.* 2006 ; 94 : 572-586.
68. Order S, Pajak T, Leibel S et al. A randomized prospective trial comparing full dose chemotherapy to I-131 antiferritin: an RTOG study. *Int J Radiat oncol Boil Phys* 1991 ; 20(5):953-63.
69. Kumar A, Srivastava DN, Chau TT. Inoperable hepatocellular carcinoma: transarterial 188Re HDD-labeled iodized oil for treatment-prospective multicenter clinical trial *Radiology* 2007; 243 : 509-519.

70. Abou-Alfa JK, Schwartz L, Ricci S et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 10; 24(26):4293-300.
71. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 24; 359(4):378-90.
72. Boix L, Bruix J, Castells A, Fuster J, Bru C, Visa J et al. Sex hormone receptors in hepatocellular carcinoma. Is there a rationale for hormonal treatment? *J Hepatol* 1993; 17(2): 187-191.
73. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4338-4346.
74. Barbare JC, Houmani Z, Imbert A. Traitement du carcinome hépatocellulaire en 2004. *Hepato-Gastro* 2004; 11(4):283-289.
75. Olweny C, Hakim J, Gudza I, Kiire C, Cheang M, Clinch I. Quality of life-focused randomized clinical trial in the treatment of 113 hepatocellular carcinoma patients in Zimbabwe: a collaborative study. *Proc ASCO* 1999; 18:575a.
76. Taieb J, Bonyhay L, Golli L, Ducreux M, Boleslawski E, Tigaud JM et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* 2003; 98(12): 2664-2670.
77. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998; 42(3): 442-447.
78. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36(3): 687-691.
79. Allgaier HP, Becker G, Olschewski M, Zahringer A, Blum HE. Octreotide treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: first results of the randomised placebo-controlled double blind HECTOR trial. *Hepatology* 2003; 38:760A.
80. Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JP and al. Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. Part I. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology* 1988 ; 168 (2) : 541-5
81. Raoul JL, Bretagne JF, Caucanas JP, Pariente EA, Boyer J, Paris JC et al. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Results of a French multicenter phase II trial of transarterial injection of iodine 131-labeled Lipiodol. *Cancer* 1992; 69(2): 346-352.
82. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994; 35(11): 1782-1787.
83. De Baere T, Taourel P, Tubiana JM, Kuoch V, Ducreux M, Lumbroso J et al. Hepatic intraarterial 131 I iodized oil for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with impeded portal venous flow. *Radiology* 1999; 212(3): 665-668.

84. Borbath I, Lhommel R, Bittich L, Goffette P, Annet L, Van Beers BE et al. 131 I Labelled-iodized oil for palliative treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(9):905-910.
85. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131 I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26(5): 1156-1161.
86. Bhattacharya S, Novell JR, Dusheiko GM, Hilson AJ, Dick R, Hobbs KE. Epirubicin Lipiodol chemotherapy versus 131 iodine-Lipiodol radiotherapy in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995; 76(11): 2202-2210.
87. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9155): 797-801.
88. Partensky C, Sassolas G, Henry L, Paliard P, Maddem GJ. Intra-arterial iodine 131 labeled lipiodol as adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma: a phase 2 clinical study. *Arch Surg* 2000; 135(11): 1298-1300.
89. Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003; 38(5): 1237-1241.
90. Raoul JL, Messner M, Boucher E et al. Preoperative treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of 131 I-labelled lipiodol. *Br j Surg* 2003 ; 90 (11) : 1379-83.
91. Raoul JL. Natural history of hepatocellular carcinoma and current treatment options. *Semin Nucl med* 2008 ; 38 (2) : S13-18.
92. Boucher E, Garin E, Gylligomarc'h A et al. Intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol for treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiother oncol* 2007 ; 82 (1) : 76-82.
93. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.
94. Raoul JL. L'angiographie lipiodolée au cours des carcinomes hépato-cellulaires. Apport du Lipiodol marquée à l'Iode 131. *J Radiol* 1986; 67: 797-801.
95. Becker S, Laffont S, Vitry F et al. Dosimetric evaluation and therapeutic response to internal radiation therapy of hepatocarcinomas using iodine-131-labelled lipiodol. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 815-825.
96. Madsen MT, Park CH, Thakur ML. Dosimetry of iodine 131 ethiodol in the treatment of hepatoma. *J Nucl Med* 1988; 29: 1038-1044.

97. Yoo HS, Park CH, Suh JH et al. Radioionidated fatty acid esters in the management of hepatocellular carcinoma: preliminary findings. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23 (Suppl): S 54-58.
98. Maini CL, Scelsa MG, Fiumara C et al. Superselective intra-arterial radiometabolic therapy with I-131 Lipiodol in hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 221-226.
99. Ollivierhourmand I, Switers O, Gallard JC, Chiche L, Salamé E, Ollivier JM et al. Facteurs prédictifs de réponse à l'injection intra-artérielle de Lipiodol marqué à l'iode 131 (Lipiodol®) en cas de carcinome hépatocellulaire. *Journées Francophones de Pathologies Digestives* 2005.
100. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56(4): 918-928.
101. Shouval D. HCC: what's the score. *Gut* 2002; 50(6):749-750.
102. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54(3):411-418
103. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41(4): 707-716.

ANNEXE

ANNEXE

Variables	0	1	2
Classification Child-Pugh	A	B	C
Morphologie tumorale	Nodule unique et < 50%	Nodules multiples et < 50%	Massif ≥ 50%
AFP (g/l)	< 400	≥ 400	
Thrombose portale	Non	Oui	

Tableau I : classification CLIP (cancer of the liver italian program)

Stade	Performans status	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	Unique <5cm	I	Pas d'HTP et bili N
A2	0	Unique <5cm	I	HTP, Bili N
A3	0	Unique <5cm	I	HTP, hyperbili
A4	0	3 tumeurs <3cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : intermédiaire	0	multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué	1-2	Invasion vasculaire métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

Tableau II : classification BCLC : stade A et B : tous les critères doivent être remplis ; stade C et D : un seul critère suffit. HTP: hypertension portale

Variables	Sévérité	Score
Encéphalopathie	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Ascite	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Bilirubinémie (μmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albuminémie (g/l)	>35	1
	28-35	2
	<28	3
Taux de prothrombine	>50%	1
	40 à 50%	2
	<40%	3

Tableau III: classification **Child Pugh** : stade A=5-6 ; stade B=7-9 ; stade C=10-15

stade	activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
2	Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Tableau IV : performans status

ABBREVIATIONS :

AASLD : American Association for the Study of Liver Disease

AEG : altération de l'état général

AFP : alpha-foetoprotéine

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CEL : chimioembolisation

CHC : carcinome hépatocellulaire

CLIP : Cancer of the Liver Italian Program

DOA : décompensation oedémato-ascitique

EASL : European Association for the Study of the Liver

HC : hémochromatose

HD : hémorragie digestive

HTP : hypertension portale

IRM : imagerie par résonnance magnétique nucléaire

NAFLD : non alcoholic fatty liver disease

NASH : non alcoholic steato-hepatitis

OMS : organisation mondiale de la santé

PS : performans status

RECIST : response évaluation criteria in solid tumor

RF : radiofréquence

TDM : tomodensitométrie

TP : temps de prothrombine

VO : varices oesophagiennes

VHA : virus hépatite A

VHB : virus hépatite B

VHC : virus hépatite C

WHO : world healthy organisation

NOM : LINTIA-GAULTIER PRENOM : Alina **Titre de Thèse : LE LIPIOCIS® DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : ETUDE RETROSPECTIVE**

RESUME

BUT : L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'efficacité du traitement par le Lipiocis® dans le carcinome hépatocellulaire au stade avancé avec ou sans thrombose portale. Puis de corréler cette survie aux paramètres clinico-biologiques et de rechercher les complications précoces et tardives.

MATERIELS ET METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au CHU de Nantes sur 50 patients traités par le Lipiocis® de novembre 2002 à juin 2009, comparée au groupe témoin de 36 patients ayant les mêmes caractéristiques cliniques.

RESULTATS : Pour le groupe Lipiocis® la médiane de la survie est de 32 semaines, soit 224 jours. La survie globale est de 90% à 3 mois, 65% à 6 mois, 45% à 9 mois, 35% à 1 an, 22% à 2 ans, 6% à 3 ans et 1% à 5 ans. Pour le groupe témoin la médiane de survie est de 8 semaines, soit 56 jours et la survie globale est de 47% à 3 mois, 28% à 6 mois, 10% à 9 mois, 8% à 1 an et 0% à 2 ans. Le gain de survie est statistiquement significatif ($p=0,007$). La tolérance de ce traitement est bonne, aucun effet indésirable grave n'est relevé, notamment aucun cas de pneumopathie liée au Lipiocis®. Il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre la survie et l'alpha-fœtoprotéine ($p=0,14$), le score clinique BCLC et l'existence d'une thrombose portale ($p=0,36$).

CONCLUSION : Cette étude a mis en évidence un gain de survie satisfaisant et nos résultats sont en accord avec les données de la littérature. Cette approche thérapeutique semble intéressante par son efficacité, sa bonne tolérance et son coût. Il s'agit d'une possibilité simple d'utilisation d'une irradiation ciblée qui laissent entrevoir d'autres possibilités thérapeutiques vectorisées qui sont en cours d'évaluation.

MOTS-CLES

Lipiocis®, carcinome hépatocellulaire, thrombose portale.